



REVIEW

Open Access



The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies

J. Duranteau^{1*}, D. De Backer², K. Donadello³, N. I. Shapiro⁴, S. D. Hutchings^{5,6}, A. Rovas⁷, M. Legrand⁸, A. Harrois¹ and C. Ince⁹

Будущее интенсивной терапии: изучение микроциркуляции поможет определить направление нашей терапии

Перевод В.С. Гороховского



Будущее интенсивной терапии: изучение микроциркуляции поможет определить направление нашей терапии

J. Duranteau, D. De Backer, K. Donadello, N. I. Shapiro, S. D. Hutchings, A. Rovas, M. Legrand, A. Harrois, C. Ince

Аннотация

Целью гемодинамической реанимации является оптимизация микроциркуляции органов для удовлетворения их потребностей в кислороде и метаболизме. В настоящее время клиницисты слепы к тому, что происходит в микроциркуляции органов, и это мешает им достичь дополнительной степени индивидуализации гемодинамической реанимации на тканевом уровне. Действительно, клиницисты никогда не знают, достигается ли улучшение микроциркуляции и насыщение тканей кислородом после оптимизации макрососудистой гемодинамики. Задача будущего - создать неинвазивное, простое в использовании оборудование, позволяющее проводить надежную оценку и немедленный количественный анализ микроциркуляции у постели больного. Существуют различные методы оценки микроциркуляции у постели больного; у всех есть свои сильные стороны и проблемы. Использование автоматизированного анализа и будущая возможность внедрения искусственного интеллекта в программное обеспечение могут устранить предвзятость наблюдателя и предоставить рекомендации по выбору лечения, направленного на микрососудистое русло. Кроме того, чтобы завоевать доверие медицинского персонала, и поддержать необходимость мониторинга микроциркуляции, очень важно продемонстрировать, что включение анализа микроциркуляции в обоснование гемодинамической реанимации предотвращает дисфункцию органов и улучшает исход у пациентов в критическом состоянии.

Ключевые слова: гемодинамическая реанимация, Микроциркуляция, Отделение интенсивной терапии, ручные витальные микроскопы, Искусственный интеллект



Введение

В основе гемодинамической реанимации традиционно основное внимание уделялось артериальному давлению и сердечному выбросу; однако эти измерения не полностью отражают тканевую перфузию. Недавно возникший акцент на клинических признаках тканевой перфузии, таких как время наполнения капилляров и появление пятен на коже, является важным шагом на пути к реанимации, основанной на перфузии. Однако эти методы оценки перфузии кожи строго ограничены, поскольку показатели оценивают относительно большой объем ткани, а изменения в других зонах при использовании этих методов могут оставаться скрытыми.

У пациентов с шоком различного происхождения значительное количество исследований последовательно демонстрируют, что стойкие изменения микроциркуляции связаны с дисфункцией органов и смертностью. Более 600 статей подчеркнули клиническую значимость прикроватного мониторинга микроциркуляции. Этот уровень интереса привел к публикации в 2018 году целевой группой Европейского общества интенсивной терапии руководства по оценке подъязычной микроциркуляции [1].

Задача будущего состоит в том, чтобы превратить мониторинг микроциркуляции из важного исследовательского инструмента в важнейший метод наблюдения у постели больного, используемый клиницистами для индивидуализации гемодинамической реанимации на основе параметров микрососудов. Цель этой статьи - предоставить обновленную информацию о текущем состоянии мониторинга микроциркуляции у пациентов в критическом состоянии и представить подход к руководству терапией. Мы представляем точку зрения о ее потенциальной роли в будущем мониторинге гемодинамики и о том, как она может повлиять на ведение пациентов в критическом состоянии.

Почему изучение микроциркуляции необходимо для определения терапевтической стратегии в отделении интенсивной терапии?

Двумя основными факторами, определяющими первичную функцию микроциркуляции для транспорта кислорода, являются конвекция (например, поток красных кровяных телец, переносящих кислород) и диффузия



(например, расстояние, которое кислород должен пройти от красных кровяных телец (RBC) до клеток). Параметры, связанные с конвективной (например, скорость кровотока эритроцитов) и диффузионной (например, функциональная плотность капилляров) способностью микроциркуляции, используются для количественной оценки функционального состояния микроциркуляции. Большинство гемодинамических стратегий, используемых в отделении интенсивной терапии, направлены на стимулирование кровотока и транспорта кислорода по артериям (конвекция). Однако достижение адекватной диффузионной способности также важно для оптимального транспорта кислорода к тканям - величина, которую можно измерить только путем непосредственного наблюдения за микроциркуляцией. Например, диффузионная способность микроциркуляции может быть нарушена во время инфузионной терапии, если увеличенный поток эритроцитов не может компенсировать уменьшение массы эритроцитов и если отек тканей приводит к увеличению расстояния диффузии между эритроцитами и клетками ткани, затрудняя доступ кислорода к последним. Понимание этих двух основных компонентов транспорта кислорода к клеткам важно для наилучшего руководства гемодинамическими стратегиями.

Анализ микроциркуляции позволяет клиницистам оценить поведение различных компонентов крови и их взаимодействие с эндотелием и гликокаликсом. Например, ее наблюдение с помощью портативных витальных микроскопов (HVM) позволяет не только детально определить поведение красных кровяных телец, непосредственно ответственных за транспорт кислорода к тканям, но также позволяет наблюдать и количественно определять поведение лейкоцитов [2]. Визуализация микроциркуляции также позволяет косвенно оценить целостность гликокаликса. Действительно, нарушение гликокаликса позволяет большему количеству эритроцитов отклоняться, приближаться к эндотелию и проникать через проницаемую часть слоя гликокаликса. Предлагается рассчитывать это динамическое боковое перемещение эритроцитов как косвенную обратную меру целостности гликокаликса (PBR, перфузируемая пограничная область) [3, 4]. Целью гемодинамической реанимации является удовлетворение потребностей различных органов в кислороде и метаболизме, что может произойти только



за счет оптимизации микроциркуляции (рис. 1). Мы надеемся достичь этой цели путем оптимизации макрогемодинамических показателей, таких как артериальное давление и ударный объем (УОК). Но мы никогда не знаем, действительно ли достигается улучшение микроциркуляции и насыщения тканей кислородом после макрососудистой оптимизации. Снижение микрососудистого потока и плотности обычно корректируется путем оптимизации макроциркуляции, поскольку существует гемодинамическая согласованность (т.е. гармония) между макроциркуляцией и микроциркуляцией. С другой стороны, оптимизация макроциркуляции может не привести к улучшению перфузии тканей при наличии изменений в микроциркуляции. Поскольку нарушение микроциркуляции происходит из-за множества факторов, включая изменения вязкости крови, эндотелиальную дисфункцию, деградацию гликокаликса и / или микротромбы / микроагрегаты, многие из этих проблем не устраняются классическими гемодинамическими вмешательствами (рис. 1). Еще одним риском является чрезмерная оптимизация макроциркуляции в соответствии с потребностями микроциркуляции и, в конечном итоге, перегрузка жидкостью или чрезмерное использование вазопрессоров, что часто вредно с точки зрения насыщения тканей кислородом. В настоящее время клиницисты слепы к тому, что происходит в микроциркуляции органов, что мешает им индивидуализировать реанимационные мероприятия, ориентируясь на микроциркуляцию. Например, Harrois и соавт. [5] обнаружили значительные различия в восстановлении микроциркуляции в корковом отделе почек у пациентов с септическим шоком после оптимизации макрососудистой гемодинамики. Действительно, у некоторых пациентов микроциркуляция коры почек была удовлетворительной или даже высокой, тогда как у других нарушение этой микроциркуляции сохранялось и было связано с развитием острого повреждения почек (ОПП). Этот результат был подтвержден Watchorn и соавт. [6] которые показали, что тяжесть ОПП была связана со степенью гипоперфузии коркового слоя почек независимо от оптимизации макрососудистой системы у пациентов с септическим шоком.

