



УДК 616-092

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-240-256

## СОПРЯЖЕННОСТЬ МИКРО- И МАКРОЦИРКУЛЯЦИИ – ОБОСНОВАНИЕ РАСШИРЕННОГО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

А.А. Михайлова, Т.А. Баев, Е.В. Григорьев, А.А. Ивкин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

• Основные методы оценки микроциркуляции, такие как инвазивное и неинвазивное артериальное давление, показатели гемодинамики малого круга кровообращения, показатели инвазивного измерения сократительной способности сердца, используемые в повседневной практике для мониторинга состояния адекватности системной перфузии, представляют собой только малую долю состояния реального состояния макро- и микроциркуляции. Основной тенденцией по развитию мониторинга является оценка сопряженности циркуляции на разных уровнях – сопряженность микро- и макроциркуляции. Возможность использования комбинации стандартных методов оценки системного кровотока и наличие методик online исследования состояния микрососудистого русла, равно как и биохимических маркеров состоятельности эндотелиального русла, позволяет подходить к интенсивной терапии более целесообразным.

### Резюме

Современные клинические рекомендации по интенсивной терапии критических состояний опираются в основной массе на принципы коррекции системных гемодинамических параметров при помощи инфузионных сред, кардиотонической и вазопрессорной поддержки. Однако результативность такого подхода, по-видимому, требует дальнейшего поиска и исследования иных патогенетических методов терапии, поскольку клинические исследования приходят к заключению, что успешное восстановление параметров макрогемодинамики на фоне использования привычных схем терапии часто не приводит к успешному восстановлению микроциркуляторного кровотока. Именно нарушения микроциркуляции являются центральным звеном патологических процессов в организме. Популярными методами оценки состояния микроциркуляции тканей представляются исключительно суррогатными методами. Они во многом не совпадают с действительным состоянием микроциркуляции. Целью нашего обзора стал поиск современных и доступных методов прямого наблюдения и оценки состояния микроциркуляции (микроскопия темного поля, лазерный доплеровский флоуметр, оптическая когерентная томография) и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции которые позволяют уже сейчас переходить от простого выполнения тривиальных алгоритмов к реальному началу персонализированной интенсивной терапии, направленной на разрешения тканевой гипоксемии и, как итог, разрешение критического состояния.

### Ключевые слова

Микроциркуляция • Интенсивная терапия • ПОН • Гемодинамическая когерентность • Эндотелиальный гликокаликс • БИК-спектроскопия • ЛДФ • ТВМ

Поступила в редакцию: 25.10.2025; поступила после доработки: 14.11.2025; принята к печати: 16.12.2025

Для корреспонденции: Алена Александровна Михайлова, carfagenez@mail.ru, адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Alyona A. Mikhailova, carfagenez@mail.ru, address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

## COUPLING OF MICRO- AND MACRO-CIRCULATION – RATIONALE FOR ADVANCED INSTRUMENTAL MONITORING IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

A.A. Mikhailova, T.A. Baev, E.V. Grigoriev, A.A. Ivkin

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- The main methods of assessing macrocirculation, such as invasive and noninvasive blood pressure, indicators of hemodynamics of the small circle of blood circulation, indicators of invasive measurement of cardiac contractility, used in daily practice to monitor the adequacy of systemic perfusion, represent only a small fraction of the actual state of macro- and microcirculation. The main trend in the development of monitoring is the assessment of the conjugacy of circulation at different levels – the conjugacy of micro- and macrocirculation. The possibility of using a combination of standard methods for assessing systemic blood flow and the availability of online methods for examining the state of the microvascular bed, as well as biochemical markers of the endothelial bed, makes it possible to approach intensive care more appropriately.

### Abstract

Clinical recommendations for the intensive care of critical conditions are mainly based on the principles of correction of systemic hemodynamic parameters using infusion media, cardiostimulant and vasopressor support. However, the effectiveness of this approach, apparently, requires further research of other pathogenetic therapies, since clinical studies conclude that successful restoration of macrohemodynamical parameters against the background of the use of conventional therapy regimens often does not lead to successful restoration of microcirculatory blood flow. Microcirculation disorders are the central link of pathological processes in the body. Popular methods for assessing the state of tissue microcirculation are represented exclusively by surrogate methods. They largely do not coincide with the actual state of microcirculation. The purpose of our review was to search for modern and affordable methods of direct observation and assessment of microcirculation (dark field microscopy, laser Doppler flowmeter, optical coherence tomography) and biochemical markers of endothelial dysfunction that allow us to move from simple implementation of trivial algorithms to the real beginning of personalized intensive therapy aimed at resolving tissue hypoxemia and resolving critical condition.

### Keywords

Microcirculation • Intensive care • MODS • Hemodynamic coherence • Endothelial glycocalyx • NIRS • LDF • SDFM

Received: 25.10.2025; received in revised form: 14.11.2025; accepted: 16.12.2025

### Список сокращений

ГК	– гемодинамическая когерентность	СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
ИК	– искусственное кровообращение	ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
ЛДФ	– лазерная доплеровская флоуметрия	СШ	– септический шок
МЦР	– микроциркуляторное русло	ТМ	– тромбомодулин
ОКТА	– оптическая когерентная томография-ангиография	ФВ	– фактор Виллебранда
ОпечН	– острая печеночная недостаточность	ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
ОПП	– острое повреждение почек	NO	– оксид азота

### Введение

Интенсивная терапия пациентов с различными видами шока остается значимой проблемой в медицине критических состояний. Методы, которые рекомендуются национальными руководствами и клиническими гайдлайнами сосредоточены, пре-

жде всего, на рекомендациях по применению инфузионных сред и вазоактивных препаратов, нацеленных на нормализацию системных гемодинамических параметров (доставка кислорода, потребление кислорода, сердечный выброс, артериальное давление и смешанная венозная сатурация), и обоснова-

ны большим числом проведенных экспериментальных и клинических исследований, а также включением параметров макрогемодинамики в качестве целевых показателей в клинические рекомендации по мониторингу и терапии всех видов шока. Однако итогом данного рода исследований были незначительные отличия в параметрах выживаемости при сравнении между группами пациентов, в которых применялись алгоритмы, основанные на достижении целевых показателей доставки и потребления кислорода. Ряд исследователей показали, что мониторинг микроциркуляции и факт доказательства восстановления или не восстановления адекватной перфузии объясняет неэффективность методов терапии, направленных на достижение показателей центральной гемодинамики [1–4].

В большинстве иностранных и отечественных клинических рекомендаций оценка параметров микроциркуляции основана на использовании показателей системной перфузии: лактата, веноартериального градиента по уровню  $pCO_2$ , смешанной венозной сатурации, времени наполнения капилляров, температурному градиенту. Однако данные показатели считаются «суррогатными» и не обладают достаточным уровнем чувствительности и специфичности в отношении прогноза восстановления микроциркуляции [1].

Материалы и методы – систематический сбор и анализ научной литературных источников в агрегаторах PubMed, Web of Science, eLibrary.

## Обсуждение

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – значительный фактор, влияющий на показатели летальности у пациентов в медицине критических состояний.

Нарушение гемодинамической когерентности (ГК), вызванной синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) у некоторых групп больных, приводит к персистенции СПОН и критического состояния [1–3]. Отсутствие общепринятой теории развития СПОН усложняет решение задачи полного предотвращения развития подобного критического синдрома. Существует мнение, что основной вклад в развитие СПОН осуществляет митохондриально-микроциркуляторный дистресс. Нарушение микроциркуляции в ответ на повреждение приводит к тканевой гипоксии и ремоделированию митохондриального «дыхания», провоцируя накопление активных форм кислорода, нарушение биохимических процессов в митохондриях [2]. Переход клеток на анаэробное окисление приводит к апоптозу и выбросу DAMP, негативно влияющих на микроциркуляторное русло (МЦР). Патологический цикл замыкается, и органная дисфункция усугубляется, приводя к развитию СПОН.

Несмотря на постоянное развитие методов ор-

ганной поддержки, прогрессирование СПОН ассоциировано с повышением летальности у этого пула больных. Методы предупреждения СПОН являются одним из актуальных направлений в современной медицине критических состояний. На данный момент существует несколько методик прогнозирования СПОН: оптические методы оценки микроциркуляции (NIRS, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), боковая темнопольная спектроскопия), использование машинного обучения на основе системы больших данных для создания программного обеспечения с целью прогнозирования риска развития СПОН у конкретного больного, а также лабораторная диагностика предикторов СПОН (митохондриальная ДНК и циркулирующая ДНК, предшественники маркеров ССВО) [3, 4]. В основе острого или хронического критического состояния ведущая роль отводится гипоксии как фактору, провоцирующему и поддерживающему органную дисфункцию.

Гипоксия тканей и порочный круг ухудшения гипоксии (рис. 1) обуславливают увеличенным расстоянием диффузии между заполненными эритроцитами капиллярами и клетками тканей, вызванным накоплением тканевой воды в сочетании со сниженной растворимостью кислорода в крови и его транспортом в ткани. Поскольку такое состояние может быть связано с системной гиповолемией, оно может побудить интенсивиста к дальнейшему введению жидкостей, что может вызвать еще больший отек тканей и дисфункцию органов. Зачастую, основные методы интенсивной терапии направлены на разрушение порочного круга гипоксии и обеспечения адекватного транспорта кислорода к тканям (рис. 1).

