

УДК 616-16

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-5-139-159

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ: АКТУАЛЬНАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МЕСТО ТЕХНОЛОГИЙ В СТРАТЕГИИ КЛИНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ

А.А. Плеханов¹, И.А. Рыжков², Е.Б. Киселева¹, С.В. Панфилов³, А.А. Михайлова⁴,
М.А. Сироткина¹, Н.Д. Гладкова¹, Е.В. Григорьев⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «При-волжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», ул. Петровка, 25, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 107031; ³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», ул. Деловая, 11/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603163; ⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбара, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Данный литературный обзор охватывает классические и современные представления о патофизиологии микроциркуляции, нарушения которой лежат в основе большинства критических состояний. Такие осложнения могут развиваться у пациентов после разных хирургических вмешательств и приводить к развитию полиорганной недостаточности, в лечении которой и в настоещее время остается множество нерешенных задач.
- Разработка стандарта мониторинга микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции улучшит исходы критических пациентов и позволит профилактировать органную гипоперфузию в periоперационном периоде и во время лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Резюме

Важнейшей проблемой проведения мероприятий интенсивной терапии пациентам в условиях отделения реанимации/операционной при развитии системной воспалительной реакции (связанной как с агрессивной хирургией, так и с шоком, ишемией и реперфузией) является явный недостаток эффективных клинических и лабораторных инструментов диагностики ухудшения микроциркуляции в органах и тканях (периферической гипоперфузии). Стоит отметить, что диагностика и терапия уже возникших нарушений макрогемодинамики не гарантирует улучшения микроциркуляции и достаточного купирования гипоксии органов, что подтверждается современными тенденциями сохранения высоких показателей смертности критических пациентов при развитии шока и полиорганной недостаточности. Поэтому необходима разработка новых и адаптированных к клиническому использованию инструментов и стратегий их применения для прямой диагностики микроциркуляторных нарушений в целях прогнозирования развития полиорганной недостаточности и своевременного оказания целевой терапии. Данный обзор подробно раскрывает основные аспекты этиологии и патогенеза нарушений микроциркуляции при критических состояниях, патофизиологию механизмов микроциркуляторной дисфункции, а также, возможную роль перспективных инструментальных технологий прямого мониторинга за изменениями микроциркуляции у постели больного. Учитывая многогранность и взаимосвязь процессов, происходящих при нарушении микроциркуляторной гемодинамики и органной перфузии, подчеркнута острая необходимость во внедрении клинически эффективного метода диагностики и прогноза развития полиорганной недостаточности у пациентов группы риска для заблаговременной и обоснованной коррекции терапевтических действий. В обзоре рассмотрены потенциальные для клинического использования методы витальной видеомикроскопии и оптической когерентной томографии ангиографии, их достоинства и недостатки для решения задач прикроватной прямой диагностики микроциркуляторной дисфункции.

Ключевые слова

Микроциркуляция • Гемодинамическая когерентность • Шок • Ручная видеомикроскопия • Полиорганская недостаточность • Митохондриальная дисфункция

Поступила в редакцию: 15.09.2025; поступила после доработки: 30.09.2025; принята к печати: 08.10.2025

MICROCIRCULATION IN CRITICAL CARE: CURRENT PATHOPHYSIOLOGY AND PLACE IN THE STRATEGY OF MONITORING CRITICAL CONDITIONS AS A MONITORING TECHNOLOGY

**A.A. Plekhanov¹, I.A. Ryzhkov², E.B. Kiseleva¹, S.V. Panfilov³, A.A. Mikhailova⁴,
M.A. Sirotkina¹, N.D. Gladkova¹, E.V. Grigoriev⁴**

¹ Privilzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950; ² Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation", 25, bld. 2, Petrovka St., Moscow, Russian Federation, 107031; ³ Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary", 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603163; ⁴ Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- This literature review covers classical and modern concepts of the pathophysiology of microcirculation, the disorders of which underlie most critical conditions. Such complications can develop in patients after various surgical interventions and lead to the development of multiple organ failure, which still has many unresolved problems in its treatment.
- The development of a standard for monitoring microcirculatory and mitochondrial dysfunction will improve the outcomes of critical patients and prevent organ hypoperfusion in the perioperative period and during treatment in intensive care units.

The most important problem of intensive care measures for patients in the intensive care unit/operating room with the development of a systemic inflammatory reaction (associated with both aggressive surgery and shock, ischemia and reperfusion) is the obvious lack of effective clinical and laboratory diagnostic tools for the deterioration of microcirculation in organs and tissues (peripheral hypoperfusion). It is worth noting that the diagnosis and therapy of macrohemodynamic disorders that have already occurred does not guarantee improved microcirculation and sufficient relief of organ hypoxia, which is confirmed by current trends in maintaining high mortality rates in critical patients with shock and multiple organ failure. Therefore, it is necessary to develop new tools and strategies adapted to clinical use for the direct diagnosis of microcirculatory disorders in order to predict the development of multiple organ failure and timely targeted therapy. This review reveals in detail the main aspects of the etiology and pathogenesis of microcirculation disorders in critical conditions, the pathophysiology of the mechanisms of microcirculatory dysfunction, as well as the possible role of promising instrumental technologies for direct monitoring of microcirculation changes at the patient's bedside. Taking into account the versatility and interrelation of the processes occurring in violation of microcirculatory hemodynamics and organ perfusion, the urgent need for the introduction of a clinically effective method of diagnosis and prognosis of the development of multiple organ failure in patients at risk for early and informed correction of therapeutic actions is emphasized. The review examines the potential methods of vital video microscopy and optical coherence tomography angiography for clinical use, their advantages and disadvantages for solving the problems of bedside direct diagnosis of microcirculatory dysfunction.

Abstract

Microcirculation • Hemodynamic coherence • Shock • Hand videomicroscopy • Multiorgan failure • Mitochondrial dysfunction

Keywords

Received: 15.09.2025; received in revised form: 30.09.2025; accepted: 08.10.2025

Список сокращений

АТФ	аденозинтрифосфорная кислота	ПОН	полиорганская недостаточность
ГК	гемодинамическая когерентность	РВМ	ручная видеомикроскопия
ММДС	микроциркуляторно-митохондриальный дистресс	ТРМ	темнопольная ручная микроскопия
ОКТА	оптическая когерентная томография-ангиография	NO	оксид азота

Введение

Нарушение процессов доставки/потребления кислорода наряду с нарушением кислородного транспорта у пациентов в критических состояниях считается одними из основных механизмов инициации полиорганской недостаточности [1, 2]. При доставке, кислород в формах связанный с гемоглобином и свободно растворенной при нормальных атмосферных условиях формах за счет синхронизированной работы сердца и периферического кровообращения (сердечный выброс, контрактильная способность миокарда, компетентный клапанный аппарат, правильный/синусовый ритм и адекватная преднагрузка) поступает в замкнутую систему сосудов, приносящих его и источники энергии по микроциркуляторному руслу к тканям и клеткам каждого органа. В процессе потребления кислород усваивается тканями и органами в зависимости от метаболических потребностей последних [3]. Тут стоит отметить, что основным условием нормального тканевого метаболизма является поддержание адекватной потребностям конкретного органа оксигенации тканей с резюмирующим образованием 38 молекул АТФ, получаемых в ходе аэробного гликолиза при параллельной минимизации вклада анаэробного гликолиза (образование 2 молекул АТФ и с превалированием лактата).

Производство энергии в клетке зависит от трех взаимосвязанных процессов, протекающих в митохондрии: гликолиза в цитоплазме, цикла Кребса и цепи переноса электронов в митохондриях. Гликолиз представляет собой последовательность ферментативных реакций, которые расщепляют глюкозу до пирувата. В присутствии кислорода пируват и другие молекулы (жирные кислоты и аминокислоты) попадают в митохондрии, где они полностью окисляются в цикле Кребса. Восстановленные НАДН и ФАДН переносят электроны на комплексы дыхательных ферментов, расположенные во внутренней митохондриальной мембране (цепь переноса электронов) для генерации АТФ путем окислительного фосфорилирования. НАДН отдает электроны конкретно комплексу I, тогда как ФАДН восстанавливает комплекс II. Затем электроны передаются через кофермент Q (убихинон) в комплекс III, после чего транспортируются через цитохромом С в комплекс IV (цитохромоксидазу); кислород вос-

станавливается до воды. Перенос электронов через комплексы I, III и IV создает протонный градиент на внутренней мембране митохондрий, который используется АТФ-синтазой (комплекс V) для получения энергии путем фосфорилирования АДФ. Полное окисление одной молекулы глюкозы дает 30–36 молекул АТФ. Гликолиз может происходить и при отсутствии кислорода. Однако при недостатке кислорода пируват больше не может окисляться в митохондриях и, таким образом, метаболизируется до лактата в цитоплазме. Гликолиз представляет собой гораздо менее эффективный метаболический путь по сравнению с циклом Кребса и окислительным фосфорилированием, поскольку на одну молекулу глюкозы приходится всего 2 молекулы АТФ [4].

Стоит отметить, что система микроциркуляции в цепочке транспорта кислорода и тканевого газообмена занимает ведущую роль. Превалирующим способом газообмена в области периферического кровообращения является диффузия, дополняющая конвекционный транспорт, что достигается за счет значительного увеличения площади диффузии и медленного перемещения кислорода к клеткам и внутриклеточным органеллам – митохондриям, ответственным за клеточное дыхание и энергетический метаболизм [5].

В ходе формирования любого критического состояния (в зависимости от фазы течения) реализуются все виды гипоксии (гипоксическая, гемическая, циркуляторная, тканевая и смешанная). Но к настоящему моменту в рутинной практике врач-реаниматолог не имеет достаточных и эффективных методов мониторинга за компонентами всех видов гипоксии. Ввиду этого мониторинг микроциркуляции и оценка вклада кризиса микроциркуляции в критическое состояние, а главное – возможность управления микроциркуляторным кровотоком срьезно ограничены.

Основой нормального функционирования микроциркуляции считается сохраненное сопряжение между притоком крови к органу и метаболической потребностью последнего, с одной стороны, и возможность усиления микроциркуляторного потока конкретного органа при повышении метаболических потребностей – с другой [6]. Органная система кровообращения включает в себя органные артерии, мелкие артерии и терминалные артериолы

(прекапиллярные артериолы сосудистого сопротивления), капилляры (собственно «обменные» сосуды, не имеющие сократительных гладкомышечных элементов), посткапиллярные резистивные венулы, емкостные вены и крупные органные вены. Артериальная система является системой высокого давления и малого объема, венозная система – система большого объема и малого давления. Кровоток из артериальной в венозную систему может протекать через разное число капилляров, а процесс вовлечения большего числа капилляров в обмен называется «капиллярный рекрутинг». Суть данного процесса состоит в следующем: в микроциркуляции локальная регуляция кровотока достигается за счет сокращения и расслабления гладких мышц сосудов, входящих в состав сосудистой стенки артериол. Изменения тонуса гладкой мускулатуры возникают в ответ на изменения уровня кислорода и других метаболитов, внутрипросветного давления и напряжение сдвига стенки просвета. Данные сосудистые реакции действуют не только локально, но и вызывают реакции дистального сосудистого русла, что вызывает их дальнейшее расширение или сужение. Получающийся в результате скоординированный контроль тонуса гладкой мускулатуры в сосудах способствует регуляции кровотока в ответ на изменения метаболических потребностей ткани [7, 8].

Процесс регуляции тонуса микрососудов зависит от уровня циркулирующих эндогенных катехоламинов, активности вегетативной симпатической нервной системы, эндогенных вазоактивных медиаторов воспаления, таких как ангиотензин II, брадикинин, вазопрессин, лимфатического оттока, сдавления микрососудов извне по причине накопления жидкости в интерстициальном пространстве, длины микрососудов, воздействия локальных органных метаболитов (ионы калия, аденоzin), pH, pCO₂, осмолярности, уровня эндогенного оксида азота и его активных метаболитов (увеличение напряжения сдвига эндотелиоцитов ведет к выбросу оксида азота в локальный кровоток). В зависимости от уровня экспрессии рецепторов (типа и плотности) на эндотелиоцитах, места образования вазоактивного вещества (люминальное или базальное), концентрации катехоламинов и проницаемости сосудистого барьера, биологически активные медиаторы вызывают вазодилатацию или вазоконстрикцию [9, 10].

Эндотелий, капиллярная утечка, гликокаликс, микроциркуляция

Классическая концепция Старлинга предполагает, что фильтрация жидкости происходит преимущественно в артериолярной зоне капилляров, большая часть жидкости реабсорбируется в венулярной зоне капиллярного русла, остаток жидкости в интерстициальном пространстве транспортируется обратно

в системный венозный кровоток через лимфатическую систему. Движущими силами в этой классической концепции являются внутрисосудистое гидростатическое давление (параметр выше в артериолярном сегменте по сравнению с венулярным), интерстициальное гидростатическое давление и противодействующее ему онкотическое давление (высокое внутри сосуда и низкое в интерстиции) [11].