Это важно, поскольку клинические исследования при различных состояниях шока как у взрослых, так и у детей последовательно показывали, что



сохранение изменений микроциркуляции с потерей согласованности между макроциркуляцией и микроциркуляцией является более чувствительным и специфичным показателем органной недостаточности и неблагоприятных исходов, чем системные гемодинамические и биологические параметры [7–16]. Предыдущие исследования продемонстрировали заметную неоднородность микроциркуляторного русла у пациентов с сепсисом, с наличием закупоренных капилляров рядом с перфузированными капиллярами, вызывающими микроциркуляторное шунтирование, ответственное за снижение способности к экстракции кислорода при сепсисе [17]. В отличие от снижения экстракции кислорода при сепсисе, недавнее исследование выявило адаптивную реакцию микроциркуляции в виде увеличения способности к экстракции кислорода в ответ на гипоксемию, вызванную COVID-19 [17]. Это вызванное COVID-19 увеличение способности микроциркуляции извлекать кислород было связано с увеличением функциональной плотности капилляров и капиллярного гематокрита. Но во время гипервоспаления адаптивный ответ может быть нарушен из-за вызванных воспалением изменений эндотелия и гликокаликса и сопутствующего гиперкоагуляционного состояния [18].

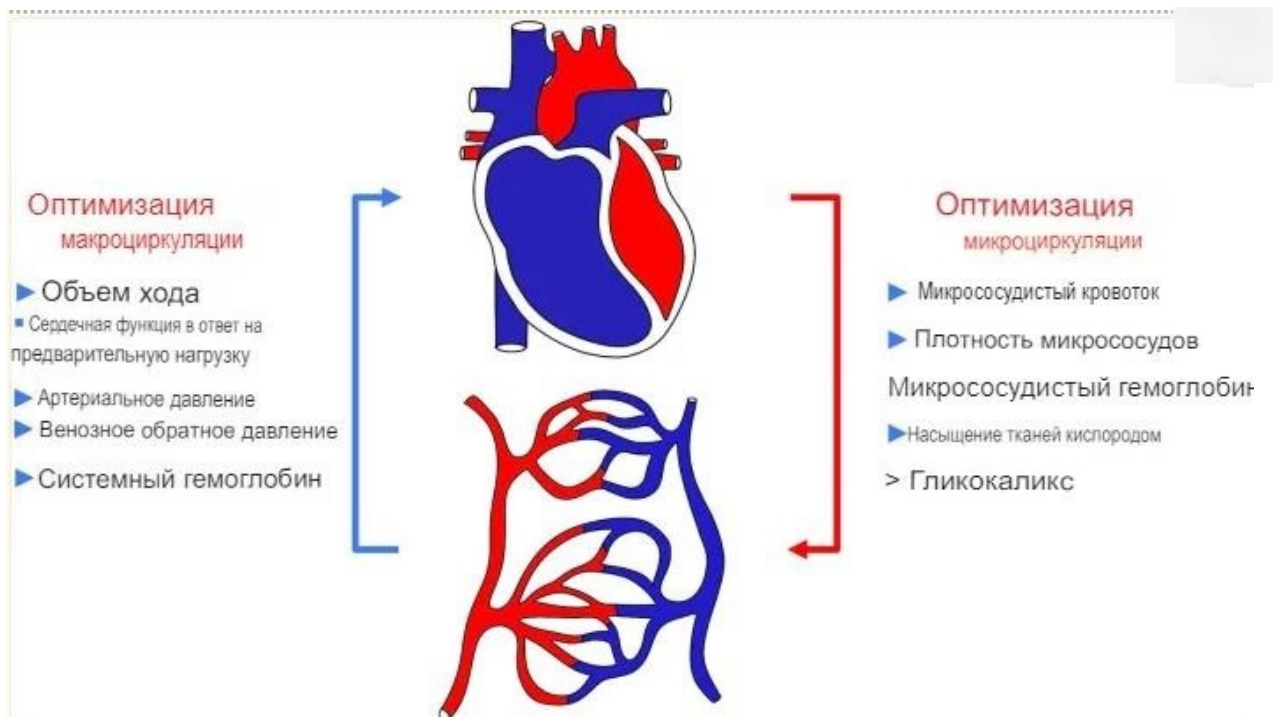


Рисунок 1. Различные параметры оптимизации макроциркуляции и микроциркуляции



Другим наглядным примером потенциального интереса к оценке микроциркуляции является оценка реакции организма на инфузию. Хотя исторически большое внимание уделялось реакции СВ на инфузию жидкости, микроциркуляция представляет собой, возможно, более значимые элемент с точки зрения тканевой перфузии [19–22]. Исследование Ospina и соавт. показало, что введение жидкости может улучшить микроциркуляцию на ранних, а не на более поздних стадиях сепсиса [19]. Кроме того, Pottecher и соавт. [20] показали, что первый болюс жидкости, но не второй болюс, улучшал подъязычную микроциркуляцию независимо от увеличения SV у пациентов с септическим шоком [20]. В обоих исследованиях эффекты на микроциркуляцию были отделены от системных эффектов. Pranskunas и соавт. [22] сообщили, что у пациентов с нарушенной микроциркуляторной перфузией, которая улучшилась при инфузионной терапии, наблюдалось связанное с этим улучшение функции органов, тогда как у пациентов с нормальной микроциркуляторной перфузией изначально или у тех, у кого не удалось улучшить микроциркуляцию в ответ на введение жидкостей, не наблюдалось связанного с этим улучшения функции органов. Такое различие, которое не могло быть связано с методами измерения ударного объема в этом исследовании [22]. Действительно, эти результаты подчеркивают важность микроциркуляции в реакции организма на прием жидкости и подтверждают необходимость оценки микроциркуляции для определения дозы жидкости. Поэтому необходимо интегрировать анализ микроциркуляции в обоснование гемодинамической реанимации, чтобы предотвратить дисфункцию органов и улучшить исход для пациентов в критическом состоянии. Индивидуализация гемодинамики, основанная исключительно на параметрах макроциркуляции, является неполным представлением об оптимизации гемодинамики, и микроциркуляция также должна приниматься во внимание.

Как мы будем оценивать и анализировать микроциркуляцию в отделении интенсивной терапии в будущем?

Существует ряд различных методов оценки микроциркуляции у постели больного; у всех есть сильные стороны и будущие задачи (таблица 1). Многие передовые инструменты будут недоступны системам здравоохранения в



странах с низким и средним уровнем доходов, поэтому важно учитывать доступность инструментов оценки микроциркуляции для широкого применения стратегий.

Таблица 1

Сильные стороны и проблемы методов анализа микроциркуляции в отделении интенсивной терапии

Время пополнения капилляров (CRT)	
Техника	Надавливание на кончик пальца в течение не менее 10 секунд, пока кожа не начнет белеть. Время до возвращения базовой окраски после ослабления давления измеряется с помощью хронометра (нормальный ЭЛТ ≤ 3 с).
Сильные стороны	Простая и быстро поддающаяся измерению. Визуальная оценка. Легкое слияние команды
Задача на будущее	Поскольку это визуальная оценка, важно получить объективные и надежные показатели ЭЛТ
Ультразвуковое исследование с контрастированием (CEU)	
Техника	Ультразвуковое устройство с зондом, соответствующим исследуемой области
	Используются газовые микропузырьки, окруженные стабилизирующей оболочкой (фосфолипидной или белковой оболочкой) размером с эритроциты, что позволяет им пересекать легочное капиллярное русло и достигать капилляров различных органов. В то же время их размер достаточно велик, чтобы они не проникали через эндотелий, что делает их настоящими внутрисосудистыми агентами
	Микропузырьки можно вводить болюсно или в виде непрерывной инфузии (с помощью вращающегося шприцевого насоса). При постоянной инфузии можно использовать “метод разрушения-замещения” (интересен исходный показатель).
	Количественный анализ может выполняться с помощью различных программных средств. Для каждой интересующей области (ROI) программное обеспечение генерирует кривую зависимости интенсивности от времени и вычисляет амплитудные и временные параметры, которые пропорциональны объему крови и микрососудистому кровотоку
Сильные стороны	Может использоваться у постели больного. Наличие эхографии со специальным программным обеспечением в отделении интенсивной терапии
	Анализ микроциркуляции и регионарной перфузии глубоких органов
	Высокая вариабельность измерений