Цель реанимации в традиционном ее понимании направлена на стабилизацию системных параметров кровообращения и оксигенации, поскольку ожидается, что нормализация последних приведет к параллельному улучшению перфузии микроцир-

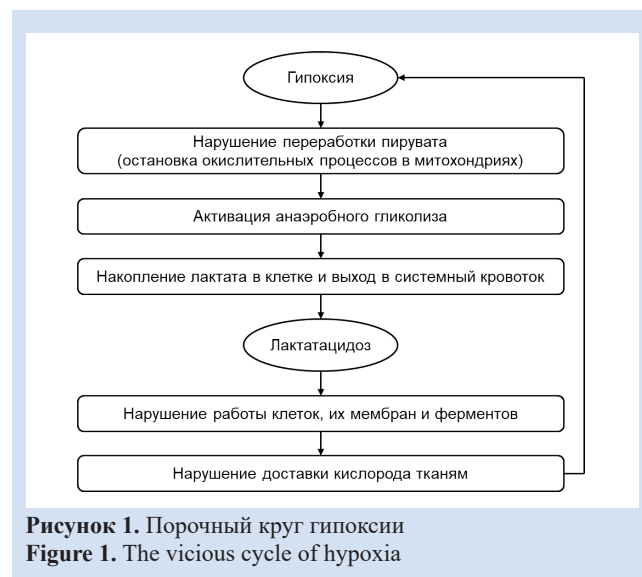


Рисунок 1. Порочный круг гипоксии  
Figure 1. The vicious cycle of hypoxia

куляции и позволит восстановить оксигенацию тканей, сам факт одновременного восстановления микро- и макроциркуляции был назван термином «гемодинамическая когерентность» (термин введен San Ince). Однако у многих пациентов потеря ГК ведет к феномену не восстановления перфузии и прогрессированию полиорганной недостаточности [5–7]. ГК между макро- и микроциркуляцией – состояние, при котором интенсивная терапия, направленная на коррекцию системной гемодинамики, эффективно корригирует регионарную органную и микроциркуляторную перфузию и доставку кислорода в орган с целью сохранения функциональной целостности клеток и тканей. Во многих исследованиях в литературе описаны состояния потери ГК, когда реанимация приводит к нормализации системной гемодинамики, но не приводит к параллельному улучшению микроциркуляторной перфузии и оксигенации [5, 8].

Нормализация системного кровообращения без параллельного улучшения периферического и микроциркуляторного кровотока конкретных органов в таком случае становится малоэффективной. [6, 8]

Очевидно, что регуляция кровотока и транспорта кислорода является чрезвычайно сложной системой, которая объединяет клеточные потребности с механизмами регуляции функционального состояния сосудов. Для того чтобы гемодинамический мониторинг мог быть использован для принятия решений в интенсивной терапии, мониторинг системной гемодинамики необходимо расширить, включив в него методы мониторинга микроциркуляции [9].

Четыре типа изменений микроциркуляции (рис. 2), лежащих в основе потери ГК, были описаны ранее [10]. Каждый из этих классов микроциркуляторных нарушений связан с уменьшением функциональной плотности капилляров и, следовательно, снижением способности сосудов микроциркуляции транспортировать кислород к тканям.

Изменения первого типа обычно можно наблюдать у пациентов с сепсисом. Сохранение этого вида нарушения микроциркуляции при нормализации параметров системной гемодинамики было связано с прогрессированием полиорганной недо-

статочности и летальностью. Нарушения типа 1 сигнализируют о необходимости противовоспалительных и антибактериальных средств для защиты различных компонентов микроциркуляции и вазоактивных препаратов (например, вазодилаторов) для улучшения проходимости микрососудов [12].

Изменения второго типа, связанные с гемодилуцией, были описаны в основном у пациентов, перенесших операцию на сердце, у которых гемодилуция, вызванная праймингом, кардиоплегией и введением жидкости, приводит к уменьшению числа капилляров, заполненных эритроцитами. Это приводит к увеличению расстояния диффузии между капиллярами и клетками. Гемодилуционную потерю ГК можно скорректировать путем поддержания адекватного гематокрита [13].

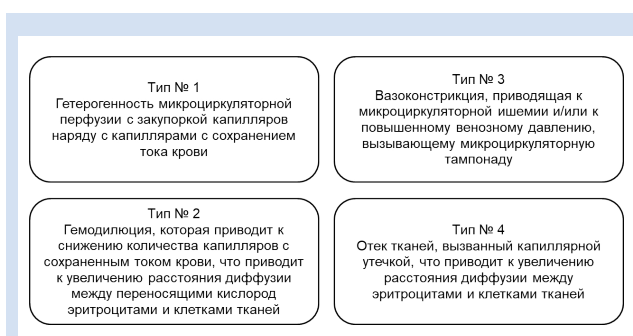
Нарушения ГК третьего типа – стаз или тампонада микроциркуляции. Подобные нарушения обусловлены гетерогенностью кровотока, ассоциированным с гетерогенной скоростью эритроцитов в микрососудах. Сладж-феномен, или гиперагрегация эритроцитов в МЦР, снижает интенсивность перфузии окружающих тканей, провоцируя «тампонаду» микроциркуляции. Многокомпонентная терапия с использованием низких доз вазодилаторов для рекрутмента капилляров и гепарина для снижения активности формирования застойных явлений может профилактировать эти осложнения [14, 15].

Микроциркуляторное изменение четвертого типа связано с отеком тканей, вызванным капиллярной утечкой и отеком вследствие повреждения эндотелиальных клеток, потери барьеров гликокаликса и/или нарушения адгезии и плотных контактов. Повреждение гликокаликса, представляющий собой внешнюю поверхность плазматической мембраны большинства клеток, в том числе энтероцитов и поверхностного слоя сосудов, приводит к развитию синдрома «капиллярной утечки», характерной для этого типа нарушения микроциркуляции [16].

Описанные типы нарушения микроциркуляции были созданы на основе исследования сублингвальных микрососудов методом темнопольной видеомикроскопии, что не позволяет перенести данную классификацию на иные методы неинвазивной оценки микроциркуляции. Для ЛДФ и ближневолновой инфракрасной спектроскопии, предоставляющих количественную оценку состояния перфузии исследуемой ткани, необходима разработка собственных методов классификации получаемых данных.

### Патогенетические причины нарушений микроциркуляции у критических пациентов

Поскольку патогенез критических состояний, для разрешения которых требуется проведение интенсивной терапии, включает в себя микроциркуляторную недостаточность, то стоит указать их



**Рисунок 2.** Типы патологического изменения микроциркуляции

**Figure 2.** Pathological types of microcirculatory disturbance

наиболее частые этиологические причины. Схема развития критических состояний, ассоциированных с нарушением ГК, представлена рисунком ниже (рис. 3).

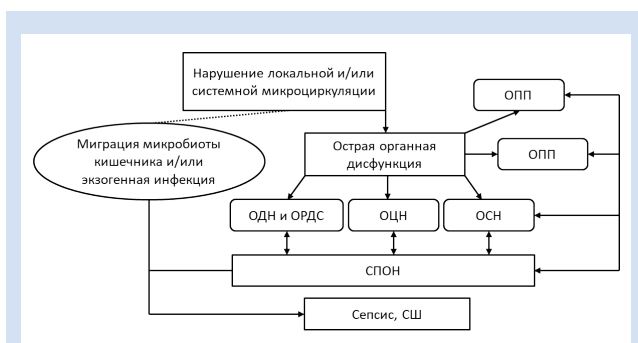
Локальная и системная циркуляторная недостаточность потенцирует развитие критических состояний и способствует их персистенции. Острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек (ОПП), острая печеночная недостаточность (ОпечН), посткардиотомная сердечная недостаточность, СПОН, появление инфекционного очага, приводящего к сепсису, и дистрибутивный шок – это факторы, значительно ухудшающие прогноз у конкретного пациента. Наличие подобных синдромов или их совокупность позволяет отнести пациента к когорте пациентов в критическом состоянии с необходимостью проведения интенсивной терапии [12, 13–17].

### 1. Сепсис и септический шок

Сепсис и септический шок (СШ) представляют собой дизрегуляцию иммунного ответа макроорганизма на инфекционные агенты, ССВО с СПОН, являющиеся лидирующей причиной летальных исходов в период госпитализации [18, 19]. Развитие сепсиса и СШ отражает стойкое ухудшение декомпенсации органых систем. Ассоциированная с сепсисом и СШ эндотелиальная дисфункция с развитием синдрома «капиллярной утечки» и гипоперфузии органов может некоторое время протекать латентно с учетом компенсаторных реакций, имитирующих нормальные показатели системной гемодинамики [20, 21]. Так, аппаратное исследование т.н. микроциркуляторной недостаточности может позволить визуализировать ранние изменения состояния сосудов МЦР у критических больных различных фенотипов в реальном времени, что способствует персонализации интенсивной терапии [22, 23].

### 2. Нарушения микроциркуляции и органная дисфункция

Нарушение микроциркуляции играет ключе-



**Рисунок 3.** Роль расстройства микроциркуляции в патогенезе критических состояний

**Figure 3.** The role of microcirculatory dysfunction in the pathogenesis of critical conditions

вую роль в развитии ОПП и существенно влияет на дальнейший прогноз заболевания [23]. ОПП часто возникает вследствие ишемии почечной ткани, вызванной снижением кровотока в почках. Так как большая часть доставленного кислорода почки используют для реабсорбции натрия, имеется положительная корреляция между уровнем потребления кислорода ( $VO_2$ ) в почках и скоростью клубочковой фильтрации [24].

Печень представляет собой ключевой орган для обмена веществ, физиологической коагуляции, детоксикации и др. Особая система капилляров – синусоиды – обеспечивают интенсивную перфузию печеночной ткани, необходимую для поддержания гомеостаза. Нарушение же системной перфузии, проведение искусственного кровообращения (ИК) с циркуляторным арестом провоцирует развитие ишемического гепатита и ОпечН. ОпечН и ишемический гепатит у кардиохирургических пациентов ассоциированы с длительной госпитализацией и высоким риском летального исхода [25, 26].

Ишемия органов при ИК также активно сказывается и на центральной нервной системе. Симптоматика острого нарушения мозгового кровообращения различных типов отображает дизрегуляцию в сосудах макро- и микроциркуляторного русла, которая влияет на исход острой ишемии головного мозга. В свою очередь, согласно метаанализу Qi et al., восстановление перфузии пораженной гипоксией зоны головного мозга улучшает исход у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу [27], что только подтверждает значимость оценки состояния микроциркуляции отдельного органа на перспективах лечения пациента.