Однако введение относительно новой концепции вовлечения сосудистого гликокаликса в активный трансмембранный обмен жидкости в направлении «внутрисосудистый просвет – интерстиций» изменило классическое представление Старлинга [12, 13]. Поверхность эндотелиального люминального слоя, состоящего из эндотелиального гликокаликса и фиксированных молекул альбумина, ограничивает перемещение жидкости в интерстиции. Это происходит за счет превышения показателя онкотического давления, создаваемого альбумином, связанным с гликокаликсом. Кроме того, показана и важность сохранения градиента онкотического давления между апикальными и базальными зонами гликокаликса. Тканевая гипоксия увеличивает общую сосудистую проницаемость, усиливает утечку в интерстициальное пространство даже при низком внутрисосудистом гидростатическом давлении, что формирует синдром капиллярной утечки [14, 15].

В состав комплекса, обеспечивающего барьерную функцию эндотелия входит также межклеточное взаимодействие и соединения клеток, в котором участвует несколько типов соединений: щелевые контакты (основной белок – коннексин, регулирует перемещение молекул малой массы через эндотелий), белки плотных контактов (клаудин, окклюдин, молекулы адгезии, цингулин и парацингулин), адгезивные соединения [17, 18]. Кроме того, в качестве фактора поддержания целостного эндотелиального барьера выступает напряжение сдвига. Так, экспрессия факторов транскрипции KLF2/4 индуцируется ламинарным напряжением и поддерживает эндотелий в стабильном состоянии путем снижения регуляции воспаления и ингибирования проокоагулянтной активности эндотелия, что характеризуется снижением экспрессии поверхностного тканевого фактора и увеличении экспрессии тромбомодулина. Молекулы адгезии эндотелиоцитов и тромбоцитов, механосенсорный комплекс опосредуют ответ эндотелиальных клеток на напряжение сдвига [19, 20].

Повреждение эндотелиальной поверхности и гликокаликса считается важным фактором развития критического состояния в условиях шока (ишемии и реперфузии органов и тканей), системного воспаления, перегрузки объемом инфузионных сред, субклиническим воспалением на фоне системного атеросклероза [16].

При остром воспалении как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), так и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP), активируют плейотропные пути в микросудистых эндотелиальных клетках, что инициирует переход от гомеостатического фенотипа (характеризующегося гиперселективной и регулируемой проницаемостью) к активированному фенотипу (характеризующемуся гиперпроницаемостью). Несколько механизмов способствуют повышению проницаемости, вызванной воспалением: дестабилизация адгезивных молекул и плотных контактов, разрушение гликокаликса, окислительный стресс и гибель клеток [21]. DAMP, в свою очередь, распознаются рецепторами распознавания образов (PRR), экспрессируемыми резидентными воспалительными клетками (макрофагами и тучными клетками), инициируя воспалительную реакцию и активируя эндотелиоциты путем продукции провоспалительных цитокинов [22–24].

Деградация гликокаликса может способствовать повышению микросудистой проницаемости и локальному увеличению окислительного стресса. Было показано, что сепсис и другие острые воспалительные заболевания связаны с деструкцией гликокаликса, что подтверждается повышением уровня сывороточных маркеров деградации – синдекан-1, гиалуронан и гликозаминогликаны. Такие циркулирующие уровни биомаркеров связаны с капиллярной утечкой и неблагоприятным исходом [25–27].

Окислительно-восстановительный дисбаланс также может вызвать гибель эндотелиальных клеток через апоптоз или некроз. Свободные формы кислорода и активные формы азота запускают программу клеточной смерти как через митохондриальные, так и через внешние (рецепторы смерти и эндоплазматический ретикулум) сигнальные пути. Степень окислительно-восстановительного дисбаланса определяет, подвергнутся ли эндотелиальные клетки апоптозу или некрозу, однако оба пути деградации клеток могут значительно усилить эндотелиальную дисфункцию. Гибель эндотелиальных клеток включает в себя потерю структурных и мембранных свойств, что усугубляет проницаемость, утечку альбумина и жидкости, а следовательно – повреждение органов и отек интерстиция [28–30].

Стоит упомянуть, что ряд авторов описывает эндотелиопатию, вызванную шоком (SHINE) как отдельный синдром, который обусловлен выраженной симптоадреналовой гиперактивацией при шоке, что приводит к стимуляции эндотелия, повреждению гликокаликса и в конечном итоге – к нарушению перфузии конечных органов и кризису микроциркуляции [31]. Кроме того, теория активного повреждающего влияния на эндотелий и микроциркуляцию инфузионных сред (их качества

и количества, при воздействии катехоламиновых фармакологических препаратов) подтверждается рядом исследований. Так, авторы подтверждают эту теорию на основании выводов о механических эффектах агрессивных протоколов реанимации, включая быстрое введение болюсов жидкости для увеличения объема внутрисудистой жидкости. Кроме того, увеличение объема циркулирующей крови и давления в кровеносных сосудах может генерировать силы сдвига, приводящие к деградации гликокаликса и последующей эндотелиальной дисфункции [32].

Подытожив, можно подчеркнуть, что агрессивная жидкостная реанимация с увеличением объема циркулирующей крови усугубляет эндотелиопатию, предрасполагая к прогрессирующему ухудшению состояния конечных органов и, в конечном итоге, к неблагоприятным исходам шока [33–35].

Микроциркуляторно-митохондральный дистресс синдром

Рядом исследователей было отмечено, что в ходе реализации факторов и событий критического состояния могут существовать два фенотипа соотношения макро- и микромедиодинамики: (1) для первого характерно ограничение доставки кислорода в системном кровотоке и нормальная сохраненная регуляция микроциркуляторного кровообращения (примерами могут быть гиповолемический, геморрагический или кардиогенный шоки); (2) при втором – ограничение доставки кислорода не наблюдается, но вследствие нарушенной регуляции микроциркуляции и невосприимчивости рецепторного аппарата гладких мышц артериол к эндогенным и экзогенным вазопрессорным стимулам развивается тканевая дизоксия (септический шок, смешанный шок) [36, 37].

Во время шока оксигенация микроциркуляторного русла становится крайне неоднородной с хорошо оксигенированными микроциркуляторными единицами рядом с единицами, имеющими признаки тканевой гипоксии. Подобные микроциркуляторные единицы были названы «слабыми» (weak microcirculatory unit), поскольку они первыми становятся дизоксическими во время микроциркуляторного дистресса и последними восстанавливаются после эпизода ишемии и реперфузии. Наличие подобных гипоксических микроциркуляторных единиц слабой активности предполагает, что эти единицы шунтируются. Шунтирование кислорода из микроциркуляторного русла может объяснить состояние при сепсисе, при котором признаки регионарной дизоксии очевидны, несмотря на, по-видимому, достаточную доставку кислорода. Наличие слабых микроциркуляторных единиц было впервые обнаружено в сердце, и вскоре слабые микроциркуляторные единицы были об-

наружены также в других органах, таких как ворсинки слизистой оболочки кишечника и корковый слой почек [38, 39].

Авторы полагают, что наличие слабых микроциркуляторных единиц в различных органах и их реакция на гипоксемию и сепсис определяются специфической микроциркуляторной архитектоникой органа. Тем не менее, шунтированные участки микроциркуляторной сети могут быть задействованы с помощью локально действующих вазоактивных модуляторов. Так, оксид азота, не только благодаря его роли в реализации эффектов ауторегуляции, но и благодаря измененной экспрессии индуцибелльной NO-синтазы и влиянию на гемореологические параметры (такие как деформируемость эритроцитов) может оказывать влияние на восстановление кровотока в подобных областях микроциркуляции. Выброс липополисахарида (ЛПС) ведет к цитокин-опосредованному увеличению активности индуцибелльной синтазы оксида азота в гладкомышечных клетках сосудов, в результате чего подавляется чувствительность к норэпинефрину, снижается сосудистый тонус вплоть до полной потери способности к ауторегуляции [40–42].

Эксперименты, показывающие, что повышенное парциальное давление кислорода (РО2) в тканях некоторых органов животных и пациентов с сепсисом в сочетании с низким потреблением кислорода и отсутствием клеточной гибели приводят к гипотезе о «неиспользовании кислорода». Были предложены различные биохимические механизмы или медиаторы для объяснения клеточной дисфункции и цитопатической гипоксии *in vitro* и в исследованиях на животных, включая инактивацию пируватдегидрогеназы, обратимое ингибирование цитохромоксидазы, ингибирование митохондриальных дыхательных комплексов пероксинитритом. Принципиальным выводом авторов является сопряжение механизмов шунтирования крови и нарушения функции митохондрий в критических состояниях, что и позволило выделить такую дефицитацию как микроциркуляторно-митохондриальный дистресс синдром (ММДС) [43].

Так, в работе [44] авторы изучали, связаны ли изменения биоэнергетического статуса при тяжелом сепсисе с повышенной продукцией оксида азота (NO), митохондриальной дисфункцией и истощением антиоксидантов, а также, связаны ли эти отклонения с органной недостаточностью и исходом. Проводилась биопсия скелетных мышц у пациентов с сепсисом в критическом состоянии в течение 24 часов после поступления в отделение интенсивной терапии и у девяти контрольных пациентов (перенесших плановую операцию на тазобедренном суставе) с оценкой активности дыхательной цепи (комплексы I–IV), концентрации АТФ, восстановленного глутатиона и концентра-

ции нитрата-нитрита. Авторы обнаружили значительное снижение концентрации АТФ у умерших пациентов с сепсисом по сравнению с выжившими пациентами с сепсисом и контрольной группой. Кроме того, они обнаружили, что активность комплекса I имеет значительную обратную корреляцию с потребностью в норадреналине и смертностью. Наблюдалась значительная положительная корреляция между концентрацией нитратов/нитритов в тканях и тяжестью заболевания. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с сепсисом существует связь между перепроизводством NO, истощением антиоксидантов, дисфункцией митохондрий и снижением концентрации АТФ, что связано с органной недостаточностью и исходом [44].

Биоэнергетическая недостаточность является важным патофизиологическим механизмом, объясняющим полиорганическую недостаточность (ПОН) при критических состояниях. Авторы отметили, что ММДС – состояние, которое плохо характеризуется системными гемодинамическими и кислородными переменными, что объясняет, почему в прошлом такие параметры давали неудовлетворительные результаты реанимации. Вероятно, что при прогрессировании ММДС микроциркуляторная дисфункция сменяется митохондриальной недостаточностью [45–47].

Термин «цитопатическая гипоксия» был предложен M.Fink как применительно к сепсису, так и к любому критическому состоянию при условии развития кризиса микроциркуляции и ПОН [48]. Цитопатическая дизоксия относится к нарушению образования АТФ, несмотря на нормальные или супранормальные уровни РО2 в тканях. Она может быть результатом нескольких факторов: снижения доставки ключевых субстратов (например, пирувата) в цикл трикарбоновых кислот, ингибирования различных компонентов цикла Кребса или ферментов цепи переноса электронов, таких как комплексы I и IV и разобщения цепи переноса электронов со снижением градиента протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану, что приводит к выработке тепла, а не генерации АТФ. Несмотря на ограничения в определении функции митохондрий, существует множество экспериментальных доказательств того, что митохондриальная дыхательная активность имеет решающее значение для недостаточности органов, связанных с шоком, аналогично потенциальной роли нарушенной микроциркуляторной перфузии и оксигенации. Несколько исследований на грызунах, которые включали реанимацию, продемонстрировали гиперлактатемию, несмотря на неизмененное или даже повышенное тканевое РО2, и это совпадало как со сниженной функцией, так и со структурным повреждением митохондрий [49, 50].

Существуют убедительные клинические дока-

зательства того, что, несмотря на адекватную реанимацию, снижение митохондриального дыхания наблюдается у пациентов после первичного лечения циркуляторного шока и связано с худшими исходами. Так, в исследовании пациентов с септическим шоком активность комплекса I митохондрий была ниже у невыживших, чем у выживших пациентов; и соответствующие значения содержания АТФ в тканях отражали этот результат. Более того, активность комплекса I была обратно пропорциональна концентрации и активности основного митохондриального антиоксиданта глутатиона и была напрямую связана с концентрациями нитрата/нитрита, что указывает на решающую роль окислительного и нитрозативного стресса в митохондриальной дисфункции, связанной с шоком [51].

На ранней стадии, когда клеточный энергетический аппарат, вероятно, все еще функционирует, а подача кислорода может представлять собой ограничивающий фактор, устранение тканевой гипоксии может улучшить надвигающуюся клеточную энергетическую недостаточность и снизить частоту/тяжесть дисфункции органов. На поздней стадии, когда произошло повреждение митохондрий, и клетка стала по своей природе неспособной использовать кислород для производства АТФ, подобная стратегия может не принести никакой пользы [52].

Эффект гемодинамической когерентности и механизмы нарушения

Гемодинамическая когерентность (ГК) между макро- и микроциркуляцией – состояние, при котором стабильность системной гемодинамики или способы коррекции системной гемодинамики эффективно поддерживают регионарную органную и микроциркуляторную перфузию и доставку кислорода в орган с целью сохранения функциональной целостности клеток и тканей. Многие исследования описывают состояния потери ГК, когда реанимация приводит к нормализации системной гемодинамики, но не приводит к параллельному улучшению микроциркуляторной перфузии и оксигенации. Концепция потери ГК объясняет неблагоприятные результаты исследований, когда в ходе реализации протоколов реанимации, целью которых была нормальная или супранормальная доставка кислорода, исследователи не наблюдали значительного роста выживаемости или свободы от ПОН. Нормализация системного кровообращения без параллельного улучшения периферического и микроциркуляторного кровотока конкретных органов в таком случае была малоэффективной [53, 54].