Задача на будущее	Необходимость контрастирования с определенными затратами
	Необходимость общего протокола перфузии
Ручные витальные микроскопы (HVM)	
Техника	Прямая неинвазивная визуализация капиллярной сети в режиме реального времени
	Подъязычная микроциркуляция является наиболее часто изучаемой микроциркуляцией у постели больного
	Видеозаписи анализируются с помощью программного обеспечения для документирования изменений в мелких кровеносных сосудах (диаметр кровеносных сосудов <20 мкм).
	На основе доступного программного обеспечения
	Анализируются полуколичественные характеристики кровотока, а также индекс микроциркуляторного потока (MFI), общая плотность сосудов (TVD), перфузия и соотношение кровеносных сосудов (PPV) и плотность перфузионных сосудов (PVD)
	Количественный анализ плотности сосудов в зависимости от класса диаметров сосудов, размеров гликокаликса (PBR) и скорости эритроцитов в статическом / динамическом состоянии. Сочетание микрососудистых и гликокаликсных переменных позволяет рассчитать показатель состояния микрососудов (MVHS)
Сильные стороны	Международный консенсус в отношении видеозаписи
	Большая база данных для автоматической количественной оценки плотности микрососудов и скорости эритроцитов, которая может стать следующим шагом к клиническому применению у постели больного в режиме реального времени.
	Позволяет оценить поведение лейкоцитов и целостность гликокаликса
Задача на будущее	Упрощение получения и анализа изображений
	Дополнительные измерения уровня Hb и SO ₂
	Измерения локального метаболизма и / или окислительно-восстановительных состояний
	Определение четких микрососудистых целей
Лазерно-доплеровская флоуметрия	
Техника	Изменение длины волны света пропорционально скорости распространения эритроцитов в исследуемой области
	Неинвазивное измерение



	Выраженное в произвольных единицах перфузии (PUs) Упрощение получения и анализа изображений
Сильные стороны	Лазерная доплерография кожи в сочетании с местным термическим воздействием может обеспечить измерение реактивности микроциркуляции
	Реактивность микроциркуляции снижена у пациентов с циркуляторным шоком и имеет прогностическое значение
Задача на будущее	Влияние мониторинга SDF с местным термическим воздействием на исход у пациентов в критическом состоянии?
Магнитно-резонансная томография (МРТ)	
Техника	Сегодня доступно несколько методов, которые можно объединить в единую многопараметрическую МРТ (фазовый контраст (PC-MRI), спиновая маркировка артерий (ASL), диффузионно-взвешенная визуализация (DWI) и зависящая от уровня кислорода в крови (BOLD) МРТ
Сильные стороны	Может помочь охарактеризовать интенсивность изменений микрососудов и оксигенации во многих органах (сердце, мозг и почки) в различных клинических сценариях
	Также может предоставить информацию для оценки восстановления после этих изменений
Задача на будущее	Не может использоваться для динамического мониторинга микроциркуляции в режиме реального времени у постели пациента
	Необходимость радиологической экспертизы
Видеокапилляроскопия на сгибе ногтя (NVC)	
Техника	Цифровой видеокапилляроскоп, подключенный к аналитическому программному обеспечению. Полуколичественная оценка аномалий NVC. Средний балл рассчитывается путем анализа 4 последовательных полей размером в один миллиметр в середине ногтевой складки каждого пальца. Учитываются средние показатели по восьми пальцам
Сильные стороны	Неинвазивный метод со стандартизацией
Задача на будущее	Продемонстрируйте применимость этого метода в отделении интенсивной терапии
	Необходимо разработать автоматизированный анализ изображений NVC (с включением скорости эритроцитов)
Спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (NIRS)	
Техника	Насыщение тканей кислородом (StO ₂) - это отношение насыщенности кислородом к общей концентрации тканевого гемоглобина ((оксигемоглобин / (оксигемоглобин + дезоксигемоглобин)) × 100%)



Сильные стороны	Неинвазивный и простой в использовании
	NIRS Thenar с тестом на закупорку сосудов (VOT), NIRS головного мозга и почек
Задача на будущее	Четко определите физиологическую значимость значений, полученных на основе NIRS
	Стандартизация NIRS VOT (продолжительность, уровень надувания манжеты, время между двумя надуваниями)
	Какие целевые значения должны быть достигнуты?
Плетизмография	
Техника	Пульсовая кооксиметрия постоянно обеспечивает неинвазивный показатель периферической перфузии, называемый перфузионным индексом (PI)
	Периферический PI определяется на основе сигнала фотоэлектрической плетизмографии при пульсоксиметрии
	PI отражает соотношение пульсирующего и неппульсирующего поглощения красного и инфракрасного света, проходящего через ткани
Сильные стороны	Простое соблюдение требований бригадами
	PI может использоваться для оценки реакции жидкости. Также позволяет осуществлять непрерывный неинвазивный мониторинг концентрации гемоглобина (SpHb) и индекса кислородного резерва (ORi)
	Мониторинг ORi позволяет прогнозировать эпизоды $SpO_2 < 94\%$ и снижает частоту гипоксемии, предоставляя врачу дополнительное время для принятия мер и оптимизации оксигенации и вентиляции
Задача на будущее	Необходимо оценивать точность (смещение) и прецизионность (т.е. повторяемость), а также с точки зрения способности выявлять тенденции
	Воспроизводимость измерений с использованием различных устройств / программного обеспечения (идентичны ли измерения PI, полученные разными устройствами?)
Вено-артериальный PCO₂ gap	
Техника	Вено-артериальная разница в парциальном давлении углекислого газа (разрыв Pv-aCO ₂)
Сильные стороны	Надежный индикатор нарушения тканевой перфузии, будь то в результате глобального снижения сердечного выброса или нарушений микроциркуляции
	Не отслеживает тканевую дизоксию, если только она не связана с состоянием низкого кровотока



	Легко доступно. Может быть включено в диагностические и терапевтические алгоритмы
Задача на будущее	Продемонстрируйте, что нормализация разницы $P_{va}-CO_2$ оказывает влияние на исход у пациентов в состоянии шока

Недавнее внедрение и валидация программного обеспечения для автоматизированного анализа микроциркуляции, позволяющего проводить терапию с учетом данных сублингвальной микроциркуляции по технологии “Point Of Care, является значительным шагом на пути к внедрению рутинного использования технологии НVM у постели больного [23, 24]. Данная технология предоставляет количественные функциональные параметры микроциркуляции, рассчитанные на основе изображений, включая функциональную плотность капилляров и скорость эритроцитов, позволяющие различать диффузионные и конвективные изменения микроциркуляции (рис. 2). Добавление новых функциональных параметров, таких как капиллярный гематокрит, тканевая эритроцитарная перфузия и количественное определение активированных лейкоцитов, предоставляет еще больше информации о природе изменений микроциркуляции [24]. Эти переменные были полезны для характеристики изменений микроциркуляции у пациентов с COVID-19 [17]. Способность микроциркуляции увеличивать соотношение капиллярного гематокрита к системному гематокриту и функциональную плотность капилляров наблюдалась только у пациентов с COVID-19, у которых баллы SOFA были меньше 10. И наоборот, у пациентов с COVID-19 с показателем SOFA ≥ 10 адаптивного ответа микрососудов не наблюдалось [17]. Недостающие элементы в фактической оценке микроциркуляции - это оценка доставки O_2 в микрососудах и местного метаболизма. Различные оптические приспособления позволяют измерять уровень гемоглобина и насыщенность O_2 в микрососудах. Кроме того, также возможно оценить местное окислительно-восстановительное состояние митохондрий с помощью анализа поглощения ультрафиолета [25]. В будущем НVM может интегрировать эти различные методы, что предоставит уникальную возможность оценить доставку кислорода и метаболизм на микрососудистом уровне, а также последствия их нарушений для функции митохондрий.