### 3. Нарушения микроциркуляции во время искусственного кровообращения

Аппараты ИК и механическая поддержка системного кровообращения – экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), внутриаортальная баллонная контрапульсация используются при кардиохирургических вмешательствах и у лиц с терминальной, согласно шкале SCAI [28], сердечно-сосудистой недостаточностью в качестве мост-терапии во время ожидания проведения трансплантации сердца [29].

Использование ИК в ходе кардиохирургических операций связано сразу с несколькими негативными эффектами для организма пациента: разрушение форменных элементов крови роликами насоса, возврат излившейся в рану крови и контакт крови с контуром аппарата ИК, что потенцирует системный воспалительный ответ, а также отсутствие пульсового «удара», достаточного для обеспечения нормальной микроперфузии и гемодилуция [30]. Даже нормальные лабораторные и

клинические параметры перфузии во время проведения ИК (температура диуреза, уровень лактата, достаточный уровень гемоглобина) не исключают гипоперфузию в коже, мышцах, а также в эпителии желудочно-кишечного тракта [31]. Отрицательное влияние ИК на микроциркуляцию отдельных систем в послеоперационном периоде отражается в некоторых исследованиях [32–34]. Мета-анализ Akin et al. продемонстрировал отсутствие улучшения параметров микроциркуляции при использовании ЭКМО у кардиохирургических больных в посткардиотомном периоде даже при нормальных показателях гемодинамики, что объясняется малым вкладом насосной функции сердца, отсутствием пульсовой волны, синдромом реперфузии после инициации механической поддержки кровообращения [35]. В большинстве современных исследований данный феномен также относится к результирующим эффектам нарушения ГК.

### Биохимические маркеры нарушения микроциркуляции

Поскольку для обеспечения энергетических потребностей клеток большинства тканей организма необходим гликолиз, который происходит в митохондриях в аэробных условиях, то при снижении доставки кислорода клеткам реакция протекает в анаэробных условиях, приводя к накоплению кислых продуктов метаболизма, в частности, лактата [36]. Поэтому для диагностики и оценки тяжести течения шока и степени недостаточности систем микроциркуляции принято измерять уровень лактата артериальной крови [37]. Ретроспективное когортное исследование Wacharasint et al. выявило сопоставимость показателей тяжести состояния больных с сепсисом и СШ в группах с умеренно высоким уровнем лактата (1,5–2,3 ммоль/л) и с выраженной гиперлактатемией соответственно ( $\geq 2,3$  ммоль/л) [38]. Также, динамическое отслеживание роста показателей лактатемии положительно коррелирует с динамикой уровней прокальцитонина и интерлейкина-6, являющимися маркерами тяжести течения заболевания [39]. У пациентов кардиохирургического профиля интраоперационная и послеоперационная гиперлактатемия ассоциирована с развитием острой органной дисфункции, мезентеральной ишемией [40], длительной потребностью в вазоактивных препаратах, длительной искусственной вентиляцией легких, увеличением частоты летальных исходов [41, 42]. Различные соединения, такие как продукты метаболизма оксида азота (NO), Эндотелин-1, фактор Виллебранда (ФВ), тромбомодулин (ТМ), С-реактивный белок могут отражать разнородную этиологию эндотелиального повреждения и эндотелиальной недостаточности, что в теории может способствовать выбору методов их терапии [43, 44].

В нормальных для эндотелия условиях продукция и метаболизм NO обусловлены поддержанием тонуса сосудов за счет вазодилатирующего эффекта. Молекулы эндогенного NO реализуют антиагрегантные и противотромботические эффекты, обеспечивая тем самым достаточный ток крови по центральной оси сосудов [45]. Так, нарушение метаболизма NO и несоответствие концентрации промежуточных метаболитов оксида азота их целевым значениям имеют ведущее значение в оценке вазомоторной дисфункции эндотелия [46]. Для оценки способности эндотелия к вазоконстрикции целесообразно определять уровень Эндотелин-1, вызывающего значительные изменения гемодинамики и ремоделирование сосудистого русла. Повышение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови ассоциировано с ишемической болезнью сердца и повышенной частотой развития ОПП [47].

Прокоагуляционные факторы (ФВ и ТМ) воздействуют на сосуды МЦР: повышение ФВ может привести к гиперкоагуляции и нарушению кровотока в сосудах различных калибров; ТМ, с другой стороны, активирует протеин-С, который ингибирует коагуляцию. Однако в условиях СВО или гиперкоагуляции его взаимодействие с другими молекулами может усилить тромбообразование и нарушить микроциркуляцию. Некоторые мета-анализы демонстрируют данные, что повышенные уровни ФВ и ТМ ассоциированы с ухудшением капиллярного кровообращения и, как следствие, персистенции полиорганной недостаточности [48–51].

Существуют методы прижизненной оценки состояния эндотелиального гликокаликса, как с использованием электронной микроскопии, так и с применением двухфотонной лазерной микроскопии, которые позволяют косвенно оценить компроментированность МЦР [52]. Наряду с оптическими методами разработаны методики биохимического анализа состава гликокаликса эндотелия микрососудов. Так, предлагается исследовать уровень синдекана-1 и гепарансульфат-протеогликана, образующихся и выделяющихся в системный кровоток при деградации защитного слоя внутренней стенки сосуда [53]. Уровни этих маркеров обратно коррелируют с толщиной эндотелиального гликокаликса [12].

### Инструментальные методы оценки параметров микроциркуляции

Современные методы инструментальной оценки микроциркуляции позволяют не только выявить ранние изменения в МЦР, но и отслеживать динамику патологических процессов. На данный момент существует несколько основных подходов к оптической оценке состояния МЦР, каждый из которых имеет свои особенности и области применения (табл. 1).

На данный момент оптимальной зоной исследования для оптической оценки состояния МЦР считается сублингвальная область ввиду ее легкой доступности, преобладания капиллярной сети над артериолами и венами малых диаметров, питающих артерий [54].

Лазерная доплеровская флоуметрия является неинвазивным методом, который используется для измерения кровотока в МЦР. Этот метод основан на принципе эффекта доплера, который заключается в изменении частоты света, отражённого от движущихся частиц крови. ЛДФ позволяет анализировать свойства кровотока в зондируемом участке, и на основе полученных данных рассчитывать скорость и интенсивность кровообращения. После первых публикаций об исследовании состояния микроциркуляции при помощи ЛДФ сам метод вызывал вопросы у сторонних исследователей, поскольку проведение зондирования значимо зависит от различных факторов (сила давления датчика на исследуемую ткань, калибровка аппаратуры, выбранной зоны тела) [55]. Однако, позже ЛДФ начали использовать в исследованиях перфузии у пациентов нейрохирургического, а затем и иных профилей, что можно связать с совершенствованием аппаратуры и появлением соответствующего программного обеспечения (рис. 4) [56–59].

Микрососуды определяются как сосуды диаметром  $< 20$  мкм, включающие артериолы, капилляры и венулы. Капилляры определяются как сосуды диаметром  $< 10$  мкм, в которых можно наблюдать один ряд эритроцитов. Венулы – сосуды, собираю-

щие поток из других сосудов и имеющие большее число эритроцитов в просвете в отличие от единичных эритроцитов в капилляре.

Для *in vivo* оценки микроциркуляции требуется получить высококачественные изображения, на которых эритроциты четко видны в капиллярах. Изображения должны быть равномерно освещены, хорошо сфокусированы, должны быть контрастными и не иметь визуальных артефактов мануального давления на зонд. Артефакты определяются как отсутствие кровотока в сосудах диаметром  $> 20$  мкм с последующим возвратом нормального потока крови после снятия компрессии. Дополнительной характеристикой артефактов является чередующийся двунаправленный поток. При оценке качества видеозаписи следует использовать шкалу Мэсси. Последовательности изображений должны состоять из изображений при условии отсутствия движений пациента с длительности записи не менее 4 с (100 кадров – это минимум, необходимый для создания пространственно-временных кадров), в идеале запись должна длиться 20 с, чтобы не пропустить перерыв кровотока. Изображения без артефактов можно получить вручную или с помощью программной коррекции. Для получения изображений приемлемого качества и проведения адекватного анализа изображений требуется надлежащая подготовка.

В предыдущем консенсусе было согласована запись минимум с 3–5 участков; в новом консенсусе предположена возможность использования измерения в одной точке во время процедуры оценки реак-