Синтезируемый эндотелиоцитами NO играет решающую роль в регуляции кровотока микроциркуляции. Снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) может привести

к повышенной чувствительности микроциркуляции к вазоконстрикторам, что вызывает уменьшение кровотока по микрососудам. И наоборот, повышенная экспрессия индуцибелной синтазы оксида азота (iNOS) может вызвать чрезмерную вазодилатацию [55, 56].

Шок нарушает плотные соединения и адгезионные соединения между эндотелиальными клетками, что вместе с деградацией гликокаликса способствует проницаемости эндотелия, что делает деградацию гликокаликса важнейшим компонентом нарушения ГК [57]. Симпатоадреналовая активация и воспаление при шоке могут повышать активность молекул адгезии на люминальной поверхности эндотелиальных клетках (молекулы межклеточной адгезии-1 ICAM-1 и молекулы адгезии сосудистых клеток-1 VCAM-1), что формирует предрасположенность к иммунному микротромбозу [58].

Авторы показали важную роль в реализации иммунного тромбоза медиаторов воспаления. Так, при стимуляции ЛПС, интерлейкином-1 бета (ИЛ-1 β) или фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) перицитов, последние могут секретировать значительное количество провоспалительных молекул и хемокинов, а также повышать экспрессию молекул эндотелиальной адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина). Это усиливает взаимодействие между воспалительными клетками и микрососудистым эндотелием, еще больше усугубляя воспалительное повреждение сосудистого эндотелиального барьера. Деградация гликокаликса обнажает эти молекулы адгезии, способствуя адгезии и агрегации эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в микрососудах [59].

Кроме того, активированные эндотелиальные клетки с повышенной экспрессией проокоагулянтных веществ и сниженной активностью антикоагулянтов могут активировать локальный путь свертывания, что приводит к образованию микротромбов в микроциркуляторном русле. При восстановлении системного артериального давления микроциркуляция может оставаться невосстановленной из-за иммунной блокады микротромбами, что потенциально может привести к рефрактерному шоку, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию или ПОН [59].

Вазомоторная реактивность и застой

Повышенное венозное давление может быть результатом различных факторов, таких как снижение СО, чрезмерная инфузационная терапия, искусственная вентиляция легких или повышенное внутрибрюшное давление. Это может создать противодавление, которое ухудшает кровоток из капилляров в вены, что приводит к микроциркуляторным расстройствам за счет нарушения градиента давления в микроциркуляции [60].

Артериолы микроциркуляторного русла окружены гладкими мышцами сосудов и регулируются симпатическими нервами. Чрезмерная симпатическая активность может привести к вазоконстрикции, что снижает кровоток в микроциркуляторном русле. Это снижение кровотока может отрицательно влиять на перфузию тканей и общую функцию органов, что может привести к ишемии или нарушению метаболических процессов. У пациентов с шоком на определенных стадиях заболевания может наблюдаться дисбаланс функции симпатических и парасимпатических нервов. Возбуждение симпатических нервов может спровоцировать выброс адреналина и норадреналина, в то время как ненадлежащее применение вазоактивных препаратов может еще больше усугубить вазоконстрикцию [61].

Противоположностью чрезмерной вазоконстрикции при шоке является вазоплегия, которая характеризуется вазомоторной гиперактивностью кровеносных сосудов к вазоконстрикторным веществам, выраженной вазодилатацией и значительным снижением системного сосудистого сопротивления, несмотря на нормальный или высокий сердечный индекс. Патофизиология вазоплегии при шоке сложна и включает различные механизмы в сосудистых гладкомышечных клетках, такие как десенсибилизация рецепторов, сопряженных с G-белком (адренорецепторы, рецепторы вазопрессина 1, рецепторы ангиотензина 1 типа), изменение путей вторичных мессенджеров, недостаточность кортикостероидов, связанная с критическим заболеванием, и повышенная продукция вазодилататорных медиаторов (оксид азота, простациклин, аденоzin) [62]. На микроциркуляторном уровне вазоплегия нарушает регуляцию кровотока, что приводит к перераспределению перфузии от жизненно важных органов и тканей [63].

Нарушения микроциркуляции при критических состояниях

Состояние шока сопровождается или отсутствием нарушений ГК или потерей последней. Простое восстановление системной гемодинамики становится неэффективным для восстановления микроциркуляции и нивелирования гипоперфузии тканей [64]. Состояние нарушения ГК между макро- и микроциркуляцией различных органов и систем было доказано в ряде клинических и экспериментальных исследованиях в конце 1990-х – начале 2000-х гг. Так, в ходе оценки влияния повышенного среднего артериального давления (САД) на системный метаболизм кислорода и региональную перфузию тканей при септическом шоке пациентов введение норэпинефрина не оказывает существенного влияния на системный метаболизм кислорода, микроциркуляторный кровоток кожи, диурез или спланхническую перфузию [65].

В условиях эксперимента авторы проверили гипотезу о том, что стойкая гипоперфузия ворсинок слизистой оболочки кишечника объясняет внутрислизистый ацидоз после реанимации при эндотоксическом шоке. Инфузционная терапия, направленная на коррекцию глобальной доставки кислорода, корректировала как серозную микроциркуляцию кишечника, так и подъязычную микроциркуляцию, но не смогла восстановить перфузию слизистой оболочки кишечника. Внутрислизистый ацидоз может быть обусловлен сохраняющейся гипоперфузией ворсинок [66].

Однако, сохранение ГК ассоциировалось с благоприятным исходом методов интенсивной терапии. Так, авторы для доказательства связи между плотностью перфузируемых сосудов и возникновением ПОН/летальностью, а также для выявления системных гемодинамических и перфузионных факторов микрососудистой дисфункции провели ретроспективное многоцентровое исследование более сотни пациентов с септическим шоком. По итогу авторы пришли к выводам, что плотность перфузируемых сосудов достоверно связана с дисфункцией органов и летальностью у пациентов с септическим шоком. Наличие гиперлактатемии и высокой потребности в норэпинефрине увеличивает вероятность обнаружения тяжелой фоновой микрососудистой дисфункции [67].

Авторы изучали ранние показатели макроциркуляции и микроциркуляторной перфузии у пациентов с тяжелым сепсисом/септическим шоком и сравнивали показатели микроциркуляции у выживших после сепсиса и у невыживших. Использовалась ортогональная поляризационная спектральная визуализация для прямой оценки сублингвальной (подъязычной) микроциркуляции у пациентов. Было показано, что показатели микроциркуляции были ниже (выраженная гетерогенность перфузии и более низкая скорость кровотока) у невыживших пациентов по сравнению с выжившими. Эти же показатели (гетерогенность и скорость кровотока) также были достоверно ниже по мере нарастания тяжести системной сердечно-сосудистой дисфункции (снижение артериального давления) [68].

Для геморрагического шока картина была отличной от шока септического. Так, авторы поставили целью исследования оценить динамику сублингвальной микроциркуляции при травматическом геморрагическом шоке в течение первых четырех дней после травмы. У пациентов с тяжелой травмой сублингвальную микроциркуляцию оценивали при включении в исследование и далее в постреанимационном лечении. Было получено, что сублингвальная микроциркуляция была нарушена в течение 72 часов, несмотря на восстановление микрососудистой циркуляции после остановки

ки кровотечения у пациентов с травматическим геморрагическим шоком и более выраженным снижением индекса микрососудистого потока / доли перфузируемых сосудов, что было связано с высоким баллом по шкале оценки органной недостаточности. Показано, что начальная доля перфузируемых сосудов на первый день коррелирует с предиктором органной недостаточности на четвертый день [69, 70].

Стоит отметить, что нарушения ГК могут быть время-зависимыми. Так, авторы в ходе исследования микроциркуляторных и митохондриальных реакций после десяти часов тяжелой левожелудочковой недостаточности при использовании модели кардиогенного шока (микроэмболизация левой коронарной артерии) с закрытой грудной клеткой у свиней показали, что на фоне низкого сердечного выброса, гипотензии, олигурии и выраженного снижения сатурации кислорода в смешанной вене и печени – показатели общей плотности сосудов и плотности перфузируемых сосудов в подъязычной зоне полностью сохранялись на протяжении всех экспериментов. Это позволило авторам сделать вывод, что микроциркуляция сохраняется на фоне нелеченого кардиогенного шока, несмотря на гипоперфузию жизненно важных органов [71].

На основании прямого наблюдения за микроциркуляцией в различных органах были предложены варианты нарушения микроциркуляторного кровотока (классы). Каждый из этих классов микроциркуляторных нарушений связан с уменьшением функциональной плотности капилляров (ФПК) и, следовательно, потерей способности микроциркуляции транспортировать кислород к тканям. Снижение ФПК может способствовать функциональному и/или анатомическому шунтированию, что не может быть обнаружено мониторингом макроциркуляции [72].

Общепринято выделять четыре типа микроциркуляторных изменений, лежащих в основе потери ГК [73]:

1) Гетерогенность микроциркуляторной перфузии с закупоренными капиллярами наряду с капиллярами с сохранением тока эритроцитов. Исследования показали, что изменения первого типа являются результатом обструкции микроциркуляторных сосудов эритроцитами, вызванной дисфункцией эндотелиальных клеток, и/или гемореологическими изменениями и/или нарушением вазомоторного тонуса.

2) Гемодилюция, при которой снижается число капилляров с сохраненным током эритроцитов, что приводит к увеличению расстояния диффузии между переносящими кислород эритроцитами и клетками тканей. Изменения второго типа, связанные с гемодилюцией, были отмечены в основном у пациентов, перенесших операцию на сердце, у которых

гемодилюция, вызванная праймингом, кардиоплегией и введением жидкости, приводят к уменьшению числа капилляров, заполненных эритроцитами. Это приводит к увеличению расстояния диффузии между капиллярами и клетками. Гемодилюция приводит к изменению вязкости крови и снижению скорости сдвига, что является одним из основных компонентов регуляции сосудистого тонуса.

3) Вазоконстрикция, при которой артериальная вазоконстрикция приводит к микроциркуляторной ишемии или повышенному венозному давлению, вызывающему микроциркуляторную тампонаду, что приводят к нарушению оксигенации тканей. Нарушения ГК третьего типа были продемонстрированы в нескольких клинических исследованиях и включают в себя иногда непреднамеренную и необнаруженную манипуляцию системными переменными, что приводит к стазу или тампонаде микроциркуляторного потока.

4) Отек тканей, вызванный капиллярной утечкой, что приводит к увеличению расстояния диффузии между эритроцитами и клетками тканей. Микроциркуляторное изменение четвертого типа связано с отеком тканей, вызванным капиллярной утечкой и отеком из-за повреждения эндотелиальных клеток, потери барьеров гликокаликса и/или нарушения адгезии и плотных контактов. Гипоксия тканей увеличивает расстояние диффузии между эритроцитами в капиллярах и клетками тканей, что вызвано накоплением тканевой воды.

Возможности мониторинга гемодинамической когерентности

Далее мы рассмотрим исследования изменений сублингвальной микроциркуляции актуальными и перспективными методами витальной видеомикроскопии и оптической когерентной томографии ангиографии. Стоит отметить, что большинство важнейших дефиниций и классификационных характеристик для данного типа мониторинга были описаны в эксперименте и в клинике на основании исследований, использующих варианты витальной видеомикроскопии сублингвального области – темнопольной ручной микроскопии. Иные технологии, которые также будут рассмотрены кратко ниже, по своей сути имеют ограниченную доказательную базу. Однако принципы классификации нарушения микроциркуляции при условии прямой визуализации могут быть использованы в ходе проведения исследований и получения данных при использовании технологий, альтернативных витальной видеомикроскопии. Иные методы непрямой оценки изменений микроциркуляции, например использование технологии лазерной допплерофлюметрии, в данный обзор не включены по причине их «косвенного» характера оценки микроциркуляции и отсутствия прямой визуализации/имиджинга ми-

крососудов, что по мнению ряда авторов считается серьезным ограничением таких методов.

Витальная видеомикроскопия позволяет осуществлять прямую визуализацию потока эритроцитов и собственно микрососудов и определять соотношение показателей в микроциркуляторном русле, что на данный момент является золотым стандартом оценки функционального состояния микроциркуляции и перфузии тканей. История развития технологии витальной видеомикроскопии сублингвальной области – ручной видеомикроскопии (PBM) имеет ряд технологических разработок с конечной целью внедрения этих устройств в рутинное клиническое использование.