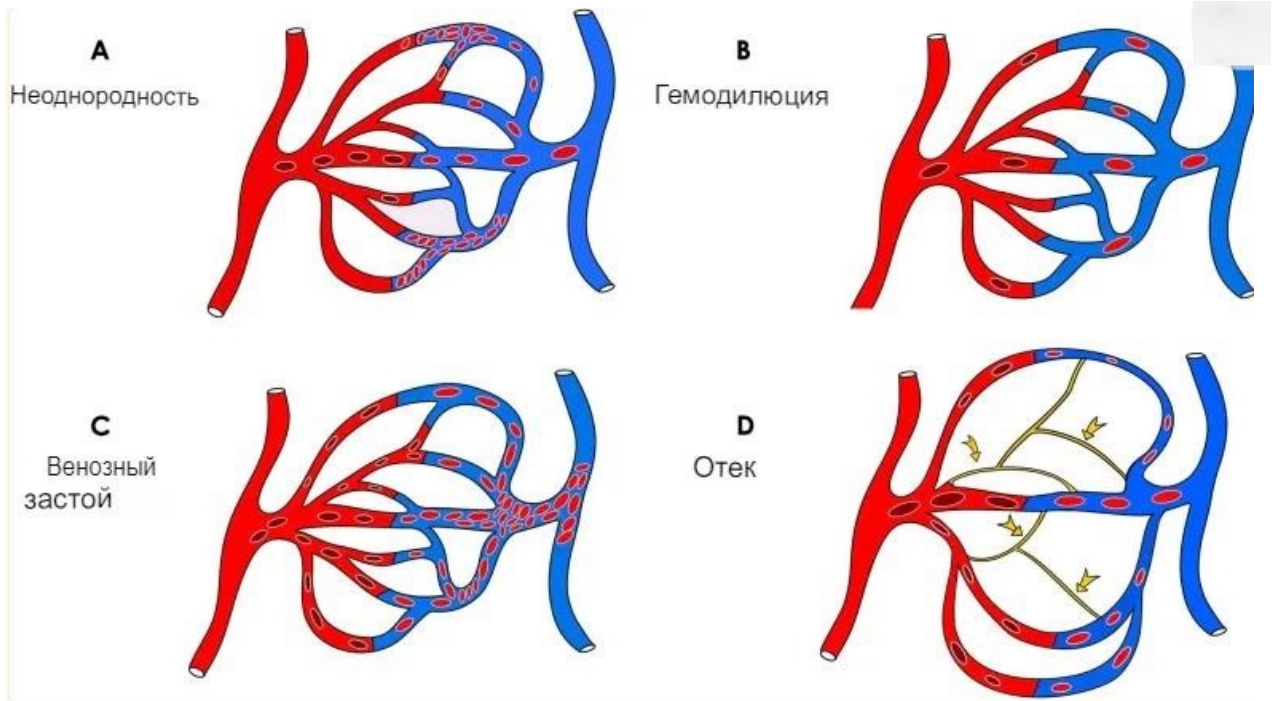


Рисунок 2. Иллюстрация различных типов микрососудистых изменений, происходящих, несмотря на макрососудистую оптимизацию макроциркуляции. Неоднородное распределение, с перфузированными капиллярами рядом с нециркулирующими, наблюдается в основном при воспалительных и / или тяжелых септических состояниях. **В** Разбавление эритроцитов, происходящее при гемодилюции (например, при геморрагическом шоке во время жидкостной реанимации) и анемии. **С** Застойные явления из-за повышенного венозного давления. **Д** Отек тканей с увеличенными расстояниями диффузии кислорода

Дальнейшее расширение мониторинга произойдет, когда информация о микроциркуляции будет получена из данных о микроциркуляции самих органов, в отличие от использования подъязычной области в качестве прокси-зоны. Действительно, в предыдущих исследованиях оценивалась микроциркуляция кожи, конъюнктивы, ногтевой пластины, прямой кишки, слизистой рта и влагалища при различных клинических состояниях, хотя подъязычная микроциркуляция на сегодняшний день является наиболее изученным и клинически значимым микроциркуляторным руслом. Несмотря на то, что несколько экспериментальных исследований показали согласованность между подъязычной зоной и другими органами, такими как кишечник и микроциркуляция почек [26, 27], вполне возможно, что существуют различия в поведении микроциркуляторного русла различных органов в зависимости от клинических обстоятельств [28, 29]. Включение информации о воспалительной активации микроциркуляции путем наблюдения за измененной кинетикой лейкоцитов [2], наличием патогенов и / или микротромбами [17] является интересным потенциальным направлением. Помимо наблюдения за микроциркуляторными руслами



различных органов, наблюдение за клетками тканей и даже субклеточной структурой также может предоставить более подробную информацию о характере повреждения тканей и функции органа. Для этого потребуются более сильное увеличение НVM. Наличие пузырька под колпачком НVM может вызвать дополнительное увеличение, при котором видны отдельные паренхиматозные клетки с межмембранными соединениями и даже четко видны ядра [30].

Интересным методом мониторинга микроциркуляции в органах у постели пациента является ультразвуковое исследование с контрастированием (CEU), при котором используются газовые микропузырьки, окруженные стабилизирующей оболочкой (фосфолипидной или белковой оболочкой) (Таблица 1). Различные доступные в настоящее время программы могут выполнять этот количественный анализ. Для количественной оценки микроциркуляции в почках у пациентов с различными состояниями, такими как трансплантация почки [31, 32] или кардиохирургические вмешательства, осложнившиеся вазодилататорным шоком [5, 6, 33], был предложен анализ состояния почек. CEU также обладает потенциалом для проверки почечно-микрососудистых эффектов инфузионной реанимации и вазопрессорной терапии у пациентов отделения интенсивной терапии [5, 34]. Использование этого метода для визуализации микроциркуляторного русла в настоящее время изучается и пока остается предметом клинических исследований. Действительно, ее применение требует стандартизации для контроля неоднородности результатов, особенно при использовании микропузырьковых болюсов.

Предлагается несколько методов оценки периферической перфузии (таблица 1). Изменения перфузии кожи могут произойти раньше, чем изменения параметров макрососудистой гемодинамики, и предыдущие данные показали, что сохранение этих изменений, несмотря на оптимизацию макрососудистой системы, связано с более высокой смертностью [35]. Данные подтверждают, что точная оценка времени наполнения капилляров (CRT), по крайней мере, так же полезна, как и уровень лактата в крови, в качестве целевого показателя реанимации [36]. В недавнем проспективном исследовании с использованием кожной лазерной доплерографии кожный



кровоток (SBF) оставался нарушенным у пациентов с шоком, даже несмотря на то, что гемодинамика была стабилизирована [37]. Уровень SBF у не выживших был ниже, чем у выживших с устойчиво притупленной реакцией SBF на термический тест. Исходная SBF и термическое воздействие SBF были лучшими предикторами смертности в отделении интенсивной терапии, чем уровень лактата в крови, $ScvO_2$, CRT и индекс периферической перфузии (PPI) [37]. Эти методы оценки периферической перфузии являются захватывающими инструментами будущего. Задача сейчас состоит в том, чтобы продемонстрировать, что они воспроизводимы и могут направлять реанимационные мероприятия и уменьшать органную дисфункцию. Кроме того, связь между этими показателями перфузии кожи и микроциркуляцией и функцией важнейших органов, таких как почки, сердце и мозг, все еще требует дальнейшего изучения.

Спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (NIRS) (таблица 1) изучается как неинвазивный метод оценки оксигенации тканей с 1970-х годов [38]. Метод был оценен как потенциальный инструмент мониторинга во время операции, особенно в кардиохирургии, или у пациентов с ЭЖМО для оценки оксигенации мозга [39, 40]. Оно также использовалось для оценки оксигенации мышечной ткани при сепсисе [41, 42] и травматическом геморрагическом шоке [43]. В сочетании с тестом на закупорку сосудов (VOT) NIRS предлагает анализ динамических параметров выделения O_2 из тканей и реактивности микрососудов. Более медленное восстановление StO_2 во время фазы реперфузии является независимым предиктором смертности у пациентов с сепсисом [44].

Магнитно-резонансная томография (MRI) (таблица 1) позволяет оценить перфузию тканей и насыщение их кислородом [45-47]. Сегодня доступно несколько методов, которые могут быть объединены в единую многопараметрическую MPT (фазово-контрастная (PC-MRI)) и включают в себя: спиновую маркировку артерий (ASL), диффузионно-взвешенную визуализацию (DWI) и зависимую от уровня кислорода в крови (BOLD) MPT). К сожалению, использовать MPT для динамического мониторинга микроциркуляции у постели больного невозможно.



Мониторинг микроциркуляции головного мозга является сложной задачей из-за его недоступности. Однако сетчатка считается окном в мозг [48], а оксиметрия сетчатки является потенциальным методом у постели больного [49] для оценки нарушения микроциркуляции мозга. Будущие НВМ с большими фокусными расстояниями обладают потенциалом прямого наблюдения за микроциркуляцией сетчатки, что может служить косвенным показателем микроциркуляции мозга.

Какие доказательства необходимы, чтобы облегчить внедрение анализа микроциркуляции в качестве рутинной части терапевтического управления в отделении интенсивной терапии?

Для того, чтобы сделать анализ микроциркуляции стандартом медицинской помощи, необходимо продемонстрировать, что интеграция анализа микроциркуляции оказывает влияние на профилактику и лечение органной дисфункции (рис. 3). Также важно иметь соответствующее устройство для анализа микроциркуляции (в лучшем случае конвективный и диффузионный анализ микроциркуляции), которым легко пользоваться у постели больного (рис. 3). В идеале это должно включать в себя сочетание прикроватного оборудования с программным обеспечением, которое выполняет надежный и немедленный анализ данных. Первоначальное применение искусственного интеллекта является многообещающим методом выявления специфических паттернов микрососудистых изменений, которые могут выявить нарушение микроциркуляции и направлять терапию в будущих приложениях.