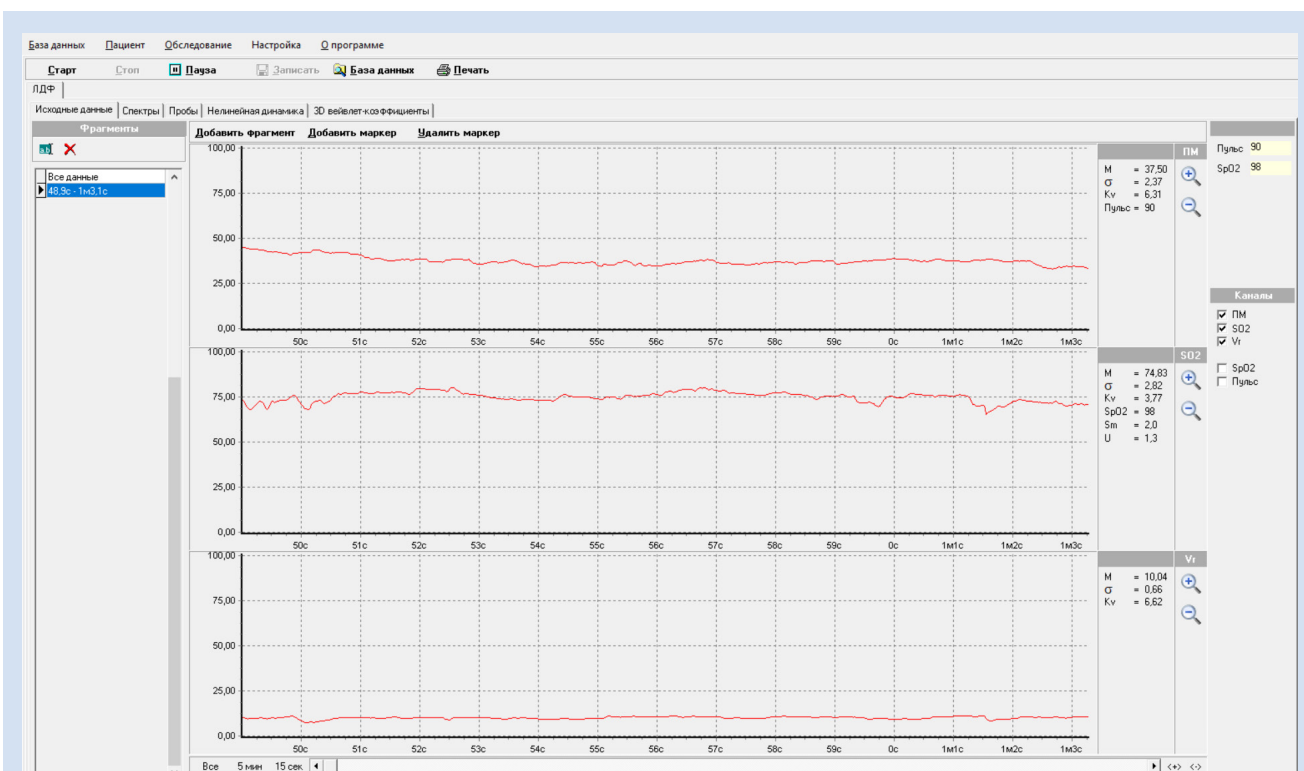


Рисунок 4. Полученные данные аппарата ЛАКК-М в режиме ЛДФ  
Figure 4. Data obtained using the LAKK-M system in LDF mode

ции отдельных сосудов. Измерения гипердинамического потока не должны проводиться рутинно, но должны ограничиваться состояниями, при которых ожидается именно гипердинамический кровоток (к примеру, сепсис). Гипердинамический кровоток определяется как скорость движения эритроцитов выше нормального, зарегистрированного у здоровых добровольцев в той же зоне исследования в состоянии покоя. Измерения гипердинамического потока должны проводиться количественно по пространственно-временным рамкам и не должны добавляться к существующим полуколичественным оценкам.

Измерения гипердинамического потока физически ограничены частотой кадров в соответствии со следующим уравнением:

$$V_{\max} = L \times f/3 \text{ [pm/s]},$$

где  $L$  – длина сосуда (мкм),  $f$  – частота кадров (25 или 30 НГц), и 3 – число кадров для вычисления.

За исключением особых точек оценки микроциркуляции (поверхности органов во время операции, кожная микроциркуляция), при сублингвальных измерениях необходимо оценивать соотношение капилляров и венул и, по возможности, артериол. Следует избегать сосудистых «петель», поскольку они относятся к различным анатомическим областям.

Различия в нормальных значениях плотности сосудов (общая плотность сосудов – TVD и плотность перфузируемых сосудов – PVD) между разными оптическими системами могут составлять до 30% в зависимости от разрешения, размера поля и фокуса, следовательно, показатели разных систем наблюдения не являются взаимозаменяемыми. Указанные характеристики не влияют на параметры скорости движения эритроцитов.

В предыдущей рекомендации было описано использование 5-кратных объективов с устройствами OPS и SDF для оценки сублингвальной микроциркуляции у человека и 10-кратных объективов для мелких животных. На основании отсутствия 10-кратных объективов и отсутствия литературы, подтверждающей эту рекомендацию, мы отказались от использования этой методики и рекомендуем применять объективы с большим увеличением.

Основные параметры, описывающие функциональное состояние микроциркуляции связаны с кислородной емкостью, что определяется конвективным потоком (поток эритроцитов), диффузионной емкостью (плотность функционирующих капилляров) и показателями оксигенации.

Анализ изображений проводится с помощью (а) визуальной оценки в реальном времени, (б) автономного ручного анализа (на основе сетки), (с) автономного программного анализа и (д) автоматического анализа в режиме онлайн. Следует четко

указать, какой тип оценки использовался, и сделать ссылку на исследования по валидации выбранной методологии анализа.

Диаграммы пространства-времени (STD) являются золотым стандартом для количественного измерения скорости эритроцитов. Следует отметить, что не все микрососуды содержат физические характеристики (четкая визуализация особой природы эритроцитов), которые делают их подходящими для анализа STD, что обуславливает потенциальную погрешность анализа.

Ранее для оценки скорости движения эритроцитов использовались методы оценки на основе сетки, и было показано, что метод приемлем. Системы оценки на основе сетки не предоставляют количественные значения скорости, но могут использоваться для оценки наличия или отсутствия микроциркуляторных изменений в области исследования.

Неоднородность кровотока является отличительной чертой дистрибутивного шока и, следовательно, важным параметром для определения типа шока. В идеале будущий программный анализ должен быть в состоянии рассчитать индекс неоднородности на основе распределения скорости эритроцитов между отдельными сосудами.

В настоящий момент данные о клинической значимости микрососудистых изменений в основном выражаются в показателе «Процент или доля перфузируемых сосудов» (PPV) и индекс микроциркуляторного кровотока (MFI). Хотя референсные значения для нормального MFI  $> 2,9$ , пороговые значения для MFI 2,6 предлагаются в качестве уровня, ниже которого изменения могут считаться клинически значимыми (табл. 2).

Метод *оптической когерентной томографии-ангиографии* (ОКТА) традиционно используется в офтальмологии при изучении патологии кровообращения сетчатки, но в последние годы он также нашел свое применение в рентгенэндоваскулярных исследованиях коронарного кровотока, а также в медицине критических состояний для диагностики нарушения кровотока в МЦР. В обзоре Hessler и соавт. [72] сравниваются методы видеомикроскопии и ОКТА для визуализации МЦР. Показано, что ОКТА – перспективный метод неинвазивной прикроватной онлайн-оценки микроциркуляции, активно изучающийся в медицине критических состояний, который пока не получил широкого клинического распространения. Метод ОКТА активно применяется исследователями болезней кровообращения, в том числе при ишемической болезни сердца. Показано, что дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудистой стенки, лежащие в основе множества ССЗ, могут быть также исследованы при проведении ОКТА, что позволяет стратифицировать пациентов для проведения

**Таблица 1.** Сравнение инструментальных методов оценки состояния микроциркуляции  
**Table 1.** Comparison of instrumental methods for assessing microcirculation

Метод / Method	Принцип действия / Mechanics	Основные измеряемые параметры / Main measure units	Преимущества / Advantages	Недостатки / Disadvantages
ЛДФ / LDF	Эффект Доплера: изменение частоты лазерного света, отраженного от движущихся эритроцитов / Doppler effect: change in the frequency of laser light reflected from moving red blood cells	Перфузия (скорость и интенсивность кровотока) в условных единицах в объеме ткани (~1 мм <sup>3</sup> ) / Perfusion (speed and intensity of blood flow) in conventional units in a tissue volume (~1 mm <sup>3</sup> )	Неинвазивность и быстрота измерения / Noninvasive and fast measurement Позволяет отслеживать динамику в режиме реального времени / Real-time dynamic measurement Подходит для разных зон (кожа, слизистые) / Suitable for different areas (skin, mucous membranes)	Не визуализирует отдельные сосуды / Does not visualize individual blood vessels Артефакты при исследовании (давление датчика, калибровка) / Artefacts during measuring (pressure on sensor, calibrating) Результаты относительны и плохо сравнимы между аппаратами / The results are relative and poorly comparable between devices
Ручная видеомикроскопия / Videomicroscopy	Прямая визуализация микрососудов в режиме темнопольной микроскопии (SDF/IDF) / Direct visualization of microvessels in dark-field microscopy mode (SDF/IDF)	Качественные и полуколичественные параметры: MFI; PPV; TVD/PVD; HI / Qualitative and semi-quantitative parameters: MFI; PPV; TVD/PVD; HI	«Золотой стандарт» прямой визуализации / The “gold standard” for direct imaging Позволяет оценить гетерогенность кровотока – ключевой признак шока / Allows you to assess the heterogeneity of blood flow, which is a key sign of shock	Зависимость от оператора (качество изображения, артефакты давления) / Operator-dependent (image quality, pressure artifacts) Анализ требует обучения / Analysis requires training
Анализ на основе диаграмм «пространство-время» / Space-time diagram analysis	Математическая обработка видеопоследовательностей для создания пространственно-временных диаграмм / Mathematical processing of video sequences to create space-time diagrams	Количественная скорость движения эритроцитов (мм/с) / Quantitative red blood cell velocity (mm/s)	Прикроватное применение / Bedside application	Параметры (TVD/PVD) несопоставимы между разными системами / Parameters (TVD/PVD) are not comparable between different systems Ограниченная глубина фокуса (~100 мкм) / Limited depth of focus (~100 μm)
Оптическая когерентная томография / ангиография / Optical coherence tomography-angiography	Когерентное сканирование тканей для построения 3D-ангиограмм микрососудов / Coherent scanning of tissues to create 3D angiograms of microvessels	3D-плотность сосудов, архитектура микрососудов, диаметр сосудов / 3D density of vessels, microvessel architecture, and vessel diameter	Количественный «золотой стандарт» для скорости эритроцитов / Quantitative “gold standard” for red blood cell velocity Объективные, непрерывные данные / Objective, continuous data	Трудоёмкий анализ / Labor-intensive analysis Применим только к прямым, длинным сосудам / Applicable only to straight, long blood vessels Требуется высокое качество видео (фокус, контраст) / Requires high-quality video (focus, contrast)
Оценка на основе сетки (Ручной анализ видеозаписей) / Grid-based assessment (Manual video analysis)	Наложение стандартной сетки на видеозаображение для полуколичественной оценки / Superimposing a standard grid on a video image for semi-quantitative assessment	PPV, TVD, MFI	Бесконтактный метод, минимум артефактов / Non-contact method, minimum artifacts Трёхмерная визуализация и большая глубина сканирования / Three-dimensional visualization and greater scanning depth Высокое разрешение / High resolution Хорошая воспроизводимость / Easy reproduction of measurements	Ограниченная скорость сканирования для оценки динамики потока в реальном времени / Limited scanning speed for real-time assessment of flow dynamics Дорогостоящее оборудование / Expensive equipment Пока недостаточно клинических исследований в реаниматологии / Not enough clinical research in intensive care medicine Полуколичественный характер (MFI-порядковая шкала) / Semi-quantitative parameter (MFI) Чувствительность к изотропии (увеличению) / Sensitivity to isotropy (magnification) Потеря деталей по сравнению с полным программным анализом / Loss of detail compared to a full software analysis

**Примечание:** ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; HI – индекс гетерогенности; IDF – микроскопия смежного темного поля; MFI – индекс микроциркуляторного кровотока; PPV – доля перфузируемых сосудов; PVD – плотность перфузируемых сосудов; SDF – микроскопия бокового темного поля; TVD – общая плотность сосудов.