Темнопольная микроскопия в технологии PBM использует кольцо светодиодов, направляющих свет с длиной волны 540 нм на ткань. Свет поглощается гемоглобином и позволяет различать эритроциты, как содержащие гемоглобин клетки, и окружающие структуры/контуры микрососудов. Полученное изображение показывает эритроциты как темные структуры, визуально контрастирующие с более светлым фоном. При дальнейшем своем развитии технология темнопольной микроскопии оптимизировалась в нескольких направлениях – прежде всего в направлении повышения качества изображений. Волны воздействуют на ткань короткими импульсами (длительностью 2 мс), синхронизированными с получением изображения, что улучшает глубину проникновения в ткань и контраст между микроциркуляцией и окружающими структурами. Традиционные протоколы анализа видеозаписей (клипов) включали ручной контроль изображения и полукаличественную оценку кровотока эритроцитов в каждом идентифицированном сосуде. Анализ одного клипа занимает около 20 минут, что ведет к задержке между получением изображения и результатом длительностью не менее одного часа (поскольку для количественного анализа требуется несколько клипов). Такой временной интервал представляет собой существенное препятствие для клинического применения оценки микроциркуляции, поэтому несколько групп (исследовательских и коммерческих) разработали программное обеспечение, автоматизирующее этот процесс [74].

Авторские коллективы приводят довольно подробное описание вариантов темнопольной микроскопии и сопоставления методов и поколений PBM, что доступно для читателей обзора в ниже-приведенном источнике [75]. Устройства первого поколения были основаны на сочетании ортогональной поляризационной спектральной визуализации (коммерческий прибор Cytoscan) [76, 77]. Далее была разработана камера второго поколения на основе микроскопии бокового темного поля (коммерческое устройство Microscan). Авторы разработали и внедрили программную платформу

для автономного анализа полученных клипов при записи движения крови по микрососудам. Были разработаны системы подсчета баллов для оценки микроциркуляции и оценки качества полученных изображений [78].

Устройства первого и второго поколений имели ряд недостатков, которые ограничивали их применимость для рутинного клинического использования, наиболее важным из которых была их неспособность автоматически анализировать микроциркуляторные изображения [79]. Для устранения этих недостатков представлено устройство третьего поколения под названием Cytoscan IDF, основанное на микроскопии смежного темного поля. Устройство состоит из управляемого компьютером датчика высокого разрешения и сверхкороткоимпульсного освещения, необходимого для точного измерения скорости движения эритроцитов. В дополнение к этим функциям PBM имеет специально разработанную линзу микроскопа, которая создает изображения высокого разрешения, показывающие примерно на 30% больше капилляров, чем устройства предыдущего поколения.

Однако среди недостатков методов витальной видеомикроскопии можно выделить частое и неминуемое возникновение артефактов (давления микроскопа на изучаемые ткани, смещения области сканирования, слабого освещения и неравномерного фокуса), требующих постоянного контроля качества записей в процессе съемки квалифицированным специалистом, где отсутствие последнего часто приводит к отбраковке большинства данных из-за неприемлемого качества записей даже при ручной обработке. Также слабой стороной таких методов является высокая продолжительность кропотливой процедуры постобработки записей (ввиду частой некорректной оценки параметров микроциркуляции при использовании существующих подходов к автоматическому анализу данных) [80]. Кроме того, не раз сообщалось о высокой гетерогенности микроциркуляторных особенностей в разных зонах сублингвальной области, но исследования по выработке стандартной процедуры оценки и выбору наиболее воспроизведенной зоны не были проведены [81]; можно даже отметить мониторинг изменения микроциркуляции сосочеков языка при заявлении сублингвально мониторинге [82], что подтверждает необходимость проработки этого вопроса.

Другим перспективным методом для визуализации изменений микроциркуляции сублингвальной области является ангиография на основе технологии *оптической когерентной томографии* (ОКТ-А). Метод оптической визуализации ОКТ позволяет получать высокоразрешающие изображения внутренней микроструктуры материалов и биологических систем, на основании детектиро-

вания обратно рассеянного света ближнего инфракрасного диапазона. Стандартно, ОКТ-изображения представляют собой двумерные наборы данных, отражающие обратное оптическое рассеяние в плоскости поперечного сечения ткани. Такую визуализацию можно проводить *in situ* в режиме реального времени [83–85].

В последнее время достижения в технологии ОКТ сделали возможным получение изображений непрозрачных биологических тканей, что делает перспективным применение ОКТ в широком спектре медицинских специальностей. Глубина такой визуализации ограничена оптическим затуханием из-за рассеивания и поглощения ткани. Тем не менее, в большинстве тканей можно получить изображение глубиной до 1–2 мм. Хотя глубина визуализации не такая большая, как при ультразвуке, разрешение ОКТ более чем в 10–100 раз выше, чем у стандартного клинического ультразвука [86]. Современные технологии ОКТ-визуализации имеют разрешение от 1 до 15 мкм, которые позволяет визуализировать морфологические особенности изучаемой ткани с точностью близкой к гистологической. Изображения ОКТ представляют собой двумерный или трехмерный набор данных, демонстрирующий различия в оптическом обратном рассеянии в плоскости поперечного сечения или объеме [87].

Можно выделить некоторые особенности ОКТ-А, определяющие потенциал использования технологии в реанимационной практике мониторинга сублингвальной микроциркуляции: (1) высокое пространственное разрешение, позволяющее различать архитектонику сосудов и калибровать их размер относительно друг друга; (2) неинвазивная нетравмирующая label-free диагностика, позволяющая проводить оценку изменений микроциркуляции сублингвальной области человека; (3) получение результата в реальном времени и обработка данных в течение нескольких минут позволяет проводить прикроватные исследования пациентов реанимационного профиля; и (4) компактность и портативность ОКТ-девайсов является важным фактором для внедрения прибора медицинского назначения в условия клинической практики.

Однако стоит сказать, что опыт применения ОКТ-А в экспериментальной и клинической реаниматологии весьма ограничен. Так, например, в работе [88] авторы разработали метод измерения относительной скорости кровотока с использованием ОКТ-А в сетчатке и сосудистой оболочке глаза и исследовали возможность применения этого метода для оценки микроциркуляторной функции в моделях сепсиса и геморрагического шока у крыс. Использовали две модели сепсиса: 6-часовой сепсис без лечения и 30-часовой сепсис с поддержанием среднего артериального давления, а также

модель геморрагического шока с введением объема инфузионной терапии и контролем кровопотери. Индекс кровотока, который рассчитывался по ОКТ-А изображениям для мониторинга среднего значения относительного кровотока по микрососудам, снижался для 6-часовой модели тяжелого сепсиса. В 30-часовой модели умеренного сепсиса индекс снижался при поддержании САД, а лактат увеличивался. В модели геморрагического шока изменение индекса кровотока соответствовало уровню среднего артериального давления и лактата. Авторы показали эффективность ОКТ-А для оценки состояния микроциркуляции при шоке, однако ограничением как данного исследования, так и всех последующих было отсутствие сопоставления данных ОКТ-А в бассейне сетчатки с иными микрососудистыми бассейнами, а также отсутствие сопоставления с «золотыми» стандартами оценки микроциркуляции [88].

В другом исследовании авторы разработали протокол ОКТ-А визуализации для модели ишемического и реперфузионного повреждения (ИРП) почек у мышей, чтобы исследовать корреляцию между изменениями микрососудов почек и тяжестью ишемического повреждения. Животные были разделены на группы с легкой и умеренной ИРП в зависимости от продолжительности ишемии (10 и 35 минут, соответственно). Данные ОКТ-А были получены с различными временными интервалами между сканированием для расчета полуколичественного индекса кровотока в поверхностных (50–70 мкм) и глубоких (220–340 мкм) капиллярах почечной коры. Группа с легким ИРП не показала значительного изменения индекса потока как в поверхностных, так и в глубоких слоях. Группа с умеренным ИРП показала значительное снижение индекса потока в поверхностном и глубоких слоях, соответственно. Через семь недель после индукции ИРП группа с умеренным ИРП показала более низкую функцию почек и более высокое отложение коллагена, чем группа с легким ИРП. Так, ОКТ-А визуализация мышьей модели ИРП выявила изменения поверхностного кровотока после ишемического повреждения. Более выраженное снижение поверхностного кровотока по сравнению с глубоким кровотоком было связано с устойчивой дисфункцией микроциркуляции после ИРП [89].

Еще в одном исследовании авторы оценили возможность ОКТ-А для бесконтактной оценки сублингвальной микроциркуляции человека. Сублингвальная микроциркуляция была визуализирована у десяти здоровых добровольцев параллельно с помощью *home-made* ОКТ-А устройства и микроскопии смежного темного поля Cytosam IDF (текущий золотой стандарт). Изображения ОКТ-А были проанализированы с учетом параметра плотности перфузируемых сосудов. Видеоролики Cytosam

IDF были проанализированы в соответствии с текущими рекомендациями. В итоге авторы получили сопоставимые и достоверно не отличающиеся результаты изучения сублингвальной микроциркуляции по параметру плотности перфузируемых сосудов (как основного сопоставимого для двух технологий параметра) [90, 91]. По результатам данного исследования можно с уверенностью говорить о высоких перспективах технологии ОКТ-А для диагностики нарушений микроциркуляции пациентов в условиях клиники.

Принципиальные требования к реализации клинического мониторинга нарушений микроциркуляции

Можно сказать прямо, что соответствующего клиническим требованиям, объективного и надежного метода мониторинга перфузии органов микроциркуляторного русла до сих пор не существует. В повседневной клинической практике интенсивной терапии используются «нисходящие» глобальные производные микроциркуляторной дисфункции, такие как лактат, pH тонометрия, сатурация смешанной венозной крови кислородом, в дополнение к измерениям доставки (DO_2) и поглощения кислорода (VO_2), а также веноартериальный градиент по pCO_2 . Однако, и глобальные индексы, и системные параметры перфузии микроциркуляции не удовлетворяют требованиям к мониторингу органной перфузии и оценки микроциркуляции, что, собственно, и является обоснованием к разработке и совершенствованию технологии диагностики микроциркуляторных нарушений на основании детекции сосудов сублингвальной области (в частности, метода золотого стандарта витальной видеомикроскопии). Такая прямая оценка микроциркуляторной перфузии представляется более совершенным и прямым подходом [92–95].

С учетом большого опыта использования темнопольной витальной видеомикроскопии (и иных устройств и технологий) для прямой визуализации микроциркуляторного русла, можно сформулировать некие единые требования, предъявляемые к подобным устройствам, представленные в таблице [96].

Важнейшим недостатком всех технологий визуализации микроциркуляции у критического пациента считается невозможность их рутинного применения в практике, несмотря на большой пул научных исследований и статей, ранее опубликованных по данной тематике. Прежде всего, это объясняется невключением методик витальной видеомикроскопии во все текущие итерации клинических рекомендаций по всем видам шока, как иностранных, так и русскоязычных.

Стоит отметить, что в 2014 г. был организован консенсус по циркуляторному шоку и мониторингу

гемодинамики как наиболее важной составляющей оценки состояния пациента и выработке стратегии интенсивной терапии на основании показателей этого мониторинга. Целью данного консенсуса было формирование единого мнения по диагностике, лечению и мониторингу пациентов с шоком. Европейское общество интенсивной терапии пригласило двенадцать экспертов сформировать рабочую группу для обновления предыдущего консенсуса, который был опубликован в 2007 г. Экспертам были заданы следующие вопросы: (1) Каковы эпидемиологические и патофизиологические особенности шока в отделении интенсивной терапии? (2) Следует ли контролировать преднагрузку и реакцию на инфузию при шоке? (3) Как и когда необходимо контролировать ударный объем или сердечный выброс при шоке? (4) Какие маркеры регионарной микроциркуляции можно контролировать, и как можно оценить клеточную функцию при шоке? (5) Каковы доказательства в пользу использования гемодинамического мониторинга для определения стратегии терапии при шоке? Были использованы четыре типа решения экспертов: определение, рекомендация, наилучшая практика и констатация факта. Основной вывод относительно микроциркуляции был неутешительный – эксперты считают, что методики оценки регионального кровообращения или микроциркуляции могут быть использованы исключительно в исследовательских целях (двадцатый пункт консенсуса) [108].

Подобное решение экспертов, несмотря на почти двадцатилетний опыт разработки и прикладного использования технологий витальной видеомикроскопии прежде всего в клинической практике контрастирует со шквалом работ, которые публикуются по данному направлению мониторинга критических пациентов. Тут стоит упомянуть геометрическую прогрессию роста числа публикаций по микроциркуляции, витальной видеомикроскопии и шоку, включающих демонстрации/новые толкования/изменения взглядов на этиологию и патогенез происходящих процессов у пациентов реанимационного профиля начиная с 2003 г. – именно тогда появлялись и широко внедрялись первые клинические апликации технологий витальной видеомикроскопии сублингвальной области пациентов. Более того, в рамках формирование концепции фенотипов, именно данное направление по выявлению фенотипов критического пациента на основании паттернов нарушения микроциркуляции является на сегодня ведущим в развитии клинического применения технологии ручной витальной видеомикроскопии темного поля.

С учетом того, что в составе всех имеющихся на данный момент клинических рекомендаций по терапии шока указано, что мониторинг микроциркуляции и периферической перфузии показан с

использованием как минимум оценки параметров глобальных индексов и показателей (лактат, вено-артериальная разница по pCO_2), продолжение исследований по расширению клинических доказательств и получению преимуществ по терапии шока, полученных на основании данных инструментальных методов аппаратного контроля за нарушениями микроциркуляции более чем обосновано.