В очень немногих исследованиях использовалась реанимация, ориентированная на микроциркуляцию. Исследование ANDROMEDA-SHOCK [36, 50] показало, что стратегия, направленная на микроциркуляцию, основанная на CRT, как суррогатном параметре микроциркуляторной перфузии, может ограничить органную недостаточность и снизить смертность по сравнению с стратегией, ориентированной на лактат. Однако в этом исследовании смертность была высокой, и необходимы дальнейшие исследования для разработки более детальных подходов к оценке микроциркуляции, которые обеспечат лучшее понимание сложности повреждения микрососудов. Действительно, повреждение микрососудов не



ограничивается гипоперфузией, и важно выявить повреждение эндотелия, гликокаликса и дисбаланс баланса анти и прокоагулянтов (эндотелиопатия, вызванная шоком). Тем не менее, с целью снижения смертности необходимо уделять особое внимание пациентам, у которых сохраняются микрососудистые изменения, несмотря на оптимизацию макроциркуляторной гемодинамики. После выявления таких пациентов мы должны разработать и протестировать методы лечения, направленные на восстановление микроциркуляции. В этом смысле РКИ I-MICRO [51] предлагает проверить влияние иломедина (аналога простаглицлина с сосудорасширяющими и антитромботическими свойствами) на органную недостаточность у пациентов с септическим шоком с персистирующими нарушениями микроциркуляции (оцениваемыми по шкале пятнистости и / или времени восстановления цвета кожи), несмотря на оптимизацию гемодинамики. В будущем необходимо разработать исследования, которые интегрируют внедрение реанимации с управлением микроциркуляцией в оптимизацию гемодинамики, а также определить лечение, ориентированное на микрососуды, и стратегии, улучшающие результаты у пациентов в критических состояниях.



Рисунок 3. Задача будущего мониторинга микроциркуляции в отделении интенсивной терапии

Мы можем размышлять о том, как можно было бы создать будущую диагностическую платформу для пациентов в критическом состоянии по мере



развития технологий и получения все большего представления о патогенезе и клеточном происхождении заболевания. В конечном счете, такая целостная диагностическая платформа, направленная на понимание механизма заболевания и направление терапии, должна была бы охватывать всю иерархию сердечно-сосудистой системы от макроциркуляции до микроциркуляции, включая как клеточные, так и субклеточные компоненты (рис. 4). Различные компоненты крови также будут интегрированы в эту платформу (рис. 4). Ожидается, что НVM может включать датчики и модули визуализации, возможно, даже встроенные в наконечники эндоскопов или даже в удобоваримые капсулы, для наблюдения за микроциркуляцией и клеточными компонентами в отдаленных органах. Объем генерируемой информации, постоянно меняющийся во времени, будет огромным. Таким образом, система создаст виртуальную физиологическую модель пациента, позволяющую контролировать функции органов от микроциркуляции до клеток. Постоянное наблюдение за таким виртуальным пациентом позволило бы точно идентифицировать (патологические) физиологические изменения, требующие вмешательства. По мере развития технологий будущие области применения могут включать размещение датчиков и средств визуализации внутри пациента для непрерывного мониторинга переменных, которые, как известно, контролируют функцию органа, возможно, с помощью автоматического контура управления. По мере разработки и установки пациенту современных датчиков и методов визуализации НVM, это может привести к созданию отделения интенсивной терапии будущего с непрерывным мониторингом *in vivo* [52].

Параллельно с такими аппаратными разработками будет развиваться инновационный математический ресурс, который постоянно разрабатывает физиологические модели виртуального пациента и обладает способностью идентифицировать изменения в фенотипе органов и клеточных систем. Ожидается, что искусственный интеллект будет играть центральную роль в оценке клинического состояния виртуального пациента и прогнозировании реакции на клинические вмешательства. Это достижимо, например, в случае микроциркуляции, путем интеграции методологий искусственного интеллекта с алгоритмическим анализом изображений



микроциркуляции, способных дифференциально диагностировать специфические изменения в фенотипе микроциркуляции, которые, как известно, корректируются конкретными терапевтическими вмешательствами [53]. Искусственный интеллект позволит иметь глобальное представление о параметрах макроциркуляции и микроциркуляции и лучше анализировать их реакцию на вмешательства. В идеале искусственный интеллект может даже предложить наилучшее вмешательство с учетом особенностей микроциркуляции и изменений микроциркуляторного русла. Искусственный интеллект мог бы помочь нам оценить и проверить согласованность между макроциркуляцией и микроциркуляцией. Понимание функционального состояния сердечно-сосудистой системы с использованием такой платформы и передовых алгоритмов машинного обучения и физиологических моделей обеспечит цели для более эффективного руководства терапией тяжелооболных пациентов.

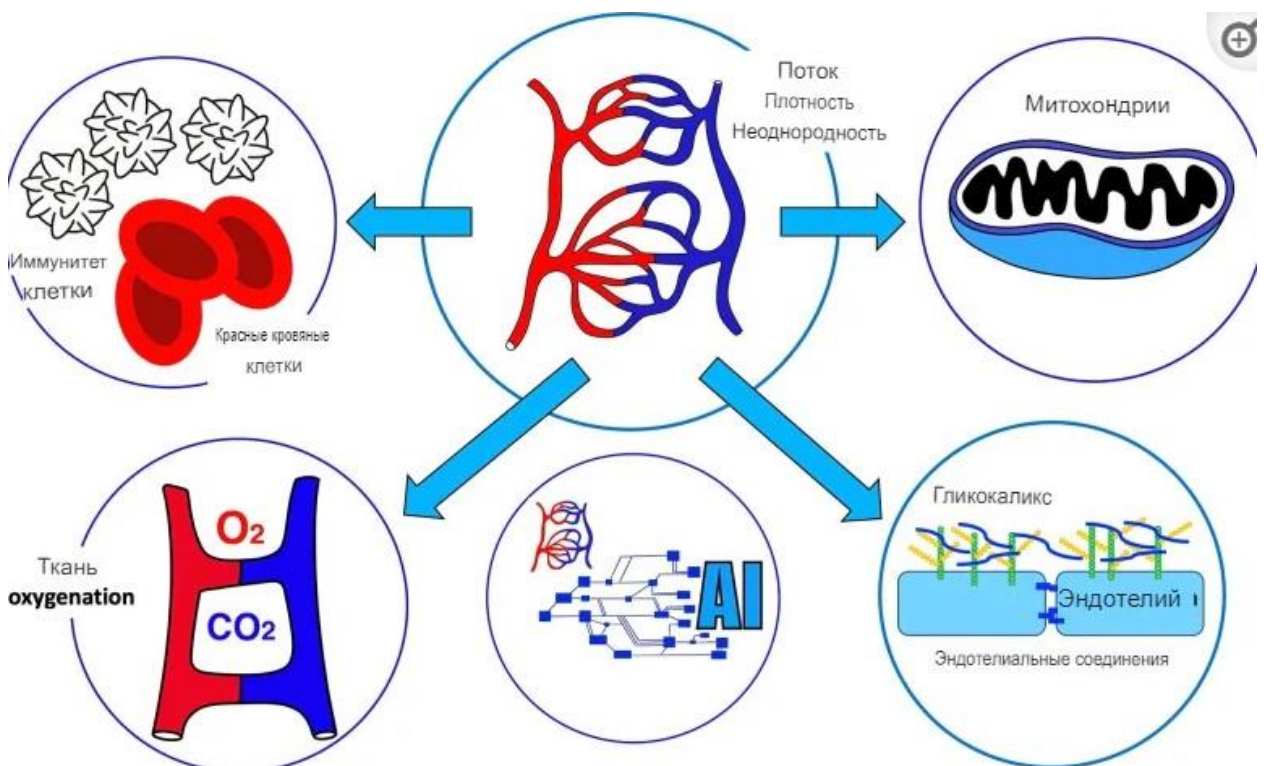


Рисунок 4. Интегративная диагностическая платформа: будущая диагностическая платформа будет включать гемодинамические компоненты от макро-до микроциркуляции, клеточные и субклеточные компоненты и иммунную функцию клеток. Искусственный интеллект мог бы помочь в разработке алгоритмов и позволить клиницистам принимать терапевтические решения относительно лечения изменений микроциркуляции



Какие будущие методы лечения нацелены на микроциркуляцию в условиях интенсивной терапии?