**Note:** HI – Heterogeneity Index; IDF – incident dark-field; LDF – laser doppler flowmetry; MFI – microcirculatory flow index; PPV – proportion of perfused vessels; PVD – perfused vessel density; SDF – sidestream dark-field; TVD – total vascular density.

**Таблица 2.** Характеристики показателей микроциркуляции  
**Table 2.** Microcirculation parameters

Показатель (с аббревиатурой) / Indicator (with an abbreviation)	Определение / Definition	Ед. изм. / Units	Преимущества и недостатки / Advantages and disadvantages
Доля (часть) перфузируемых сосудов / Proportion (part) of perfused vessels	Оценка на основе сетки (3 горизонтальные и вертикальные равноудаленные линии). Процент перфузируемых сосудов по отношению к общему числу пересечений сосудов / The score is based on a grid (3 horizontal and vertical equidistant lines). Percentage of perfused vessels relative to the total number of vascular intersections	%	Хорошая воспроизводимость. Основано на традициях доклинических исследований. Оценка чувствительна к изотропии (изменению размера изображения при оптическом увеличении) / Good reproducibility. It is based on the traditions of preclinical research. The evaluation is sensitive to isotropy (image size change under optical magnification)
Шкала ДеБакера / deBaker scale	Оценка по сетке (3 горизонтальные и вертикальные равноудаленные линии). Общее количество пересечений сосудов на длину сетки. / The score is based on a grid (3 horizontal and vertical equidistant lines). The total number of vessel intersections per mesh length	Количество, мм / quantity, mm	Вместе с процентом перфузируемых капилляров, представляющим собой показатель функциональной плотности капилляров / Together with the percentage of perfused capillaries, which is an indicator of the functional density of capillaries
Индекс микрососудистого потока / Microvascular Flow Index	Оценка по сетке для каждого квадранта. 0 = остановка потока, 1 = прерывистый поток, 2 = вялый поток, 3 = нормальный поток / A grid score for each quadrant. 0 = flow stop, 1 = intermittent flow, 2 = sluggish flow, 3 = normal flow	y.e. / unit	Хорошая воспроизводимость. Быстро и возможно «на глаз». Непостоянное разделение между категориями потока. Потенциальная потеря деталей, преодолеваемая схожим счетом на сосуд. / Good reproducibility. Fast and possible “by eye”. Unstable separation between stream categories. The potential loss of parts overcome by a similar vessel bill
Общая плотность капилляров / Total vessel density /	Программное обеспечение поддерживает измерение общей площади сосуда на единицу площади поверхности / The software supports measuring the total area of a vessel per unit surface area	мм <sup>2</sup> / mm <sup>2</sup>	Абсолютное число, непрерывные данные. Требуется много времени из-за необходимости ручной коррекции программно-поддерживаемой трассировки сосудов. Точные измерения диаметра сосудов. / An absolute number, continuous data. It takes a lot of time due to the need for manual correction of software-supported vascular tracing. Accurate measurements of vessel diameter
Плотность перфузируемых капилляров / Perfused vessels density	Определитель капиллярного расстояния (диффузионная способность) и скорости движения эритроцитов (конвективная способность) / Determinant of capillary distance (diffusion capacity) and erythrocyte velocity (convective capacity)	мм <sup>2</sup> / mm <sup>2</sup>	Равно функциональной плотности капилляров – золотой стандарт в доклинических исследованиях. Требуется много времени. / Equal to the functional density of capillaries is the gold standard in preclinical studies. It takes a lot of time
Диаграмма пространство-время / The space-time diagram	Определитель скорости движения эритроцитов (конвективная способность) / Red blood cell velocity determinant (convective capacity)	мм/сек / mm/sec	Абсолютное число, непрерывные данные. Требуется много времени, применимость ограничена неизвилистыми сосудами достаточной длины / An absolute number, continuous data. It takes a lot of time, the applicability is limited by non-winding vessels of sufficient length
Индекс гетерогенности / Heterogeneity Index	Фактор неоднородности кровотока, характерный для распределительных нарушений / The factor of heterogeneity of blood flow, characteristic of distributive disorders	y.e. / unit	Предоставляет дополнительную информацию, упущенную по абсолютным числам. Расчет может быть основан на MFI или PPV / Provides additional information that is missing in absolute numbers. The calculation can be based on MFI or PPV

**Примечание:** HI – индекс гетерогенности; MFI – индекс микроциркуляторного кровотока; PPV – доля перфузируемых сосудов; PVD – плотность перфузируемых сосудов; STD – диаграмма пространства-времени; TVD – общая плотность сосудов.

**Note:** HI – Heterogeneity Index; MFI – microcirculatory flow index; PPV – proportion of perfused vessels; PVD – perfused vessel density; STD – space-time diagram; TVD – total vascular density.

индивидуальной терапии ишемической болезни сердца [73]. В исследовании Hessler и соавт. сравнивали ОКТА с «золотым стандартом» визуализации сосудов МЦР – боковой темнопольной микроскопией в сублингвальной области у здоровых добровольцев. Показано, что ОКТА является эффективным бесконтактным методом оценки плотности сосудов МЦР, что делает его перспективным для применения у клинических больных. [74] В интересах интенсивной медицины этот метод делает возможным прикроватное устранение ГК, что особенно актуально для сложных когорт пациентов (различные виды шоков, пациенты после кардиохирургических операций, пациенты на ЭКМО, перенесшие трансплантацию сердца, хронические критические пациенты и др.).

Оценка эффективности интенсивной терапии критических состояний на основе макроциркуляции должна сопровождаться проверкой возможности ответа микроциркуляции и реализацией так называемого рекрутинга микроциркуляции. Суррогатные критерии оценки перфузии органов (лактат, периферическая температура и время наполнения капилляров, темп диуреза) могут использоваться для определения нарушения ГК только косвенно [11, 12].

По вышеупомянутым причинам прямая визуализация потока эритроцитов в МЦР с использованием ручной видеомикроскопии в качестве метода оценки функционального состояния микроциркуляции должна считаться золотым стандартом оценки перфузии тканей. Использование ручного видеомикроскопа прошло ряд технологических разработок с конечной целью внедрения этих устройств для рутинного клинического использования.

Были разработаны три поколения прикроватных ручных микроскопов [13].

Устройства первого поколения были основаны на сочетании ортогональной поляризационной спектроскопии темнопольного освещения (Cytoscan). Далее была разработана камера второго поколения на основе темнопольной микроскопии (SDF) (Microscan). 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 полученные изображения сосудов МЦР.

Для устранения этих недостатков было представлено устройство третьего поколения под названием Cytoscan IDF, основанное на инцидентной темнопольной микроскопии. Этот прибор состоит из управляемого компьютером датчика изображения высокого разрешения и сверхкороткоимпульсного освещения, необходимого для точного изме-

рения скорости эритроцитов. В дополнение к этим функциям ручной микроскоп имеет специально разработанную линзу микроскопа, которая создает изображения высокого разрешения, показывающие примерно на 30% больше капилляров, чем устройства предыдущего поколения [14–17].

Наиболее изученным и готовым к клиническому внедрению на основании исследования микроциркуляции методом терапии считается выбор инфузионных сред. Причина этого интереса заключается в том, что существуют большие противоречия относительно оптимального состава инфузионных растворов, а также объема инфузии, принимая во внимание возможность потери ГК.

### Заключение

В настоящее время существует активный интерес ученых и врачей-интенсивистов к проблеме мониторинга и цель-ориентированной терапии нарушений микроциркуляции у критических пациентов. Вместе с традиционными методами клинической и лабораторной оценки нарушений перфузии органов и тканей описано также несколько наиболее клинически апробированных методов мониторинга состояния сосудов МЦР – оптическая когерентная томография, боковая темнопольная микроскопия, ЛДФ. Имеются также перспективы изучения клинической корреляции между отдельными маркерами эндотелиальной дисфункции с аппаратными данными оценки микроциркуляции для стратификации пациентов с целью индивидуализированной терапии критических состояний, сопряженных с нарушениями микроциркуляции, что требует проведения дополнительных исследований.

### Конфликт интересов

А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.А. Баев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты». Номер государственного учета в НИОКТР: 124041800039-2.