Требования, выдвигаемые к технологиям прямого мониторинга параметров микроциркуляции [96]
Requirements for technologies for direct monitoring of microcirculation parameters [96]

Требование / Requirement	Расшифровка / Decoding	Реализация / Implementation	Ограничения и опасности / Restrictions and hazards	Литература / Literature
Исключение влияния артефактов / Exclusion of the influence of artifacts	Движение датчика при условии неполноценной фиксации его в области наблюдения за биологической тканью. Артефакты движения пациента (отсутствие миорелаксации, судороги, остаточный нейромышечный блок, непреднамеренная гипотермия и мышечная дрожь, реабилитационные мероприятия, пропозиция и иные постуральные маневры / Sensor movement if it is not properly fixed in the area of observation of biological tissue. Artefacts of the patient's movement (lack of muscle relaxation, convulsions, residual neuromuscular block, unintentional hypothermia and muscle tremors, rehabilitation measures, pron-position and other postural maneuvers)	Фиксирующие устройства для стабилизации системы «датчик – голова пациента». Вакуумные фиксаторы датчика в области его контакта с тканью. Обеспечение неподвижности пациента (коррекция судорог, нормализация температуры, миоплегия, исключение движения пациента и его иммобилизация) / Fixing devices for stabilizing the “sensor-patient's head” system. Vacuum retainers of the sensor in the area of its contact with the fabric. Ensuring patient immobility (correction of seizures, normalization of temperature, myoplegia, exclusion of patient movement and its immobilization)	Принятие неправильных терапевтических решений. Избыточная седация и миоплегия. Отказ от реабилитации / Making the wrong therapeutic decisions. Excessive sedation and myoplegia. Refusal to rehabilitate	[97, 98]
Технология / Technology	Сложности в обеспечении минимального поля для получения сигнала и изображения, потребность в обученном операторе, получение большого объема изображений, потребность в исключении артефактов записи, потребность в сегментации (для анализа должны быть выделена артериола – капилляр – венула). Потребность в минимально допустимом отрезке времени для получения приемлемого изображения. Требования к оптическим компонентам технологии / Consists in providing a minimum field for signal and image acquisition, the need for a trained operator, obtaining a large volume of images, the need to exclude artefact recording artefacts, the need for segmentation (arteriole – capillary – venule should be selected for analysis). The need for a minimum allowable amount of time to get an acceptable image. Requirements for optical components of the technology	Использование математических моделей и способов обработки полученной информации, в том числе – использованием инструментов искусственного интеллекта. Стандартизация процедуры записи. Обучение оператора. Протоколы настройки камеры и записи / Use of mathematical models and methods of processing the received information, including the use of artificial intelligence tools. Standardization of the recording procedure. Operator training. Camera setup and recording protocols	Требования к математическому аппарату обработки изображения. Высокая стоимость приборов / Requirements for mathematical image processing tools. High cost of devices	[99–101]
Стандартизация процедуры / Standardization of the procedure	Базовые параметры перфузии могут отличаться среди здоровых людей и среди пациентов, что обусловлено основным заболеванием, коморбидной патологией (например, системный атеросклероз), хроническим приемом препаратов, активно влияющих на параметры микротензиметрии (антиагреганты, противовоспалительные препараты, гепарины) / Basic perfusion parameters may differ between healthy people and patients due to the underlying disease, comorbid pathology (for example, systemic atherosclerosis), chronic use of drugs that actively affect the parameters of microhemodynamics (antiplatelet agents, anti-inflammatory drugs, heparins)	Определение «нормативных» референсных значений с введением поправочных коэффициентов на возраст, пол пациента / Determination of “normative” reference values with the introduction of correction factors for the patient's age, gender	Принятие неправильных терапевтических решений / Making incorrect therapeutic decisions	[102–105]
Доказательность и клиническая эффективность внедрения технологии / Evidence-based and clinical effectiveness of technology implementation	Неоднозначная трактовка прикроватных методов не позволяет использовать анализ микроциркуляции для принятия терапевтических решений, влияющих на конечные клинические (а не биомаркерные и/или «реанимационные») точки / Ambiguous interpretation of bedside methods does not allow the use of microcirculation analysis for making therapeutic decisions that affect the final clinical (and not biomarker) results. and/or “resuscitation” services) points	Внедрение работоспособных/валидированных технологий с учетом потребности в нормативных значениях предлагаемых показателей / Implementation of workable / validated technologies taking into account the need for standard values of the proposed indicators	Организация исследований для дальнейшего включения в состав клинических рекомендаций / Organization of studies for further inclusion in clinical recommendations	[106, 107]

Заключение

Микроциркуляторно-митохондриальная дисфункция считается важнейшим компонентом формирования критического состояния. Мониторинг дисфункции в виде прикроватного варианта к настоящему моменту в полной мере не разработан – метод золотого стандарта (вitalная видеомикроскопия) имеет ряд непреодолимых недостатков, а развитие других методов (имеющих преимущества при клинической рутинной диагностике) характеризуется медленной динамикой. Можно отметить перспективы метода ОКТ-А как наиболее удобного для реализации диагностики нарушений микроциркуляции у постели больного по сравнению с технологиями витальной видеомикроскопии.

Конфликт интересов

А.А. Плеханов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Рыжков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Б. Киселева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Панфилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Сироткина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Д. Гладкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено за счет средств гранта Российской научного фонда, проект № 25-75-10160.

Информация об авторах

Плеханов Антон Андреевич, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории оптической когерентной томографии научно-исследовательского института экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0301-5358

Рыжков Иван Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией экспериментальных исследований, ведущий научный сотрудник, врач – анестезиолог-реаниматолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0631-5666

Киселева Елена Борисовна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории оптической когерентной томографии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4769-417X

Панфилов Сергей Валерьевич, врач – анестезиолог-реаниматолог Государственное автономное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-2108-1544

Михайлова Алена Александровна, врач – анестезиолог-реаниматолог, младший научный сотрудник Лаборатории анестезиологии, реаниматологии и патофизиологии критических состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Сироткина Марина Александровна, кандидат биологических наук директор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский

Author Information Form

Plekhanov Anton A., Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher at the Laboratory of Optical Coherence Tomography of the Scientific Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0301-5358

Ryzhkov Ivan A., Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental Research, Leading Researcher, Anesthesiologist and Intensive Care Physician at the Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0631-5666

Kiseleva Elena B., Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Optical Coherence Tomography of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4769-417X

Panfilov Sergey V., Intensive care anesthesiologist at the Research Institute of Clinical Oncology “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary”, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-2108-1544

Mikhailova Alyona A., Intensive care anesthesiologist, Junior Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pathophysiology of Critical Conditions of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Sirotkina Marina A., Candidate of Biological Sciences, Director of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4665-8292

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4665-8292

Гладкова Наталья Дорофеевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая лабораторией оптической когерентной томографии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8386-7157

Григорьев Евгений Валерьевич, член-корреспондент РАН заместитель директора по научной и лечебной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Вклад авторов в статью

ПАА – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РИА – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕБ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПСВ – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СМА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГНД – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГЕВ – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ПАА – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

РИА – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

КЕБ – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ПСВ – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

МАА – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СМА – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ГНД – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ГЕВ – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gutierrez G, Lund N, Bryan-Brown CW. Cellular oxygen utilization during multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 1989;5(2):271-287.
2. Bersten A, Sibbald WJ. Circulatory disturbances in multiple systems organ failure. *Crit Care Clin.* 1989;5(2):233-254.
3. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. Медицина. 1988
4. Preau, S., Vodovar, D., Jung, B. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann. Intensive Care* 11, 104 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00893-7>
5. Ostergaard L, Granfeldt A, Secher N, Tietze A, Iversen NK, Jensen MS, et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:1246–59
6. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol* (1985). 2016;120:226–35
7. Andersen P, Saltin B. Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol.* 1985 Sep;366:233-49. doi: 10.1113/jphysiol.1985. sp015794. PMID: 4057091; PMCID: PMC1193029.
8. Fry BC, Roy TK, Secomb TW. Capillary recruitment in a theoretical model for blood flow regulation in heterogeneous microvessel networks. *Physiol Rep.* 2013 Aug;1(3):e00050. doi: 10.1002/phy2.50.
9. Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 4:S20–6
10. Koning NJ, Simon LE, Asfar P, Baufreton C, Boer C. Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307:H967–75
11. Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation.* 2005;12(1):33-45. doi:10.1080/10739680590895028
12. Jacob, M., & Chappell, D. (2013). Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Current opinion in critical care,* 19(4), 282–289. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283632d5e>
13. Hautefort, A., Pfenniger, A., & Kwak, B. R. (2019). Endothelial connexins in vascular function. *Vascular biology (Bristol, England),* 1(1), H117–H124. <https://doi.org/10.1530/VB-19-0015>

14. Levick, J. R., & Michel, C. C. (2010). Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular research*, 87(2), 198–210. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq062>
15. Pillinger, N. L., & Kam, P. (2017). Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesthesia and intensive care*, 45(3), 295–307. <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500305>
16. Wang, X., Shen, Y., Shang, M., Liu, X., & Munn, L. L. (2023). Endothelial mechanobiology in atherosclerosis. *Cardiovascular research*, 119(8), 1656–1675. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad076>
17. Sukriti, S., Tauseef, M., Yazbeck, P., & Mehta, D. (2014). Mechanisms regulating endothelial permeability. *Pulmonary circulation*, 4(4), 535–551. <https://doi.org/10.1086/677356>
18. Claesson-Welsh L. (2015). Vascular permeability--the essentials. *Upsala journal of medical sciences*, 120(3), 135–143. <https://doi.org/10.3109/03009734.2015.1064501>
19. Baeyens, N., Bandyopadhyay, C., Coon, B. G., Yun, S., & Schwartz, M. A. (2016). Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease. *The Journal of clinical investigation*, 126(3), 821–828. <https://doi.org/10.1172/JCI83083>
20. Souilhol, C., Serbanovic-Canic, J., Fragiadaki, M., Chico, T. J., Ridger, V., Roddie, H., & Evans, P. C. (2020). Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nature reviews. Cardiology*, 17(1), 52–63. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0239-5>
21. Goldenberg, N. M., Steinberg, B. E., Slutsky, A. S., & Lee, W. L. (2011). Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Science translational medicine*, 3(88), 88ps25. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002011>
22. Seppä, A. M. J., Skrifvars, M. B., & Pekkarinen, P. T. (2023). Inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest-Impact on outcome and organ failure development. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 67(9), 1273–1287. <https://doi.org/10.1111/aas.14291>
23. Hellenthal, K. E. M., Brabenec, L., & Wagner, N. M. (2022). Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. *Cells*, 11(12), 1935. <https://doi.org/10.3390/cells11121935>
24. Vu, H. H., Moellmer, S. A., McCarty, O. J. T., & Puy, C. (2025). New mechanisms and therapeutic approaches to regulate vascular permeability in systemic inflammation. *Current opinion in hematology*, 32(3), 130–137
25. Grundmann, S., Fink, K., Rabadzhieva, L., Bourgeois, N., Schwab, T., Moser, M., Bode, C., & Busch, H. J. (2012). Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. *Resuscitation*, 83(6), 715–720. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.01.028>
26. Ostrowski, S. R., Haase, N., Müller, R. B., Møller, M. H., Pott, F. C., Perner, A., & Johansson, P. I. (2015). Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Critical care* (London, England), 19(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0918-5>
27. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019;(2):32–39. doi:10.21320/1818-474X-2019-2-32-39.
28. Ryter, S. W., Kim, H. P., Hoetzel, A., Park, J. W., Nakahira, K., Wang, X., & Choi, A. M. (2007). Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, 9(1), 49–89. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.9.49>
29. Huet, O., Dupic, L., Harrois, A., & Duranteau, J. (2011). Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 16(5), 1986–1995. <https://doi.org/10.2741/3835>
30. Boisramé-Helms, J., Kremer, H., Schini-Kerth, V., & Meziani, F. (2013). Endothelial dysfunction in sepsis. *Current vascular pharmacology*, 11(2), 150–160.
31. Johansson, P. I., Stensballe, J., & Ostrowski, S. R. (2017). Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Critical care* (London, England), 21(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1605-5>
32. Welling, H., Henriksen, H. H., Gonzalez-Rodriguez, E. R., Stensballe, J., Huzar, T. F., Johansson, P. I., & Wade, C. E. (2020). Endothelial glycocalyx shedding in patients with burns. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 46(2), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.05.009>
33. Welling, H., Henriksen, H. H., Gonzalez-Rodriguez, E. R., Stensballe, J., Huzar, T. F., Johansson, P. I., & Wade, C. E. (2020). Endothelial glycocalyx shedding in patients with burns. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 46(2), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.05.009>
34. Naumann, D. N., Hazeldine, J., Davies, D. J., Bishop, J., Midwinter, M. J., Belli, A., Harrison, P., & Lord, J. M. (2018). Endotheliopathy of Trauma is an on-Scene Phenomenon, and is Associated with Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective Observational Study. *Shock (Augusta, Ga.)*, 49(4), 420–428. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000999>
35. Ладожская-Гапенко Е.Е. Дисфункция микроциркуляции при критических состояниях (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2024;21(6):116-121. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-116-121>
36. den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, Brugts JJ, Ince C, Spronk PE, Simoons ML. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 Sep-Oct;51(2):161-70. doi: 10.1016/j.pcad.2008.07.002. PMID: 18774014.
37. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Jun;16(3):250-4. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283383621. PMID: 20179590.
38. Ince C, Ashruf JF, Avontuur JA, Wieringa PA, Spaan JA, Bruining HA (1993) Heterogeneity of the hypoxic state in rat heart is determined at capillary level. *Am J Physiol* 264:H294–H301
39. Revelly JP, Ayuse T, Brienza N, Fessler HE, Robotham JL (1996) Endotoxic shock alters distribution of blood flow within the intestinal wall. *Crit Care Med* 24:1345–1351
40. Schwartz DR, Malhotra A, Fink MP. Microcirculatory weak units--an alternative explanation. *Crit Care Med*. 2000 Aug;28(8):3127-9. doi: 10.1097/00003246-200008000-00103. PMID: 10966332.
41. Hilty MP, Jung C. Tissue oxygenation: how to measure, how much to target. *Intensive Care Med Exp*. 2023 Sep 23;11(1):64. doi: 10.1186/s40635-023-00551-1. PMID: 37740840; PMCID: PMC10517908.
42. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbijtel J, Bakker J, van Bommel J. Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Crit Care Med*. 2014 Feb;42(2):e96-e105. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a63fbf. PMID: 24158169. Spronk, P.E. Microcirculatory and Mitochondrial Distress Syndrome (MMDS): A New Look at Sepsis. In: Functional Hemodynamic Monitoring: Update in Intensive Care and
43. Emergency Medicine. (ed. Pinsky, M.R., Payen, D.) 47–67 (Springer, 2005).
44. Brealey B, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *The Lancet*, Volume 360, Issue 9328, 2002: 219-223, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09459-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09459-X).
45. Lang, C. H., Bagby, G. J., Ferguson, J. L. & Spritzer, J. J. Cardiac output and redistribution of organ blood flow in hypermetabolic sepsis. *Am. J. Physiol.* 246, 331–337 (1984).
46. Protti, A. & Singer, M. Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit. Care.* 10, 228. <https://doi.org/10.1186/cc5014> (2006).
47. Donati, A. et al. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit. Care. Res. Pract.* 2013, 892710. <https://doi.org/10.1155/2013/892710> (2013).
48. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care*. 2002 Dec;6(6):491-9. doi: 10.1186/cc1824. Epub 2002 Sep 12.
49. Porta F, Takala J, Weikert C, Bracht H, Kolarova A, Lauterburg BH, et al. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. *Crit Care*. (2006) 10:R118. doi: 10.1186/cc5013
50. Taccone FS, Su F, De Deyne C, Abdellhai A, Pierrakos C, He X, et al. Sepsis is associated with altered cerebral microcirculation and tissue hypoxia in experimental peritonitis. *Crit Care Med*. (2014) 42:e114–22. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a641b8
51. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):66-72. doi: 10.4161/viru.26907. Epub 2013 Nov 1.
52. Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, Suliman HB, Piantadosi CA, Mayhew TM, Breen P, Stotz