Классические терапевтические вмешательства имеют различный эффект. Инфузия может улучшить микроциркуляцию на ранних стадиях шока, но на более поздних стадиях этого улучшения может и не произойти [19]. По-прежнему трудно определить оптимальное количество вводимой жидкости, поскольку начальный болюс может увеличить микрососудистую перфузию, тогда как дополнительные болюсы могут не влиять на микроциркуляцию, несмотря на увеличение SV [20, 21]. С другой стороны, избыточное количество жидкости и / или дисфункция правого желудочка или высокое внутригрудное давление связаны с венозным застоем и повреждением гликокаликса, что еще больше ухудшает перфузию микрососудов [54]. Адекватное количество жидкости, необходимое для восстановления микроциркуляции у конкретного пациента, сильно варьируется и остается трудноопределимым.

Вазоактивные препараты также оказывают различное воздействие на микроциркуляцию, улучшая ее у одних пациентов, но не улучшая у других. Всегда следует помнить, что эффект вазопрессоров зависит от объема крови, функциональности вазопрессорных рецепторов и интенсивности изменений микрососудов.

Разработка новых терапевтических средств необходима для восстановления нарушенной микроциркуляции.

Манипулирование проводящими путями оксида азота (NO) было одним из первых исследованных путей, учитывая его решающую роль в контроле микрососудистой перфузии [56]. При экспериментальном септическом шоке сообщалось о благоприятных результатах применения L-аргинина [63] и тетрагидробиоптерина (BH₄) (кофактор синтаз оксида азота) [57]. Но исследования, в которых проверялась полезность прямого или непрямого увеличения содержания оксида азота у пациентов с сепсисом, не продемонстрировали улучшения подъязычной микроциркуляции или органной дисфункции [59, 60].

С другой стороны, манипулирование путями метаболизма арахидоновой кислоты является привлекательным направлением в будущем, и в настоящее



время проводятся испытания, оценивающие влияние сосудорасширяющих простагландинов. Legrand и соавт. [51, 55] в настоящее время проводят многоцентровое двойное слепое исследование, проверяя влияние иломедина (аналога простациклина с сосудорасширяющими и антитромботическими свойствами) на органную недостаточность у пациентов с септическим шоком со стойкими нарушениями микроциркуляции (например, появление пятен на коже или увеличение времени наполнения капилляров), несмотря на оптимизацию гемодинамики. Этот подход чрезвычайно интересен, тем более что в недавнем многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании у взрослых с тяжелой эндотелиопатией, вызванной COVID-19, 72-часовая инфузия простациклина (1 нг / кг / мин) не вызвала статистически значимой разницы в количестве дней жизни без искусственной вентиляции легких в течение 28 дней; однако балльные оценки благоприятствовали группе простациклинов во всех анализах, включая смертность и среднесуточные показатели SOFA [56].

Поскольку при воспалительных и инфекционных состояниях клеточные взаимодействия в микроциркуляции эволюционируют в сторону проадгезивного и прокоагулянтного фенотипа, следует протестировать попытки минимизировать агрегацию клеток. В экспериментальных условиях было опробовано множество вмешательств, но лишь немногие из них дошли до клинической практики. Среди них аскорбат и несколько антикоагулянтов были особенно многообещающими. Предыдущие доклинические исследования неоднократно демонстрировали, что аскорбат улучшает перфузию микрососудов и снижает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов на экспериментальных моделях сепсиса [57–59]. У пациентов с сепсисом аскорбат также улучшал перфузию микрососудов [60]. Из-за сложного взаимодействия между функцией эндотелия, коагуляцией и воспалением были протестированы различные антикоагулянты. Активированный протеин С был наиболее многообещающим средством, с четкой демонстрацией улучшения микрососудистой перфузии как при экспериментальном, так и при клиническом сепсисе [61–63]. Другие препараты, такие как антитромбин или тромбомодулин, также улучшали микроциркуляцию в экспериментальных условиях [64, 65]. Интересно, что эти работы показали не только улучшение



микрососудистой перфузии, но и снижение агрегации и адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию, защиту гликокаликса и снижение проницаемости эндотелия (и, следовательно, сосудистой утечки), возможно, через ось ангиопоэтин / TIE2 [66, 67]. Однако исследование PROWESS-SHOCK не смогло подтвердить пользу активированного протеина С при сепсисе [68], в то время как исследование KyberSept даже показало вредное действие антитромбина [69]. Однако эти молекулы не вводились с индивидуальным подходом, ограничивая их применение пациентами с постоянными изменениями микроциркуляции.

Благодаря своим антиоксидантным свойствам альбумин также является интересным терапевтическим средством для ограничения изменений гликокаликса и сохранения функции эндотелия у пациентов, получающих интенсивную терапию [70]. Однако исследование ALBIOS не выявило существенной пользы от инфузии альбумина пациентам с сепсисом [71]. При постериорном анализе у пациентов с септическим шоком была отмечена значительная разница [71].

Будущие стратегии гемодинамики у пациентов отделения интенсивной терапии должны включать оптимизацию макроциркуляции и микроциркуляции в попытке дать клиницистам наиболее полную картину физиологии их пациента и, таким образом, обеспечить четкий путь к лечению (рис. 5). В условиях стойких микрососудистых изменений клиницисты должны оценить реакцию микрососудов на введение жидкости, а затем, при отсутствии реакции, протестировать введение и / или увеличение доз вазопрессоров (с вопросом об оптимальном уровне артериального давления) (рис. 5). Можно рассмотреть возможность добавления трансфузии эритроцитов, особенно при снижении плотности капилляров. В будущем доступность капиллярного гемоглобина должна позволить усовершенствовать введение эритроцитов. Наконец, при отсутствии реакции на предыдущие терапевтические стратегии в будущем может быть рассмотрено назначение микрососудистых вазодилататоров (рис. 5). Новые алгоритмы должны быть протестированы в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях на однородных популяциях реанимационных пациентов с риском микрососудистых изменений. Искусственный интеллект мог бы



позволить нам разработать эти алгоритмы и помочь клиницисту принимать терапевтические решения относительно лечения изменений микроциркуляции (рис. 5).