**Информация об авторах**

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

*Баев Тимофей Александрович*, лаборант-исследователь лаборатории анестезиологии, реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-9367-1147

*Григорьев Евгений Валерьевич*, доктор медицинских наук, профессор, 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

*Ивкин Артём Александрович*, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопroteкции у детей с ВПС отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

**Author Information Form**

*Mikhailova Alena A.*, Anesthesia and Intensive Care Physician, Junior Researcher, Laboratory of Anesthesiology, Resuscitation, and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

*Baev Timofey A.*, Research Assistant, Laboratory of Anesthesiology, Resuscitation, and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-9367-1147

*Grigoriev Evgeniy V.*, PhD, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Clinical Work, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

*Ivkin Artyom A.*, PhD, Head of the Laboratory for Organ Protection in Children with CHD, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

**Вклад авторов в статью**

*МАА* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*БТА* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ГЕВ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ИАА* – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

**Author Contribution Statement**

*MAA* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*BTA* – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GEV* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*IAA* – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, Pearse RM, Machado FR, Fries M, Akarsu-Ayazoglu T, Pranskunas A, Hollenberg S, Balestra G, van Iterson M, van der Voort PH, Sadaka F, Minto G, Aypar U, Hurtado FJ, Martinelli G, Payen D, van Haren F, Holley A, Pattnaik R, Gomez H, Mehta RL, Rodriguez AH, Ruiz C, Canales HS, Duranteau J, Spronk PE, Jhanji S, Hubble S, Chierigo M, Jung C, Martin D, Sorbara C, Tijssen JG, Bakker J, Ince C; microSOAP Study Group. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med.* 2015 Jan;43(1):48-56. doi: 10.1097/CCM.0000000000000553. PMID: 25126880.
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA,

- Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, ProMISE Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1500896.
- Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, 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.* 2018;44:281–99. DOI: 10.1007/s00134-018-5070-7
- Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P: Goal-directed resuscitation for patients with early

- septic shock. *N Engl J Med* 2014, 371:1496-506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380
5. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995, 333:1025-32. DOI: 10.1056/NEJM199510193331601
  6. van Iterson M, Bezemer R, Heger M, Siegemund M, Ince C: Microcirculation follows macrocirculation in heart and gut in the acute phase of hemorrhagic shock and isovolemic autologous whole blood resuscitation in pigs. *Transfusion* 2012, 52:1552-9. 22.
  7. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleswijk Visser S, Voorbeijtel J, Bakker J, van Bommel J: Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Crit Care Med* 2014, 42:e96-105.
  8. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, Rodriguez H, Pries AR, Vincent JL: Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med* 2009, 37:2875-81.
  9. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleswijk Visser S, Voorbeijtel J, Bakker J, van Bommel J: Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Crit Care Med* 2014, 42:e96-105.
  10. Weil MH, Tang W: Welcoming a new era of hemodynamic monitoring: expanding from the macro to the microcirculation. *Crit Care Med* 2007, 35:1204-5
  11. Elbers PE, Ince C: Mechanisms of critical illness: classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care* 2006, 10:221-99.
  12. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL: Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):98-104. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc. PMID: 12091178.
  13. Atasever, B., van der Veen, A., Goedhart, P. et al. Sublingual NIRS and reflectance spectrophotometry: new methods to monitor sublingual oxygen availability. *Crit Care* 9 (Suppl 1), P73 (2005). doi.org/10.1186/cc3136
  14. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, van Kuijen A, Faiz MA, Rahman MR, Hasan M, Bin Yunus E, Ghose A, Ruangveerayut R, Limmathurotsakul D, Mathura K, White NJ, Day NP. Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):79-84. doi: 10.1086/523762. PMID: 18171289.
  15. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. Spronk, Peter E et al. *The Lancet*, Volume 360, Issue 9343, 1395 - 1396
  16. Jedlicka, J., Becker, B. F., & Chappell, D. (2020). Endothelial Glycocalyx. *Critical Care Clinics*. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.007
  17. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726-34. doi: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518.
  18. Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1157-1170. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8. Epub 2022 Sep 4. PMID: 36070788.
  19. Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter* 2012; (2) [Suppl] 1:1-138
  20. Perez Ruiz de Garibay A, Kortgen A, Leonhardt J, Zipprich A, Bauer M. Critical care hepatology: definitions, incidence, prognosis and role of liver failure in critically ill patients. *Crit Care*. 2022 Sep 26;26(1):289. doi: 10.1186/s13054-022-04163-1. PMID: 36163253; PMCID: PMC9511746.
  21. Gourd NM, Nikitas N. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *J Intensive Care Med*. 2020 Dec;35(12):1564-1575. doi: 10.1177/0885066619871452. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455133.
  22. Bunge JJH, Mariani S, Meuwese C, van Bussel BCT, Di Mauro M, Wiedeman D, Saeed D, Pozzi M, Loforte A, Boeken U, Samalavicius R, Bounader K, Hou X, Buscher H, Salazar L, Meyns B, Herr D, Matteucci S, Sponga S, MacLaren G, Russo C, Formica F, Sakiyalak P, Fiore A, Camboni D, Raffa GM, Diaz R, Wang IW, Jung JS, Belohlavek J, Pellegrino V, Bianchi G, Pettinari M, Barbone A, Garcia JP, Shekar K, Whitman GJR, Gommers D, Dos Reis Miranda D, Lorusso R; Post-Cardiotomy Extracorporeal Life Support (PELS-1) Investigators. Characteristics and Outcomes of Prolonged Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation After Cardiac Surgery: The Post-Cardiotomy Extracorporeal Life Support (PELS-1) Cohort Study. *Crit Care Med*. 2024 Oct 1;52(10):e490-e502. doi: 10.1097/CCM.0000000000006349. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38856631; PMCID: PMC11392071.
  23. Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat*. 2022 Jun;61(Suppl 1):67-72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11. PMID: 36304809; PMCID: PMC9536156.
  24. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29937192.
  25. De Backer, D., Ortiz, J. A., & Salgado, D. (2010). Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Current Opinion in Critical Care*, 16(3), 250–254. doi:10.1097/mcc.0b013e3283383621
  26. De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.-C., Dubois, M.-J., & Vincent, J.-L. (2002). Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(1), 98–104. doi:10.1164/rccm.200109-016oc
  27. Spanos, A., Jhanji, S., Vivian-Smith, A., Harris, T., & Pearse, R. M. (2010). EARLY MICROVASCULAR CHANGES IN SEPSIS AND SEVERE SEPSIS. *Shock*, 33(4), 387–391. doi:10.1097/shk.0b013e3181c6be04
  28. Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Parrillo, J. E., Guglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N. L., ... Hollenberg, S. M. (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.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.08.021
  29. Aksu, U., Demirci, C., & Ince, C. (2011). The Pathogenesis of Acute Kidney Injury and the Toxic Triangle of Oxygen, Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide. *Controversies in Acute Kidney Injury*, 119–128. doi:10.1159/000329249
  30. Kuwano, A., Kurokawa, M., Kohjima, M., Imoto, K., Tashiro, S., Suzuki, H., Tanaka, M., Okada, S., Kato, M., Ogawa, Y. "Microcirculatory disturbance in acute liver injury". *Experimental and Therapeutic Medicine* 21, no. 6 (2021): 596. https://doi.org/10.3892/etm.2021.10028
  31. Ramalho F. S. et al. Hepatic microcirculatory failure // *Acta Cirúrgica Brasileira*. – 2006. – T. 21. – C. 48-53. https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000700012
  32. Li Q, Abdalkader M, Siegler JE, Yaghi S, Sarraj A, Campbell BCV, Yoo AJ, Zaidat OO, Kaesmacher J, Pujara D, Nogueira RG, Saver JL, Li L, Han Q, Dai Y, Sang H, Yang Q, Nguyen TN, Qiu Z. Mechanical Thrombectomy for Large Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2023 Aug 29;101(9):e922-e932. doi: 10.1212/WNL.000000000000207536. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37277200; PMCID: PMC10501098.
  33. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc*

Interv. 2019 Jul 1;94(1):29-37. doi: 10.1002/ccd.28329. Epub 2019 May 19. PMID: 31104355.

34. Haranal M, Luo S, Honjo O. Mechanical Circulatory Support for Patients With Adult Congenital Heart Disease. *Circ J*. 2020 Mar 25;84(4):533-541. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0821. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32147603.

35. Пасечник И.Н., Дворянчикова В.А., Цепенщиков В.А. Экстракорпоральное кровообращение при операциях на сердце: состояние проблемы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(6):72-78. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017672-78>

36. Аверина, Т. Б. Искусственное кровообращение / Т. Б. Аверина // *Анналы хирургии*. – 2013. – № 2. – С. 5-12.

37. Брацило А. А., Золотавина М. Л., Хаблюк В. В. Динамика метаболических изменений, вызванных искусственным кровообращением у кардиохирургических пациентов // «Живые и биокосные системы». – 2013. – № 3; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-3/article-12>; DOI: 10.18522/2308-9709-2013-3-12

38. den Os, M.M., van den Brom, C.E., van Leeuwen, A.L.I. et al. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Crit Care* 24, 218 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02948-w>

39. Govender K, Jani VP, Cabrales P. The Disconnect Between Extracorporeal Circulation and the Microcirculation: A Review. *ASAIO J*. 2022 Jul 1;68(7):881-889. doi: 10.1097/MAT.0000000000001618. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35067580.

40. Akin, S., Kara, A., den Uil, C. A., & Ince, C. (2016). The response of the microcirculation to mechanical support of the heart in critical illness. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 30(4), 511–522. doi:10.1016/j.bpa.2016.10.001.

41. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами. *Трансфузиология*. 2013; 2: 49–65.

42. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013 Jan-Feb;50(1):23-36. doi: 10.3109/10408363.2013.764490. PMID: 23480440; PMCID: PMC3613962.

43. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, et al. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock*. 2012;38:4–10. doi: 10.1097/SHK.0b013e318254d41a.

44. Billeter A, Turina M, Seifert B, et al. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg*. 2009;33:558–66. doi: 10.1007/s00268-008-9896-y.

45. Kayali F, Sarodaya V, Shah HI, Hayat MY, Leung MST, Harky A. Predicting outcomes of mesenteric ischemia postcardiac surgery: A systematic review. *J Card Surg*. 2022 Jul;37(7):2025-2039. doi: 10.1111/jocs.16516. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35488799.

46. Greenwood JC, Jang DH, Spelde AE, Gutsche JT, Horak J, Acker MA, Kilbaugh TJ, Shofer FS, Augoustides JGT, Bakker J, Abella BS. Low Microcirculatory Perfused Vessel Density and High Heterogeneity are Associated With Increased Intensity and Duration of Lactic Acidosis After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Shock*. 2021 Aug 1;56(2):245-254. doi: 10.1097/SHK.0000000000001713. PMID: 33394972; PMCID: PMC9887933.