- M, Singer M. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 15;182(6):745-51. doi: 10.1164/rccm.201003-0326OC. Epub 2010 Jun 10.
53. Valeanu, L., Bubenek-Turconi, S.-I., Ginghina, C., & Balan, C. (2021). Hemodynamic Monitoring in Sepsis—A Conceptual Framework of Macro- and Microcirculatory Alterations. *Diagnostics*, 11(9), 1559. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091559>
54. Wang, H., Ding, H., Wang, Z.-Y., & Zhang, K. (2024). Research progress on microcirculatory disorders in septic shock: A narrative review. *Medicine*, 103(8), e37273. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037273>
55. Bultinck J, Sips P, Vakaet L, et al. Systemic NO production during (septic) shock depends on parenchymal and not on hematopoietic cells: in vivo iNOS expression pattern in (septic) shock. *FASEB J.* 2006;20(13):2363–2365.
56. Zhang H, Wang Y, Qu M, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med.* 2023;13(1):e1170
57. Anand T, Reyes AA, Sjoquist MC, et al. Resuscitating the endothelial glycocalyx in trauma and hemorrhagic shock. *Ann Surg Open.* 2023;4(3):e298.
58. Maneta, E., Aivalioti, E., Tual-Chalot, S., Emini Veseli, B., Gatsiou, A., Stamatopoulos, K., & Stellios, K. (2023). Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Frontiers in immunology*, 14, 1144229. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144229>
59. Jansson, D., Rustenhoven, J., Feng, S., Hurley, D., Oldfield, R. L., Bergin, P. S., Mee, E. W., Faull, R. L., & Dragunow, M. (2014). A role for human brain pericytes in neuroinflammation. *Journal of neuroinflammation*, 11, 104. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-104>
60. McMullan, R.R., McAuley, D.F., O’Kane, C.M. et al. Vascular leak in sepsis: physiological basis and potential therapeutic advances. *Crit Care* 28, 97 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04875-6>
61. De Backer, D., Hajjar, L., & Monnet, X. (2024). Vasoconstriction in septic shock. *Intensive care medicine*, 50(3), 459–462. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07332-8>
62. Landry, D. W., & Oliver, J. A. (2001). The pathogenesis of vasodilatory shock. *The New England journal of medicine*, 345(8), 588–595. <https://doi.org/10.1056/NEJMra002709>
63. Burgdorff, A. M., Bucher, M., & Schumann, J. (2018). Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *The Journal of international medical research*, 46(4), 1303–1310. <https://doi.org/10.1177/0300060517743836>
64. Bakker J, Ince C. Monitoring coherence between the macro and microcirculation in septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(3):267–272.
65. LeDoux, D., Astiz, M. E., Carpati, C. M., & Rackow, E. C. (2000). Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Critical care medicine*, 28(8), 2729–2732. <https://doi.org/10.1097/00003246-200008000-00007>
66. Dubin, A., Edul, V. S., Pozo, M. O., Murias, G., Canullán, C. M., Martins, E. F., Ferrara, G., Canales, H. S., Laporte, M., Estessoro, E., & Ince, C. (2008). Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Critical care medicine*, 36(2), 535–542. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000300083.74726.43>
67. Hernandez, G., Boerma, E. C., Dubin, A., Bruhn, A., Koopmans, M., Edul, V. K., Ruiz, C., Castro, R., Pozo, M. O., Pedreros, C., Veas, E., Fuentealba, A., Kattan, E., Rovegno, M., & Ince, C. (2013). Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *Journal of critical care*, 28(4), 538.e9–538.e5.38E14. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.11.022>
68. Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Parrillo, J. E., Guglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N. L., Arnold, R. C., Colilla, S., Zanotti, S., Hollenberg, S. M., & Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators (2007). Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Annals of emergency medicine*, 49(1), 88–98.e982. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.08.021>
69. Tachon, G., Harrois, A., Tanaka, S., Kato, H., Huet, O., Pottecher, J., Vicaut, E., & Duranteau, J. (2014). Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Critical care medicine*, 42(6), 1433–1441. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000223>
70. Sakr, Y., Dubois, M. J., De Backer, D., Creteur, J., & Vincent, J. L. (2004). Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical care medicine*, 32(9), 1825–1831. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000138558.16257.3f>
71. Stenberg, T. A., Kildal, A. B., Sanden, E., How, O. J., Hagve, M., Ytrehus, K., Larsen, T. S., & Myrmel, T. (2014). The acute phase of experimental cardiogenic shock is counteracted by microcirculatory and mitochondrial adaptations. *PloS one*, 9(9), e105213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105213>
72. Elbers, P. W., & Ince, C. (2006). Mechanisms of critical illness—classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Critical care* (London, England), 10(4), 221. <https://doi.org/10.1186/cc4969>
73. Ince, C., Boerma, E.C., Cecconi, M. et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 44, 281–299 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5070-7>
74. Guay CS, Khebir M, Shiva Shahiri T, Szilagyi A, Cole EE, Simoneau G, Badawy M. Evaluation of automated microvascular flow analysis software AVA 4: a validation study. *Intensive Care Med Exp.* 2021 Apr 2;9(1):15. doi: 10.1186/s40635-021-00380-0. PMID: 33796954; PMCID: PMC8017044.
75. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care.* 2016 Feb 10;20:35. doi: 10.1186/s13054-016-1213-9. PMID: 26861691; PMCID: PMC4748457.
76. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999 Oct;5(10):1209-12. doi: 10.1038/13529. PMID: 10502828.
77. Bottino DA and Bouskela E (2023) Non-invasive techniques to access in vivo the skin microcirculation in patients. *Front. Med.* 9:1099107. doi: 10.3389/fmed.2022.1099107
78. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care.* 2016 Feb 10;20:35. doi: 10.1186/s13054-016-1213-9. PMID: 26861691; PMCID: PMC4748457.
79. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010 Nov;36(11):1813-25. doi: 10.1007/s00134-010-2005-3. Epub 2010 Aug 6. PMID: 20689916.
80. Damiani E, Carsetti A, Casarotta E, et al. Microcirculation-guided resuscitation in sepsis: the next frontier?. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1212321. Published 2023 Jul 5. doi:10.3389/fmed.2023.1212321
81. Tafner PFDA, Chen FK, Rabello R Filho, Corrêa TD, Chaves RCF, Serpa A Neto. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients. *Recentes avanços na avaliação da microcirculação à beira do leito em pacientes graves.* Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(2):238-247. doi:10.5935/0103-507X.20170033
82. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, et al. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2014;42(6):1433-1441. doi:10.1097/CCM.0000000000000223
83. Aykut G, Veenstra G, Scorcilla C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp.* 2015 Dec;3(1):40. doi: 10.1186/s40635-015-0040-7. Epub 2015 Jan 31.
84. Kiseleva E., Ryabkov M., Baleev M., Bederina E., Shilyagin P., Moiseev A., Beschastnov V., Romanov I., Gelikonov G., Gladkova N. Prospects of Intraoperative Multimodal OCT Application in Patients with Acute Mesenteric Ischemia // *Diagnostics* (Basel). 2021. 11(4). 705. doi: 10.3390/diagnostics11040705.
85. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991 Nov 22;254(5035):1178-81. doi: 10.1126/science.1957169. PMID: 1957169; PMCID: PMC4638169.

86. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med.* 1995 Sep;1(9):970-2. doi: 10.1038/nm0995-970. PMID: 7585229.
87. Nioka S, Chen Y. Optical technology developments in biomedicine: history, current and future. *Transl Med UniSa.* 2011 Oct 17;1:51-150. PMID: 23905030; PMCID: PMC3728850.
88. Park JR, Lee B, Lee MJ, Kim K, Oh WY. Visualization of three-dimensional microcirculation of rodents' retina and choroid for studies of critical illness using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2021 Jul 12;11(1):14302. doi: 10.1038/s41598-021-93631-9. PMID: 34253747; PMCID: PMC8275781.
89. Lee B, Kang W, Oh SH, Cho S, Shin I, Oh EJ, Kim YJ, Ahn JS, Yook JM, Jung SJ, Lim JH, Kim YL, Cho JH, Oh WY. In vivo imaging of renal microvasculature in a murine ischemia-reperfusion injury model using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2023 Apr 19;13(1):6396. doi: 10.1038/s41598-023-33295-9. PMID: 37076541; PMCID: PMC10115874.
90. Hessler M., Nelis P., Ertmer C. et al. Optical coherence tomography angiography as a novel approach to contactless evaluation of sublingual microcirculation: A proof of principle study. *Sci Rep* 10, 5408 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62128-2>
91. Courtie E, Gilani A, Veenith T and Blanch RJ (2022) Optical coherence tomography angiography as a surrogate marker for end-organ resuscitation in sepsis: A review. *Front. Med.* 9:1023062. doi: 10.3389/fmed.2022.1023062
92. Hilty MP, Akin S, Boerma C, Donati A, Erdem Ö, Giaccaglia P, Guerci P, Milstein DM, Montomoli J, Toraman F, Uz Z, Veenstra G, Ince C. Automated Algorithm Analysis of Sublingual Microcirculation in an International Multicentral Database Identifies Alterations Associated With Disease and Mechanism of Resuscitation. *Crit Care Med.* 2020 Oct;48(10):e864-e875. doi: 10.1097/CCM.0000000000004491. PMID: 32931192.
93. Sigg AA, Zivkovic V, Bartussek J, Schuepbach RA, Ince C, Hilty MP. The physiological basis for individualized oxygenation targets in critically ill patients with circulatory shock. *Intensive Care Med Exp.* 2024 Aug 22;12(1):72. doi: 10.1186/s40635-024-00651-6. PMID: 39174691; PMCID: PMC11341514.
94. Jacquet-Lagréze M, Magnin M, Allaouchiche B, Abrard S. Is handheld video microscopy really the future of microcirculation monitoring? *Crit Care.* 2023 Sep 12;27(1):352. doi: 10.1186/s13054-023-04642-z. PMID: 37700327; PMCID: PMC10498643.
95. Dubin A, Kanoore Edul VS, Caminos Eguillor JF, Ferrara G. Monitoring Microcirculation: Utility and Barriers - A Point-of-View Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020 Dec 31;16:577-589. doi: 10.2147/VHRM.S242635. PMID: 33408477; PMCID: PMC7780856.
96. De Backer, Daniel. Is microcirculatory assessment ready for regular use in clinical practice?. *Current Opinion in Critical Care* 25(3):p 280-284, June 2019. | DOI: 10.1097/MCC.0000000000000605
97. Magnin, M., Foulon, É., Lurier, T., Allaouchiche, B., Bonnet-Garin, J. M., & Junot, S. (2020). Evaluation of microcirculation by Sidestream Dark Field imaging: Impact of hemodynamic status on the occurrence of pressure artifacts - A pilot study. *Microvascular research*, 131, 104025. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104025>
98. Massey, M. J., Larochelle, E., Najarro, G., Karmacharla, A., Arnold, R., Trzeciak, S., Angus, D. C., & Shapiro, N. I. (2013). The microcirculation image quality score: development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy. *Journal of critical care*, 28(6), 913–917. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.06.015>
99. Massey, M.J., Shapiro, N.I. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care* 20, 35 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1213-9>
100. Dobbe, J. G., Streekstra, G. J., Atasever, B., van Zijderveld, R., & Ince, C. (2008). Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis. *Medical & biological engineering & computing*, 46(7), 659–670. <https://doi.org/10.1007/s11517-008-0349-4>
101. Ince C. (2008). The elusive microcirculation. *Intensive care medicine*, 34(10), 1755–1756. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1131-7>
102. Struijker-Boudier, H. A., Rosei, A. E., Bruneval, P., Camici, P. G., Christ, F., Henrion, D., Lévy, B. I., Pries, A., & Vanoverschelde, J. L. (2007). Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. *European heart journal*, 28(23), 2834–2840. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm448>
103. Dababneh, L., Cikach, F., Alkukhun, L., Dweik, R. A., & Tonelli, A. R. (2014). Sublingual microcirculation in pulmonary arterial hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(4), 504–512. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201308-277OC>
104. Wadowski, P. P., Hülsmann, M., Schörgenhofer, C., Lang, I. M., Wurm, R., Gremmel, T., Koppensteiner, R., Steinlechner, B., Schwameis, M., & Jilma, B. (2018). Sublingual functional capillary rarefaction in chronic heart failure. *European journal of clinical investigation*, 48(2), 10.1111/eci.12869. <https://doi.org/10.1111/eci.12869>
105. Ruzek, L., Svobodova, K., Olson, L. J., Ludka, O., & Cundrle, I., Jr (2017). Increased microcirculatory heterogeneity in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS one*, 12(9), e0184291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184291>
106. Scorcetta C, Damiani E, Domizi R, Pierantozzi S, Tondi S, Carsetti A, Ciucani S, Monaldi V, Rogani M, Marini B, Adrario E, Romano R, Ince C, Boerma EC, Donati A. MicroDAIMON study: Microcirculatory DAIly MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study. *Ann Intensive Care.* 2018 May 15;8(1):64. doi: 10.1186/s13613-018-0411-9. PMID: 29766322; PMCID: PMC5953911.
107. Pranskunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V, Boerma EC. Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med.* 2013 Apr;39(4):612-9. doi: 10.1007/s00134-012-2793-8. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23263029; PMCID: PMC3607718.
108. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795-815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25392034; PMCID: PMC4239778.