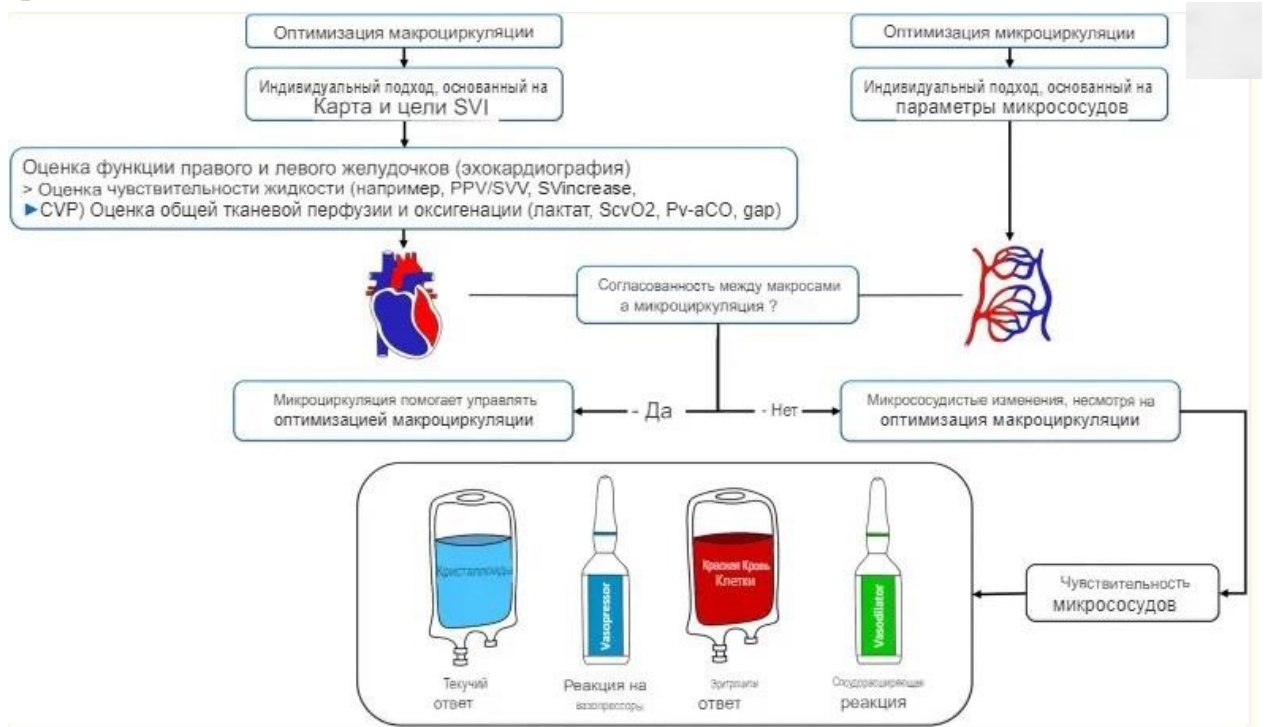


Рисунок 5. Предложение алгоритма оптимизации макро- и микроциркуляции. В будущем оптимизация гемодинамики должна будет индивидуализировать микроциркуляцию и микроциркуляторное русло. Сопутствующая оценка макро- и микрогемодинамики позволит проверить согласованность между макро- и микроциркуляцией. При отсутствии согласованности между макро- и микроциркуляцией и в условиях стойких микрососудистых изменений, несмотря на оптимизацию макрососудистой гемодинамики, реакция микрососудов на следующие терапевтические варианты может быть протестирована с учетом значений параметров микрососудов и клинического контекста: 1. Выполнение жидкостной пробы. 2. Введение или увеличение доз вазопрессоров или комбинации других вазопрессоров (например, вазопрессина, если основным вазопрессором является норадrenalин) (с учетом индивидуального уровня артериального давления), если перфузионное давление низкое. 3. Введение эритроцитов в упакованном виде (особенно если плотность капилляров и / или микрососудистый гемоглобин снижены). 4 В будущем могут быть рассмотрены стратегии тестирования вазодилаторов или даже антитромботических молекул в случае сохранения изменений микрососудов, несмотря на предыдущие варианты терапии и в соответствии с текущими и будущими исследованиями. PPV: изменение пульсового давления; SV: ударный объем; SVV: изменение ударного объема; CVP: центральное венозное давление; ScvO₂: насыщение центральной вены кислородом; Pv-aCO₂ gap: разница между содержанием углекислого газа в венах и артериях. Порядок вмешательств является ориентировочным, и приоритетность может варьироваться в зависимости от пациента. В каждом конкретном случае следует тщательно проверять эффект вмешательств

Заключение

Управление гемодинамикой требует индивидуализации макрососудистых и микрососудистых параметров. В настоящее время клиницисты слепы к тому, что происходит в микроциркуляции органов, что мешает им индивидуализировать реанимационные мероприятия, ориентируясь на микроциркуляцию. Ограничение гемодинамической реанимации оптимизацией системной гемодинамики без знания микроциркуляции



приводит к стойким изменениям тканевой перфузии или чрезмерным терапевтическим вмешательствам. Задача будущего - создать неинвазивное, простое в использовании оборудование, позволяющее проводить надежную оценку и немедленный количественный анализ микроциркуляции у постели больного. Использование автоматического анализа и будущая возможность внедрения искусственного интеллекта в программное обеспечение для анализа (например, в интегрированное с НВМ программное обеспечение) могут позволить устранить предвзятость наблюдателя и обеспечить ориентацию терапевтических вариантов в сочетании с анализом микрососудистых реакций на применяемые вмешательства. Кроме того, чтобы заручиться доверием лиц, осуществляющих уход, и поддержать необходимость мониторинга микроциркуляции, необходимо продемонстрировать, что включение анализа микроциркуляции в обоснование гемодинамической реанимации предотвращает дисфункцию органов и улучшает исход реанимации пациентов.

Список литературы:

1. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, Pinsky MR, Artigas A, Teboul JL, Reiss IKM, и соавт. 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**(3):281–299. doi: 10.1007/s00134-018-5070-7.
2. Uz Z, Ince C, Shen L, Ergin B, van Gulik TM. Real-time observation of microcirculatory leukocytes in patients undergoing major liver resection. *Sci Rep.* 2021;**11**(1):4563. doi: 10.1038/s41598-021-83677-0.
3. Rovas A, Sackarnd J, Rossaint J, Kampmeier S, Pavenstadt H, Vink H, Kumpers P. Identification of novel sublingual parameters to analyze and diagnose microvascular dysfunction in sepsis: the NOSTRADAMUS study. *Crit Care.* 2021;**25**(1):112. doi: 10.1186/s13054-021-03520-w.
4. Eickhoff MK, Winther SA, Hansen TW, Diaz LJ, Persson F, Rossing P, Frimodt-Moller M. Assessment of the sublingual microcirculation with the GlycoCheck system: reproducibility and examination conditions. *PLoS ONE.* 2020;**15**(12):e0243737. doi: 10.1371/journal.pone.0243737.
5. Harrois A, Grillot N, Figueiredo S, Duranteau J. Acute kidney injury is associated with a decrease in cortical renal perfusion during septic shock. *Crit Care.* 2018;**22**(1):161. doi: 10.1186/s13054-018-2067-0.



6. Watchorn J, Huang D, Bramham K, Hutchings S. Decreased renal cortical perfusion, independent of changes in renal blood flow and sublingual microcirculatory impairment, is associated with the severity of acute kidney injury in patients with septic shock. *Crit Care*. 2022;**26**(1):261. doi: 10.1186/s13054-022-04134-6.
7. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;**32**(9):1825–1831. doi: 10.1097/01.CCM.0000138558.16257.3F.
8. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM *et al*: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007;**49**(1):88–98, 98 e81–82.
9. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, Vicaut E, Duranteau J. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2014;**42**(6):1433–1441. doi: 10.1097/CCM.0000000000000223.
10. Top AP, Ince C, de Meij N, van Dijk M, Tibboel D. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit Care Med*. 2011;**39**(1):8–13. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fb7994.
11. 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;**166**(1):98–104. doi: 10.1164/rccm.200109-0160C.
12. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2012;**40**(5):1443–1448. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823dae59.
13. Scorcella C, Damiani E, Domizi R, Pierantozzi S, Tondi S, Carsetti A, Ciucani S, Monaldi V, Rogani M, Marini B, и соавт. MicroDAIMON study: Microcirculatory DAILY MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2018;**8**(1):64. doi: 10.1186/s13613-018-0411-9.
14. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Cheng JM, Spronk PE, Simoons ML. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2010;**31**(24):3032–3039. doi: 10.1093/eurheartj/ehq324.
15. Hutchings SD, Naumann DN, Hopkins P, Mellis C, Riozzi P, Sartini S, Mamuza J, Harris T, Midwinter MJ, Wendon J. Microcirculatory impairment is associated with multiple organ dysfunction following traumatic hemorrhagic shock: the MICROSHOCK study. *Crit Care Med*. 2018;**46**(9):e889–e896. doi: 10.1097/CCM.00000000000003275.



16. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;**41**(3):791–799. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182742e8b.
17. Favaron E, Ince C, Hilty MP, Ergin B, van der Zee P, Uz Z, Wendel Garcia PD, Hofmaenner DA, Acevedo CT, van Boven WJ, и соавт. Capillary leukocytes, microaggregates, and the response to hypoxemia in the microcirculation of coronavirus disease 2019 patients. *Crit Care Med.* 2021;**49**(4):661–670. doi: 10.1097/CCM.0000000000004862.
18. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepasse PR, Fobker M, Kuhn J, Braune S, Gobel U, Tholking G, и соавт. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis.* 2021;**24**(1):145–157. doi: 10.1007/s10456-020-09753-7.
19. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, Chierego ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, и соавт. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;**36**(6):949–955. doi: 10.1007/s00134-010-1843-3.
20. Pottecher J, Deruddre S, Teboul JL, Georger JF, Laplace C, Benhamou D, Vicaut E, Duranteau J. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2010;**36**(11):1867–1874. doi: 10.1007/s00134-010-1966-6.
21. Bouattour K, Teboul JL, Varin L, Vicaut E, Duranteau J. Preload dependence is associated with reduced sublingual microcirculation during major abdominal surgery. *Anesthesiology.* 2019;**130**(4):541–549. doi: 10.1097/ALN.0000000000002631.
22. 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;**39**(4):612–619. doi: 10.1007/s00134-012-2793-8.
23. Hilty MP, Akin S, Boerma C, Donati A, Erdem O, Giaccaglia P, Guerci P, Milstein DM, Montomoli J, Toraman F, и соавт. Automated algorithm analysis of sublingual microcirculation in an international multicenter database identifies alterations associated with disease and mechanism of resuscitation. *Crit Care Med.* 2020;**48**(10):e864–e875. doi: 10.1097/CCM.0000000000004491.
24. Hilty MP, Ince C. Automated quantification of tissue red blood cell perfusion as a new resuscitation target. *Curr Opin Crit Care.* 2020;**26**(3):273–280. doi: 10.1097/MCC.0000000000000725.