47. Zheng D, Yu GL, Zhou YP, Zhang QM, Wang CG, Zhang S. Association between lactic acidosis and multiple organ dysfunction syndrome after cardiopulmonary bypass. *PeerJ*. 2024 Jan 31;12:e16769. doi: 10.7717/peerj.16769. PMID: 38313014; PMCID: PMC10838087.

48. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. [Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance.]. *Klin Lab Diagn*. 2019;64(1):34-41. Russian. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41. PMID: 30912882.

49. Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):4-11. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-4-4-11>

50. Афонасьева Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 101-104.

51. Janaszak-Jasiecka, A., Płoska, A., Wierońska, J.M. et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett* 28, 21 (2023). <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2>

52. Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы. *Журнал «Внутренняя медицина»*. 2008; 2 (8): 36-41.

53. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2023 May;81(5):591-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36509342.

54. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006 Jun;4(6):1186-93. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x. PMID: 16706957.

55. Винник Ю.С., Юрьева М.Ю., Теплякова О.В. и др. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2014. 22. 31. 21-23.

56. Esmon CT. Coagulation and inflammation. *J Endotoxin Res*. 2003;9(3):192-8. doi: 10.1179/096805103125001603. PMID: 12831462

57. Sakr, Yasser MB, BCh, MSc; Dubois, Marc-Jacques MD; De Backer, Daniel MD, PhD; Creteur, Jacques MD, PhD; Vincent, Jean-Louis MD, PhD, FCCM. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock\*. *Critical Care Medicine* 32(9):p 1825-1831, September 2004. | DOI: 10.1097/01.CCM.0000138558.16257.3F

58. Napoli F. et al. Sepsis in cardiothoracic surgery // *Surgery*. – 2024. – Т. 175. – №. 2. – С. 556-558.

59. Яковлев, В.В. Возможности микроскопического исследования сублингвальной микроциркуляции для оценки состояния, прогноза и эффективности лечения у пациентов, находящихся в критических состояниях / В.В. Яковлев, А.В. Сотников, В.Т. Сахин // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. - 2014. - №2. - С.189-200.

60. Werner, Christian. Laser Doppler Flowmetry: A Valid Clinical Tool? *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 5(3):p 139-141, July 1993.

61. О. А. Овчинникова, И. А. Тихомирова. Диагностика состояния микроциркуляции методом ЛДФ. *Ярославский педагогический вестник*. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 98-102.

62. Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлов А.Н., Кирсанов Т.В., Варганян А.Р. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013;9(1):18. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>.

63. Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Клиническая медицина*. 2013; 11: 21–27.

64. О. А. Селезнева. Оценка гендерных особенностей вегето-сосудистой регуляции микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Ярославский педагогический вестник*. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 96-100.

65. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J: The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009, 37:934-8. 63. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 96-100.

66. Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J: Rethinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue

perfusion-based approach. *Crit Care* 2013, 17:326

67. Bezemer R, Bartels SA, Bakker J, Ince C: Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill—where do we stand? *Crit Care* 2012, 16:224-8.

68. Dababneh L, Cikach F, Alkukhun L, Dweik RA, Tonelli AR: Sublingual microcirculation in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2014, 11:504-12.

69. Mik EG, Johannes T, Fries M: Clinical microvascular monitoring: a bright future without a future? *Crit Care Med* 2009, 37:2980-1.

70. Sherman H, Klausner S, Cook WA: Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. *Angiology* 1971, 22:295-303.

71. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C: Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp* 2015, 3:4.

72. Hessler M, Lehmann F, Arnemann PH, Eter N, Ertmer

C, Alnawaiseh M. Optical coherence tomography angiography in intensive care medicine : A new field of application?. *Ophthalmologie*. 2019 Aug;116(8):728-734. German. doi: 10.1007/s00347-019-0893-3. PMID: 31139886.

73. Runsewe OI, Srivastava SK, Sharma S, Chaudhury P, Tang WHW. Optical coherence tomography angiography in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024 Nov-Dec;87:60-72. doi: 10.1016/j.pcad.2024.10.011. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39442597; PMCID: PMC11611605.

74. Hessler M, Nelis P, Ertmer C, Alnawaiseh M, Lehmann F, Schmidt C, Kampmeier TG, Rehberg SW, Arnemann PH, Rovas A. Optical coherence tomography angiography as a novel approach to contactless evaluation of sublingual microcirculation: A proof of principle study. *Sci Rep*. 2020 Mar 25;10(1):5408. doi: 10.1038/s41598-020-62128-2. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Jul 7;10(1):11458. doi: 10.1038/s41598-020-68556-4. PMID: 32214141; PMCID: PMC7096522.

## REFERENCES

1. Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, Pearse RM, Machado FR, Fries M, Akarsu-Ayazoglu T, Pranskunas A, Hollenberg S, Balestra G, van Iterson M, van der Voort PH, Sadaka F, Minto G, Aypar U, Hurtado FJ, Martinelli G, Payen D, van Haren F, Holley A, Pattnaik R, Gomez H, Mehta RL, Rodriguez AH, Ruiz C, Canales HS, Duranteau J, Spronk PE, Jhanji S, Hubble S, Chierogo M, Jung C, Martin D, Sorbara C, Tijssen JG, Bakker J, Ince C; microSOAP Study Group. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):48-56. doi: 10.1097/CCM.0000000000000553. PMID: 25126880.

2. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, ProMISE Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1500896.

3. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, 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*. 2018;44:281–99. DOI: 10.1007/s00134-018-5070-7

4. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014, 371:1496-506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380

5. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995, 333:1025-32. DOI: 10.1056/NEJM199510193331601

6. van Iterson M, Bezemer R, Heger M, Siegemund M, Ince C: Microcirculation follows macrocirculation in heart and gut in the acute phase of hemorrhagic shock and isovolemic autologous whole blood resuscitation in pigs. *Transfusion* 2012, 52:1552-9. 22.

7. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbeijtel J, Bakker J, van Bommel J: Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Crit Care Med* 2014, 42:e96-105.

8. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, Rodriguez H, Pries AR, Vincent JL: Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med* 2009, 37:2875-81.

9. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbeijtel J, Bakker J, van Bommel J: Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Crit Care Med* 2014, 42:e96-105.

10. Weil MH, Tang W: Welcoming a new era of hemodynamic monitoring: expanding from the macro to themicrocirculation. *Crit Care Med* 2007, 35:1204-5

11. Elbers PE, Ince C: Mechanisms of critical illness: classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care* 2006, 10:221-99.

12. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):98-104. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc. PMID: 12091178.

13. Atasever, B., van der Veen, A., Goedhart, P. et al. Sublingual NIRS and reflectance spectrophotometry: new methods to monitor sublingual oxygen availability. *Crit Care* 9 (Suppl 1), P73 (2005). doi.org/10.1186/cc3136

14. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, van Kuijen A, Faiz MA, Rahman MR, Hasan M, Bin Yunus E, Ghose A, Ruangveerayut R, Limmathurotsakul D, Mathura K, White NJ, Day NP. Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):79-84. doi: 10.1086/523762. PMID: 18171289.

15. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. Spronk, Peter E et al. *The Lancet*, Volume 360, Issue 9343, 1395 - 1396

16. Jedlicka, J., Becker, B. F., & Chappell, D. (2020). Endothelial Glycocalyx. *Critical Care Clinics*. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.007

17. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726-34. doi: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518.

18. Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1157-1170. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8. Epub 2022 Sep 4. PMID: 36070788.

19. Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter* 2012; (2) [Suppl] 1:1-138

20. Perez Ruiz de Garibay A, Kortgen A, Leonhardt J, Zipprich A, Bauer M. Critical care hepatology: definitions, incidence, prognosis and role of liver failure in critically ill patients. *Crit Care*. 2022 Sep 26;26(1):289. doi: 10.1186/s13054-022-04163-1. PMID: 36163253; PMCID: PMC9511746.

21. Gourd NM, Nikitas N. Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *J Intensive Care Med*. 2020 Dec;35(12):1564-1575. doi: 10.1177/0885066619871452. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31455133.

22. Bunge JJH, Mariani S, Meuwese C, van Bussel BCT, Di Mauro M, Wiedeman D, Saeed D, Pozzi M, Loforte A, Boeken U, Samalavicius R, Bounader K, Hou X, Buscher H, Salazar