REFERENCES

1. Gutierrez G, Lund N, Bryan-Brown CW. Cellular oxygen utilization during multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 1989;5(2):271-287.
2. Bersten A, Sibbald WJ. Circulatory disturbances in multiple systems organ failure. *Crit Care Clin.* 1989;5(2):233-254.
3. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. Медицина. 1988
4. Preau, S., Vodovar, D., Jung, B. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann. Intensive Care* 11, 104 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00893-7>
5. Ostergaard L, Granfeldt A, Secher N, Tietze A, Iversen NK, Jensen MS, et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:1246-59
6. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol* (1985). 2016;120:226-35
7. Andersen P, Saltin B. Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol.* 1985 Sep;366:233-49. doi: 10.1113/jphysiol.1985.sp015794. PMID: 4057091; PMCID: PMC1193029.
8. Fry BC, Roy TK, Secomb TW. Capillary recruitment in a theoretical model for blood flow regulation in heterogeneous microvessel networks. *Physiol Rep.* 2013 Aug;1(3):e00050. doi: 10.1002/phy2.50.
9. Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 4:S20-6
10. Koning NJ, Simon LE, Asfar P, Baufreton C, Boer C.

- Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307:H967–75
11. Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation.* 2005;12(1):33–45. doi:10.1080/107396805095028
 12. Jacob, M., & Chappell, D. (2013). Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Current opinion in critical care,* 19(4), 282–289. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283632d5e>
 13. Hautefort, A., Pfenniger, A., & Kwak, B. R. (2019). Endothelial connexins in vascular function. *Vascular biology* (Bristol, England), 1(1), H117–H124. <https://doi.org/10.1530/VB-19-0015>
 14. Levick, J. R., & Michel, C. C. (2010). Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular research,* 87(2), 198–210. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq062>
 15. Pillinger, N. L., & Kam, P. (2017). Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesthesia and intensive care,* 45(3), 295–307. <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500305>
 16. Wang, X., Shen, Y., Shang, M., Liu, X., & Munn, L. L. (2023). Endothelial mechanobiology in atherosclerosis. *Cardiovascular research,* 119(8), 1656–1675. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad076>
 17. Sukriti, S., Tauseef, M., Yazbeck, P., & Mehta, D. (2014). Mechanisms regulating endothelial permeability. *Pulmonary circulation,* 4(4), 535–551. <https://doi.org/10.1086/677356>
 18. Claesson-Welsh L. (2015). Vascular permeability--the essentials. *Upsala journal of medical sciences,* 120(3), 135–143. <https://doi.org/10.3109/03009734.2015.1064501>
 19. Baeyens, N., Bandyopadhyay, C., Coon, B. G., Yun, S., & Schwartz, M. A. (2016). Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease. *The Journal of clinical investigation,* 126(3), 821–828. <https://doi.org/10.1172/JCI83083>
 20. Souilhol, C., Serbanovic-Canic, J., Fragiadaki, M., Chico, T. J., Ridger, V., Roddie, H., & Evans, P. C. (2020). Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nature reviews. Cardiology,* 17(1), 52–63. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0239-5>
 21. Goldenberg, N. M., Steinberg, B. E., Slutsky, A. S., & Lee, W. L. (2011). Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Science translational medicine,* 3(88), 88ps25. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002011>
 22. Seppä, A. M. J., Skrifvars, M. B., & Pekkarinen, P. T. (2023). Inflammatory response after out-of-hospital cardiac arrest-Impact on outcome and organ failure development. *Acta anaesthesiologica Scandinavica,* 67(9), 1273–1287. <https://doi.org/10.1111/aas.14291>
 23. Hellenthal, K. E. M., Brabenec, L., & Wagner, N. M. (2022). Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. *Cells,* 11(12), 1935. <https://doi.org/10.3390/cells11121935>
 24. Vu, H. H., Moellmer, S. A., McCarty, O. J. T., & Puy, C. (2025). New mechanisms and therapeutic approaches to regulate vascular permeability in systemic inflammation. *Current opinion in hematology,* 32(3), 130–137
 25. Grundmann, S., Fink, K., Rabadzhieva, L., Bourgeois, N., Schwab, T., Moser, M., Bode, C., & Busch, H. J. (2012). Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. *Resuscitation,* 83(6), 715–720. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.01.028>
 26. Ostrowski, S. R., Haase, N., Müller, R. B., Møller, M. H., Pott, F. C., Perner, A., & Johansson, P. I. (2015). Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Critical care* (London, England), 19(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0918-5>
 27. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2019;(2):32–39. doi:10.21320/1818-474X-2019-2-32-39.
 28. Ryter, S. W., Kim, H. P., Hoetzel, A., Park, J. W., Nakahira, K., Wang, X., & Choi, A. M. (2007). Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling,* 9(1), 49–89. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.9.49>
 29. Huet, O., Dupic, L., Harrois, A., & Duranteau, J. (2011). Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Frontiers in bioscience (Landmark edition),* 16(5), 1986–1995. <https://doi.org/10.2741/3835>
 30. Boisramé-Helms, J., Kremer, H., Schini-Kerth, V., & Meziani, F. (2013). Endothelial dysfunction in sepsis. *Current vascular pharmacology,* 11(2), 150–160.
 31. Johansson, P. I., Stensballe, J., & Ostrowski, S. R. (2017). Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Critical care* (London, England), 21(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1605-5>
 32. Welling, H., Henriksen, H. H., Gonzalez-Rodriguez, E. R., Stensballe, J., Huzar, T. F., Johansson, P. I., & Wade, C. E. (2020). Endothelial glycocalyx shedding in patients with burns. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries,* 46(2), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.05.009>
 33. Welling, H., Henriksen, H. H., Gonzalez-Rodriguez, E. R., Stensballe, J., Huzar, T. F., Johansson, P. I., & Wade, C. E. (2020). Endothelial glycocalyx shedding in patients with burns. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries,* 46(2), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.05.009>
 34. Naumann, D. N., Hazeldine, J., Davies, D. J., Bishop, J., Midwinter, M. J., Belli, A., Harrison, P., & Lord, J. M. (2018). Endotheliopathy of Trauma is an on-Scene Phenomenon, and is Associated with Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective Observational Study. *Shock (Augusta, Ga.),* 49(4), 420–428. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000999>
 35. Ладожская-Гапенко Е.Е. Дисфункция микроциркуляции при критических состояниях (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2024;21(6):116-121. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-116-121>
 36. den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, Brugts JJ, Ince C, Spronk PE, Simoons ML. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008 Sep-Oct;51(2):161-70. doi: 10.1016/j.pcad.2008.07.002. PMID: 18774014.
 37. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010 Jun;16(3):250-4. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283383621. PMID: 20179590.
 38. Ince C, Ashruf JF, Avontuur JA, Wieringa PA, Spaan JA, Bruining HA (1993) Heterogeneity of the hypoxic state in rat heart is determined at capillary level. *Am J Physiol* 264:H294–H301
 39. Revelly JP, Ayuse T, Brienza N, Fessler HE, Robotham JL (1996) Endotoxic shock alters distribution of blood flow within the intestinal wall. *Crit Care Med* 24:1345–1351
 40. Schwartz DR, Malhotra A, Fink MP. Microcirculatory weak units--an alternative explanation. *Crit Care Med.* 2000 Aug;28(8):3127-9. doi: 10.1097/00003246-200008000-00103. PMID: 10966332.
 41. Hilti MP, Jung C. Tissue oxygenation: how to measure, how much to target. *Intensive Care Med Exp.* 2023 Sep 23;11(1):64. doi: 10.1186/s40635-023-00551-1. PMID: 37740840; PMCID: PMC10517908.
 42. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbijtel J, Bakker J, van Bommel J. Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Crit Care Med.* 2014 Feb;42(2):e96-e105. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a63fbf. PMID: 24158169. Spronk, P.E. Microcirculatory and Mitochondrial Distress Syndrome (MMDS): A New Look at Sepsis. in Functional Hemodynamic Monitoring: Update in Intensive Care and
 43. Emergency Medicine. (ed. Pinsky, M.R., Payen, D.) 47–67 (Springer, 2005).
 44. Brealey B, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *The Lancet*, Volume 360, Issue 9328, 2002: 219-223, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09459-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09459-X).
 45. Lang, C. H., Bagby, G. J., Ferguson, J. L. & Spritzer, J. J. Cardiac output and redistribution of organ blood flow in hypermetabolic sepsis. *Am. J. Physiol.* 246, 331–337 (1984).
 46. Protti, A. & Singer, M. Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit. Care.* 10, 228. <https://doi.org/10.1186/cc5014> (2006).
 47. Donati, A. et al. From macrohemodynamic to the

- microcirculation. *Crit. Care. Res. Pract.* 2013, 892710. <https://doi.org/10.1155/2013/892710> (2013).
48. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care.* 2002 Dec;6(6):491-9. doi: 10.1186/cc1824. *Epib* 2002 Sep 12.
49. Porta F, Takala J, Weikert C, Bracht H, Kolarova A, Lauterburg BH, et al. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. *Crit Care.* (2006) 10:R118. doi: 10.1186/cc5013
50. Taccone FS, Su F, De Deyne C, Abdellhai A, Pierrickos C, He X, et al. Sepsis is associated with altered cerebral microcirculation and tissue hypoxia in experimental peritonitis. *Crit Care Med.* (2014) 42:e114-22. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a641b8
51. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):66-72. doi: 10.4161/viru.26907. *Epib* 2013 Nov 1.
52. Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, Suliman HB, Piantadosi CA, Mayhew TM, Breen P, Stotz M, Singer M. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 15;182(6):745-51. doi: 10.1164/rccm.201003-0326OC. *Epib* 2010 Jun 10.
53. Valeanu, L., Bubenek-Turconi, S.-I., Ginghina, C., & Balan, C. (2021). Hemodynamic Monitoring in Sepsis—A Conceptual Framework of Macro- and Microcirculatory Alterations. *Diagnostics*, 11(9), 1559. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091559>
54. Wang, H., Ding, H., Wang, Z.-Y., & Zhang, K. (2024). Research progress on microcirculatory disorders in septic shock: A narrative review. *Medicine*, 103(8), e37273. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037273>
55. Bultinck J, Sips P, Vakaet L, et al. Systemic NO production during (septic) shock depends on parenchymal and not on hematopoietic cells: in vivo iNOS expression pattern in (septic) shock. *FASEB J.* 2006;20(13):2363-2365.
56. Zhang H, Wang Y, Qu M, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med.* 2023;13(1):e1170
57. Anand T, Reyes AA, Sjoquist MC, et al. Resuscitating the endothelial glycocalyx in trauma and hemorrhagic shock. *Ann Surg Open.* 2023;4(3):e298.
58. Maneta, E., Aivalioti, E., Tual-Chalot, S., Emini Veseli, B., Gatsiou, A., Stamatelopoulos, K., & Stellos, K. (2023). Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Frontiers in immunology*, 14, 1144229. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144229>
59. Jansson, D., Rustenhoven, J., Feng, S., Hurley, D., Oldfield, R. L., Bergin, P. S., Mee, E. W., Faull, R. L., & Dragunow, M. (2014). A role for human brain pericytes in neuroinflammation. *Journal of neuroinflammation*, 11, 104. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-104>
60. McMullan, R.R., McAuley, D.F., O’Kane, C.M. et al. Vascular leak in sepsis: physiological basis and potential therapeutic advances. *Crit Care* 28, 97 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04875-6>
61. De Backer, D., Hajjar, L., & Monnet, X. (2024). Vasoconstriction in septic shock. *Intensive care medicine*, 50(3), 459-462. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07332-8>
62. Landry, D. W., & Oliver, J. A. (2001). The pathogenesis of vasodilatory shock. *The New England journal of medicine*, 345(8), 588-595. <https://doi.org/10.1056/NEJMra002709>
63. Burgdorf, A. M., Bucher, M., & Schumann, J. (2018). Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *The Journal of international medical research*, 46(4), 1303-1310. <https://doi.org/10.1177/0300060517743836>
64. Bakker J, Ince C. Monitoring coherence between the macro and microcirculation in septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(3):267-272.
65. LeDoux, D., Astiz, M. E., Carpati, C. M., & Rackow, E. C. (2000). Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Critical care medicine*, 28(8), 2729-2732. <https://doi.org/10.1097/00003246-200008000-00007>
66. Dubin, A., Edul, V. S., Pozo, M. O., Murias, G., Canullán, C. M., Martins, E. F., Ferrara, G., Canales, H. S., Laporte, M., Estessoro, E., & Ince, C. (2008). Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Critical care medicine*, 36(2), 535-542. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000300083.74726.43>
67. Hernandez, G., Boerma, E. C., Dubin, A., Bruhn, A., Koopmans, M., Edul, V. K., Ruiz, C., Castro, R., Pozo, M. O., Pedreros, C., Veas, E., Fuentealba, A., Kattan, E., Rovegno, M., & Ince, C. (2013). Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *Journal of critical care*, 28(4), 538.e9-538.e5.38E14. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.11.022>
68. Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Parrillo, J. E., Guglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N. L., Arnold, R. C., Colilla, S., Zanotti, S., Hollenberg, S. M., & Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators (2007). Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Annals of emergency medicine*, 49(1), 88-98.e982. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.08.021>
69. Tachon, G., Harrois, A., Tanaka, S., Kato, H., Huet, O., Pottecher, J., Vicaut, E., & Duranteau, J. (2014). Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Critical care medicine*, 42(6), 1433-1441. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000223>
70. Sakr, Y., Dubois, M. J., De Backer, D., Creteur, J., & Vincent, J. L. (2004). Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical care medicine*, 32(9), 1825-1831. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000138558.16257.3f>
71. Stenberg, T. A., Kildal, A. B., Sanden, E., How, O. J., Hagve, M., Ytrehus, K., Larsen, T. S., & Myrmel, T. (2014). The acute phase of experimental cardiogenic shock is counteracted by microcirculatory and mitochondrial adaptations. *PloS one*, 9(9), e105213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105213>
72. Elbers, P. W., & Ince, C. (2006). Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Critical care (London, England)*, 10(4), 221. <https://doi.org/10.1186/cc4969>
73. Ince, C., Boerma, E.C., Cecconi, M. et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 44, 281-299 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5070-7>
74. Guay CS, Khebir M, Shiva Shahiri T, Szilagyi A, Cole EE, Simoneau G, Badawy M. Evaluation of automated microvascular flow analysis software AVA 4: a validation study. *Intensive Care Med Exp.* 2021 Apr 2;9(1):15. doi: 10.1186/s40635-021-00380-0. PMID: 33796954; PMCID: PMC8017044.
75. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care.* 2016 Feb 10;20:35. doi: 10.1186/s13054-016-1213-9. PMID: 26861691; PMCID: PMC4748457.
76. Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999 Oct;5(10):1209-12. doi: 10.1038/13529. PMID: 10502828.
77. Bottino DA and Bouskela E (2023) Non-invasive techniques to access in vivo the skin microcirculation in patients. *Front. Med.* 9:1099107. doi: 10.3389/fmed.2022.1099107
78. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care.* 2016 Feb 10;20:35. doi: 10.1186/s13054-016-1213-9. PMID: 26861691; PMCID: PMC4748457.
79. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010 Nov;36(11):1813-25. doi: 10.1007/s00134-010-2005-3. *Epib* 2010 Aug 6. PMID: 20689916.
80. Damiani E, Carsetti A, Casarotta E, et al. Microcirculation-guided resuscitation in sepsis: the next frontier?. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1212321. Published 2023 Jul 5. doi:10.3389/fmed.2023.1212321
81. Tafner PFDA, Chen FK, Rabello R Filho, Corrêa TD, Chaves RCF, Serpa A Neto. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients. *Recentes avanços na avaliação da microcirculação à beira do leito em pacientes graves. Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(2):238-247. doi:10.5935/0103-507X.20170033
82. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, et al. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2014;42(6):1433-1441. doi:10.1097/CCM.0000000000000223

83. Aykut G, Veenstra G, Scorcilla C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp*. 2015 Dec;3(1):40. doi: 10.1186/s40635-015-0040-7. Epub 2015 Jan 31.
84. Kiseleva E., Ryabkov M., Baleev M., Bederina E., Shilyagin P., Moiseev A., Beschastnov V., Romanov I., Gelikonov G., Gladkova N. Prospects of Intraoperative Multimodal OCT Application in Patients with Acute Mesenteric Ischemia // *Diagnostics* (Basel). 2021. 11(4). 705. doi: 10.3390/diagnostics11040705.
85. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81. doi: 10.1126/science.1957169. PMID: 1957169; PMCID: PMC4638169.
86. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med*. 1995 Sep;1(9):970-2. doi: 10.1038/nm0995-970. PMID: 7585229.
87. Nioka S, Chen Y. Optical technology developments in biomedicine: history, current and future. *Transl Med UniSa*. 2011 Oct 17;1:51-150. PMID: 23905030; PMCID: PMC3728850.
88. Park JR, Lee B, Lee MJ, Kim K, Oh WY. Visualization of three-dimensional microcirculation of rodents' retina and choroid for studies of critical illness using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2021 Jul 12;11(1):14302. doi: 10.1038/s41598-021-93631-9. PMID: 34253747; PMCID: PMC8275781.
89. Lee B, Kang W, Oh SH, Cho S, Shin I, Oh EJ, Kim YJ, Ahn JS, Yook JM, Jung SJ, Lim JH, Kim YL, Cho JH, Oh WY. In vivo imaging of renal microvasculature in a murine ischemia-reperfusion injury model using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2023 Apr 19;13(1):6396. doi: 10.1038/s41598-023-33295-9. PMID: 37076541; PMCID: PMC10115874.
90. Hessler, M., Nelis, P., Ertmer, C. et al. Optical coherence tomography angiography as a novel approach to contactless evaluation of sublingual microcirculation: A proof of principle study. *Sci Rep* 10, 5408 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62128-2>
91. Courtie E, Gilani A, Veenith T and Blanch RJ (2022) Optical coherence tomography angiography as a surrogate marker for end-organ resuscitation in sepsis: A review. *Front. Med.* 9:1023062. doi: 10.3389/fmed.2022.1023062
92. Hilty MP, Akin S, Boerma C, Donati A, Erdem Ö, Giaccaglia P, Guerci P, Milstein DM, Montomoli J, Toraman F, Uz Z, Veenstra G, Ince C. Automated Algorithm Analysis of Sublingual Microcirculation in an International Multicentral Database Identifies Alterations Associated With Disease and Mechanism of Resuscitation. *Crit Care Med*. 2020 Oct;48(10):e864-e875. doi: 10.1097/CCM.0000000000004491. PMID: 32931192.
93. Sigg AA, Zivkovic V, Bartussek J, Schuepbach RA, Ince C, Hilty MP. The physiological basis for individualized oxygenation targets in critically ill patients with circulatory shock. *Intensive Care Med Exp*. 2024 Aug 22;12(1):72. doi: 10.1186/s40635-024-0651-6. PMID: 39174691; PMCID: PMC11341514.
94. Jacquet-Lagréze M, Magnin M, Allaouchiche B, Abrard S. Is handheld video microscopy really the future of microcirculation monitoring? *Crit Care*. 2023 Sep 12;27(1):352. doi: 10.1186/s13054-023-04642-z. PMID: 37700327; PMCID: PMC10498643.
95. Dubin A, Kanoore Edul VS, Caminos Eguillor JF, Ferrara G. Monitoring Microcirculation: Utility and Barriers - A Point-of-View Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2020 Dec 31;16:577-589. doi: 10.2147/VHRM.S242635. PMID: 33408477; PMCID: PMC7780856.
96. De Backer, Daniel. Is microcirculatory assessment ready for regular use in clinical practice?. *Current Opinion in Critical Care* 25(3):p 280-284, June 2019. | DOI: 10.1097/MCC.0000000000000605
97. Magnin, M., Foulon, É., Lurier, T., Allaouchiche, B., Bonnet-Garin, J. M., & Junot, S. (2020). Evaluation of microcirculation by Sidestream Dark Field imaging: Impact of hemodynamic status on the occurrence of pressure artifacts - A pilot study. *Microvascular research*, 131, 104025. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104025>
98. Massey, M. J., Larochelle, E., Najarro, G., Karmacharla, A., Arnold, R., Trzeciak, S., Angus, D. C., & Shapiro, N. I. (2013). The microcirculation image quality score: development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy. *Journal of critical care*, 28(6), 913–917. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.06.015>
99. Massey, M.J., Shapiro, N.I. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care* 20, 35 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1213-9>
100. Dobbe, J. G., Streekstra, G. J., Atasever, B., van Zijderveld, R., & Ince, C. (2008). Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis. *Medical & biological engineering & computing*, 46(7), 659–670. <https://doi.org/10.1007/s11517-008-0349-4>
101. Ince C. (2008). The elusive microcirculation. *Intensive care medicine*, 34(10), 1755–1756. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1131-7>
102. Struijker-Boudier, H. A., Rosei, A. E., Bruneval, P., Camici, P. G., Christ, F., Henrion, D., Lévy, B. I., Pries, A., & Vanoverschelde, J. L. (2007). Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. *European heart journal*, 28(23), 2834–2840. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm448>
103. Dababneh, L., Cikach, F., Alkukhun, L., Dweik, R. A., & Tonelli, A. R. (2014). Sublingual microcirculation in pulmonary arterial hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(4), 504–512. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201308-277OC>
104. Wadowski, P. P., Hülsmann, M., Schörgenhofer, C., Lang, I. M., Wurm, R., Gremmel, T., Koppensteiner, R., Steinlechner, B., Schwameis, M., & Jilma, B. (2018). Sublingual functional capillary rarefaction in chronic heart failure. *European journal of clinical investigation*, 48(2), 10.1111/eci.12869. <https://doi.org/10.1111/eci.12869>
105. Ruzek, L., Svobodova, K., Olson, L. J., Ludka, O., & Cundrle, I., Jr (2017). Increased microcirculatory heterogeneity in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS one*, 12(9), e0184291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184291>
106. Scorcilla C, Damiani E, Domizi R, Pierantozzi S, Tondi S, Carsetti A, Ciucani S, Monaldi V, Rogani M, Marini B, Adrario E, Romano R, Ince C, Boerma EC, Donati A. MicroDAIMON study: Microcirculatory DAIly MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2018 May 15;8(1):64. doi: 10.1186/s13613-018-0411-9. PMID: 29766322; PMCID: PMC5953911.
107. Pranskunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V, Boerma EC. Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2013 Apr;39(4):612-9. doi: 10.1007/s00134-012-2793-8. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23263029; PMCID: PMC3607718.
108. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1795-815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25392034; PMCID: PMC4239778

Для цитирования: Плеханов А.А., Рыжков И.А., Киселева Е.Б., Панфилов С.В., Михайлова А.А., Сироткина М.А., Гладкова Н.Д., Григорьев Е.В. Микроциркуляция при критических состояниях: актуальная патофизиология и место технологий в стратегии клинического мониторинга пациентов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(5): 139-159. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-5-139-159

To cite: Plekhanov A.A., Ryzhkov I.A., Kiseleva E.B., Panfilov S.V., Mikhailova A.A., Sirotnikina M.A., Gladkova N.D., Grigoriev E.V. Microcirculation in critical care: current pathophysiology and place in the strategy of monitoring critical conditions as a monitoring technology. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(5): 139-159. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-5-139-159