- L, Meyns B, Herr D, Matteucci S, Sponga S, MacLaren G, Russo C, Formica F, Sakiyalak P, Fiore A, Camboni D, Raffa GM, Diaz R, Wang IW, Jung JS, Belohlavek J, Pellegrino V, Bianchi G, Pettinari M, Barbone A, Garcia JP, Shekar K, Whitman GJR, Gommers D, Dos Reis Miranda D, Lorusso R; Post-Cardiotomy Extracorporeal Life Support (PELS-1) Investigators. Characteristics and Outcomes of Prolonged Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation After Cardiac Surgery: The Post-Cardiotomy Extracorporeal Life Support (PELS-1) Cohort Study. *Crit Care Med.* 2024 Oct 1;52(10):e490-e502. doi: 10.1097/CCM.0000000000006349. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38856631; PMCID: PMC11392071.
23. Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat.* 2022 Jun;61(Suppl 1):67-72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11. PMID: 36304809; PMCID: PMC9536156.
24. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29937192.
25. De Backer, D., Ortiz, J. A., & Salgado, D. (2010). Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Current Opinion in Critical Care*, 16(3), 250–254. doi:10.1097/mcc.0b013e3283383621
26. De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.-C., Dubois, M.-J., & Vincent, J.-L. (2002). Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(1), 98–104. doi:10.1164/rccm.200109-016oc
27. Spanos, A., Jhanji, S., Vivian-Smith, A., Harris, T., & Pearse, R. M. (2010). EARLY MICROVASCULAR CHANGES IN SEPSIS AND SEVERE SEPSIS. *Shock*, 33(4), 387–391. doi:10.1097/shk.0b013e3181c6be04
28. Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Parrillo, J. E., Guglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N. L., ... Hollenberg, S. M. (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.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.08.021
29. Aksu, U., Demirci, C., & Ince, C. (2011). The Pathogenesis of Acute Kidney Injury and the Toxic Triangle of Oxygen, Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide. *Controversies in Acute Kidney Injury*, 119–128. doi:10.1159/000329249
30. Kuwano, A., Kurokawa, M., Kohjima, M., Imoto, K., Tashiro, S., Suzuki, H., Tanaka, M., Okada, S., Kato, M., Ogawa, Y. "Microcirculatory disturbance in acute liver injury". *Experimental and Therapeutic Medicine* 21, no. 6 (2021): 596. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10028>
31. Ramalho F. S. et al. Hepatic microcirculatory failure // *Acta Cirúrgica Brasileira.* – 2006. – T. 21. – C. 48-53. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000700012>
32. Li Q, Abdalkader M, Siegler JE, Yaghi S, Sarraj A, Campbell BCV, Yoo AJ, Zaidat OO, Kaesmacher J, Pujara D, Nogueira RG, Saver JL, Li L, Han Q, Dai Y, Sang H, Yang Q, Nguyen TN, Qiu Z. Mechanical Thrombectomy for Large Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2023 Aug 29;101(9):e922-e932. doi: 10.1212/WNL.0000000000207536. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37277200; PMCID: PMC10501098.
33. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Jul 1;94(1):29-37. doi: 10.1002/ccd.28329. Epub 2019 May 19. PMID: 31104355.
34. Haranal M, Luo S, Honjo O. Mechanical Circulatory Support for Patients With Adult Congenital Heart Disease. *Circ J.* 2020 Mar 25;84(4):533-541. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0821. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32147603.
35. Pasechnik IN, Dvoryanchikova VA, Tsepenshchikov VA. Extracorporeal circulation in cardiac surgery: state of the problem. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2017;(6):72-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017672-78>
36. Averina T.B. Extracorporeal circulation / *Annals of Surgery.* – 2013. – № 2. – С. 5-12. (In Russian)
37. Bratsilo A. A., Zolotavina M. L., Khablyuk V. V. The Dynamics of Metabolic Changes Induced by the Use of Cardiopulmonary Bypass in Cardiosurgical Patients // *Live and bio-abiotic systems.* – 2013. – № 3; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-3/article-12>; DOI: 10.18522/2308-9709-2013-3-12
38. den Os, M.M., van den Brom, C.E., van Leeuwen, A.L.I. et al. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Crit Care* 24, 218 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02948-w>
39. Govender K, Jani VP, Cabrales P. The Disconnect Between Extracorporeal Circulation and the Microcirculation: A Review. *ASAIO J.* 2022 Jul 1;68(7):881-889. doi: 10.1097/MAT.0000000000001618. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35067580.
40. Akin, S., Kara, A., den Uil, C. A., & Ince, C. (2016). The response of the microcirculation to mechanical support of the heart in critical illness. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 30(4), 511–522. doi:10.1016/j.bpa.2016.10.001.
41. Slepneva L.V., Khmylova G.A. Mechanism of damage to energy metabolism in hypoxia and possible ways to correct it with fumarate-containing solutions. *Transfusiology.* 2013; 2: 49–65 (in Russian)
42. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013 Jan-Feb;50(1):23-36. doi: 10.3109/10408363.2013.764490. PMID: 23480440; PMCID: PMC3613962.
43. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, et al. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock.* 2012;38:4–10. doi: 10.1097/SHK.0b013e318254d41a.
44. Billeter A, Turina M, Seifert B, et al. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg.* 2009;33:558–66. doi: 10.1007/s00268-008-9896-y.
45. Kayali F, Sarodaya V, Shah HI, Hayat MY, Leung MST, Harky A. Predicting outcomes of mesenteric ischemia postcardiac surgery: A systematic review. *J Card Surg.* 2022 Jul;37(7):2025-2039. doi: 10.1111/jocs.16516. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35488799.
46. Greenwood JC, Jang DH, Spelde AE, Gutsche JT, Horak J, Acker MA, Kilbaugh TJ, Shofer FS, Augoustides JGT, Bakker J, Abella BS. Low Microcirculatory Perfused Vessel Density and High Heterogeneity are Associated With Increased Intensity and Duration of Lactic Acidosis After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Shock.* 2021 Aug 1;56(2):245-254. doi: 10.1097/SHK.0000000000001713. PMID: 33394972; PMCID: PMC9887933.
47. Zheng D, Yu GL, Zhou YP, Zhang QM, Wang CG, Zhang S. Association between lactic acidosis and multiple organ dysfunction syndrome after cardiopulmonary bypass. *PeerJ.* 2024 Jan 31;12:e16769. doi: 10.7717/peerj.16769. PMID: 38313014; PMCID: PMC10838087.
48. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. [Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance.]. *Klin Lab Diagn.* 2019;64(1):34-41. Russian. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41. PMID: 30912882.
49. Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2014;13(4):4-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-4-4-11>

50. Afonaseva T.M. Endothelial dysfunction. The availability of early diagnosis. The journal of Scientific articles "Health & education millennium" – 2016. – T. 18, № 11. – С. 101-104 (In Russian)
51. Janaszak-Jasiecka, A., Płoska, A., Wierońska, J.M. et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett* 28, 21 (2023). <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00423-2>
52. Biletskii S. V. Endotelial'naya disfunktsiya i patologiya serdechno-sosudistoi sistemy. *Zhurnal «Vnutrennyaya meditsina»*. 2008; 2 (8): 36-41. (In Russian)
53. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2023 May;81(5):591-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36509342.
54. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006 Jun;4(6):1186-93. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x. PMID: 16706957.
55. Vinnik Yu.S., Salmina A.B., Yuryeva M.Yu., Teplyakova O.V. Local cold trauma: issues of pathogenesis, severity assessment and treatment. *Moscow Surgical Journal*. 2011. 1. 42-48. (In Russian)
56. Esmon CT. Coagulation and inflammation. *J Endotoxin Res*. 2003;9(3):192-8. doi: 10.1179/096805103125001603. PMID: 12831462
57. Sakr, Yasser MB, BCh, MSc; Dubois, Marc-Jacques MD; De Backer, Daniel MD, PhD; Creteur, Jacques MD, PhD; Vincent, Jean-Louis MD, PhD, FCCM. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock\*. *Critical Care Medicine* 32(9):p 1825-1831, September 2004. | DOI: 10.1097/01.CCM.0000138558.16257.3F
58. Napoli F. et al. Sepsis in cardiothoracic surgery // *Surgery*. – 2024. – T. 175. – №. 2. – С. 556-558.
59. V. V. Yakovlev, A. V. Sotnikov, V. T. Sakhin. Possibilities of microscopic studies of sublingual microcirculation for assessment of the state, outcome and effectiveness treatment of patients in critical conditions. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. - 2014. - №2. - С.189-200. (In Russian).
60. Werner, Christian. Laser Doppler Flowmetry: A Valid Clinical Tool? *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 5(3):p 139-141, July 1993.
61. O. A. Ovchinnikova, I. A. Tikhomirova. Diagnostics of Microcirculation State by Means of Laser Doppler Flowmetry Method. *Yaroslavl pedagogical bulletin*. – 2012. – T. 3, № 2. – С. 98-102. (In Russian).
62. Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R. Central Hemodynamics and Microcirculation in Critical Conditions . *General Reanimatology*. 2013;9(1):18. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
63. Barkhatov I.V. Assessment of the microcirculation system by laser Doppler flowmetry. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 11: 21–27. [In Russ.].
64. O.A. Selezneva. The estimation of the gender particularities of the microvascular control by laser doppler flowmetry. *Yaroslavl pedagogical bulletin*.
65. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J: The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009, 37:934-8. 63. – 2010. – T. 3, № 2. – С. 96-100.
66. Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J: Rethinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Crit Care* 2013, 17:326
67. Bezemer R, Bartels SA, Bakker J, Ince C: Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill—where do we stand? *Crit Care* 2012, 16:224-8.
68. Dababneh L, Cikach F, Alkukhun L, Dweik RA, Tonelli AR: Sublingual microcirculation in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2014, 11:504-12.
69. Mik EG, Johannes T, Fries M: Clinical microvascular monitoring: a bright future without a future? *Crit Care Med* 2009, 37:2980-1.
70. Sherman H, Klausner S, Cook WA: Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. *Angiology* 1971, 22:295-303.
71. Aykut G, Veenstra G, Scorcea C, Ince C, Boerma C: Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp* 2015, 3:4.
72. Hessler M, Lehmann F, Arnemann PH, Eter N, Ertmer C, Alnawaiseh M. Optical coherence tomography angiography in intensive care medicine : A new field of application?. *Ophthalmologie*. 2019 Aug;116(8):728-734. German. doi: 10.1007/s00347-019-0893-3. PMID: 31139886.
73. Runsewe OI, Srivastava SK, Sharma S, Chaudhury P, Tang WHW. Optical coherence tomography angiography in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024 Nov-Dec;87:60-72. doi: 10.1016/j.pcad.2024.10.011. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39442597; PMCID: PMC11611605.
74. Hessler M, Nelis P, Ertmer C, Alnawaiseh M, Lehmann F, Schmidt C, Kampmeier TG, Rehberg SW, Arnemann PH, Rovas A. Optical coherence tomography angiography as a novel approach to contactless evaluation of sublingual microcirculation: A proof of principle study. *Sci Rep*. 2020 Mar 25;10(1):5408. doi: 10.1038/s41598-020-62128-2. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Jul 7;10(1):11458. doi: 10.1038/s41598-020-68556-4. PMID: 32214141; PMCID: PMC7096522.

**Для цитирования:** Михайлова А.А., Баев Т.А., Григорьев Е.В., Ивкин А.А. Сопряженность микро- и макроциркуляции – обоснование расширенного инструментального мониторинга критических пациентов: систематический обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(6S): 240-256. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-240-256

**To cite:** Mikhailova A.A., Baev T.A., Grigoriev E.V., Ivkin A.A. Coupling of micro- and macro-circulation – rationale for advanced instrumental monitoring in critically ill patients: a systematic review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(6S): 240-256. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6S-240-256