25. Mayevsky A, Rogatsky GG. Mitochondrial function in vivo evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;**292**(2):C615–640. doi: 10.1152/ajpcell.00249.2006.
26. 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**(11):2875–2881. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b029c1.
27. Lima A, van Rooij T, Ergin B, Sorelli M, Ince Y, Specht PAC, Mik EG, Bocchi L, Kooiman K, de Jong N, и соавт. Dynamic contrast-enhanced ultrasound identifies microcirculatory alterations in sepsis-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2018;**46**(8):1284–1292. doi: 10.1097/CCM.0000000000003209.
28. Boerma EC, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med.* 2007;**35**(4):1055–1060. doi: 10.1097/01.CCM.0000259527.89927.F9.
29. Edul VS, Ince C, Navarro N, Previgliano L, Risso-Vazquez A, Rubatto PN, Dubin A. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. *Ann Intensive Care.* 2014;**4**:39. doi: 10.1186/s13613-014-0039-3.
30. Marini JJ, Gattinoni L, Ince C, Kozek-Langenecker S, Mehta RL, Pichard C, Westphal M, Wischmeyer P, Vincent JL. A few of our favorite unconfirmed ideas. *Crit Care.* 2015;**19**(Suppl 3):S1. doi: 10.1186/cc14719.
31. Mueller-Peltzer K, Negrao de Figueiredo G, Fischereder M, Habicht A, Rubenthaler J, Clevert DA. Vascular rejection in renal transplant: diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) compared to biopsy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;**69**(1–2):77–82. doi: 10.3233/CH-189115.
32. Schwenger V, Korosoglou G, Hinkel UP, Morath C, Hansen A, Sommerer C, Dikow R, Hardt S, Schmidt J, Kucherer H, и соавт. Real-time contrast-enhanced sonography of renal transplant recipients predicts chronic allograft nephropathy. *Am J Transpl.* 2006;**6**(3):609–615. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01224.x.
33. Schneider AG, Goodwin MD, Schelleman A, Bailey M, Johnson L, Bellomo R. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate changes in renal cortical perfusion around cardiac surgery: a pilot study. *Crit Care.* 2013;**17**(4):R138. doi: 10.1186/cc12817.
34. Schneider AG, Goodwin MD, Schelleman A, Bailey M, Johnson L, Bellomo R. Contrast-enhanced ultrasonography to evaluate changes in renal cortical microcirculation induced by noradrenaline: a pilot study. *Crit Care.* 2014;**18**(6):653. doi: 10.1186/s13054-014-0653-3.



35. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, Baudel JL, Galbois A, Maury E, Guidet B. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;**40**(7):958–964. doi: 10.1007/s00134-014-3326-4.
36. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, Castro R, Alegria L, Teboul JL, и соавт. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;**321**(7):654–664. doi: 10.1001/jama.2019.0071.
37. Mongkolpun W, Orbegozo D, Cordeiro CPR, Franco C, Vincent JL, Creteur J. Alterations in skin blood flow at the fingertip are related to mortality in patients with circulatory shock. *Crit Care Med.* 2020;**48**(4):443–450. doi: 10.1097/CCM.0000000000004177.
38. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977;**198**(4323):1264–1267. doi: 10.1126/science.929199.
39. Heringlake M, Garbers C, Kabler JH, Anderson I, Heinze H, Schon J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011;**114**(1):58–69. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181fef34e.
40. Hunt MF, Clark KT, Whitman G, Choi CW, Geocadin RG, Cho SM. The use of cerebral Nirs monitoring to identify acute brain injury in patients with VA-ECMO. *J Intensive Care Med.* 2021;**36**(12):1403–1409. doi: 10.1177/0885066620966962.
41. Orbegozo D, Su F, Xie K, Rahmania L, Taccone FS, De Backer D, Vincent JL, Creteur J. Peripheral muscle near-infrared spectroscopy variables are altered early in septic shock. *Shock.* 2018;**50**(1):87–95. doi: 10.1097/SHK.0000000000000991.
42. Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, O'Connor J, Najarro G, Singh S, Lundy D, Nelson T, Trzeciak SW, Jones AE, и соавт. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care.* 2011;**15**(5):R223. doi: 10.1186/cc10463.
43. Duret J, Pottecher J, Bouzat P, Brun J, Harrois A, Payen JF, Duranteau J. Skeletal muscle oxygenation in severe trauma patients during haemorrhagic shock resuscitation. *Crit Care.* 2015;**19**:141. doi: 10.1186/s13054-015-0854-4.
44. Neto AS, Pereira VG, Manetta JA, Esposito DC, Schultz MJ. Association between static and dynamic thenar near-infrared spectroscopy and mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;**76**(1):226–233. doi: 10.1097/TA.0b013e3182a9221f.



45. Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Crit Care Med.* 2012;**40**(6):1768–1776. doi: 10.1097/CCM.0b013e318246bd85.
46. Selby NM, Duranteau J. New imaging techniques in AKI. *Curr Opin Crit Care.* 2020;**26**(6):543–548. doi: 10.1097/MCC.0000000000000768.
47. Villa G, Ringgaard S, Hermann I, Noble R, Brambilla P, Khatir DS, Zollner FG, Francis ST, Selby NM, Remuzzi A, и соавт. Phase-contrast magnetic resonance imaging to assess renal perfusion: a systematic review and statement paper. *MAGMA.* 2020;**33**(1):3–21. doi: 10.1007/s10334-019-00772-0.
48. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* 2013;**9**(1):44–53. doi: 10.1038/nrneurol.2012.227.
49. Vehmeijer W, Hardarson SH, Jonkman K, Aarts L, Dahan A, Stefansson E, Schalijs-Delfos N. Handheld retinal oximetry in healthy young adults. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;**7**(4):19. doi: 10.1167/tvst.7.4.19.
50. Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, Ospina-Tascon GA, Castro R, Cavalcanti AB, Hernandez G. Effects of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status versus serum lactate levels among patients with septic shock: a Bayesian reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;**201**(4):423–429. doi: 10.1164/rccm.201905-09680C.
51. Legrand M, Oufella HA, De Backer D, Duranteau J, Leone M, Levy B, Rossignol P, Vicaut E, Depret F. investigators IMt: The I-MICRO trial, Ilomedin for treatment of septic shock with persistent microperfusion defects: a double-blind, randomized controlled trial-study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020;**21**(1):601. doi: 10.1186/s13063-020-04549-y.
52. Ince C. Physiology and technology for the ICU in vivo. *Crit Care.* 2019;**23**(Suppl 1):126. doi: 10.1186/s13054-019-2416-7.
53. Hilty MP, Favaron E, Wendel Garcia PD, Ahiska Y, Uz Z, Akin S, Flick M, Arbous S, Hofmaenner DA, Saugel B, и соавт. Microcirculatory alterations in critically ill COVID-19 patients analyzed using artificial intelligence. *Crit Care.* 2022;**26**(1):311. doi: 10.1186/s13054-022-04190-y.
54. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F, McMurtry SA, Colbert JF, Lindsell CJ, Angus DC, и соавт. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care.* 2019;**23**(1):259. doi: 10.1186/s13054-019-2534-2.



55. Depret F, Sitbon A, Soussi S, De Tymowski C, Blet A, Fratani A, Legrand M. Intravenous iloprost to recruit the microcirculation in septic shock patients? *Intensive Care Med.* 2018;**44**(1):121–122. doi: 10.1007/s00134-017-4935-5.
56. Johansson PI, Soe-Jensen P, Bestle MH, Clausen NE, Kristiansen KT, Lange T, Stensballe J, Perner A. Prostacyclin in intubated patients with COVID-19 and severe endotheliopathy: a multicenter, randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;**205**(3):324–329. doi: 10.1164/rccm.202108-18550C.
57. Secor D, Swarbreck S, Ellis CG, Sharpe MD, Tyml K. Ascorbate reduces mouse platelet aggregation and surface P-selectin expression in an ex vivo model of sepsis. *Microcirculation.* 2013;**20**(6):502–510. doi: 10.1111/micc.12047.
58. Tyml K, Li F, Wilson JX. Delayed ascorbate bolus protects against maldistribution of microvascular blood flow in septic rat skeletal muscle. *Crit Care Med.* 2005;**33**(8):1823–1828. doi: 10.1097/01.CCM.0000172548.34622.DE.
59. Tyml K, Li F, Wilson JX. Septic impairment of capillary blood flow requires nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase but not nitric oxide synthase and is rapidly reversed by ascorbate through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Crit Care Med.* 2008;**36**(8):2355–2362. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818024f6.
60. Lavillegrand JR, Raia L, Urbina T, Hariri G, Gabarre P, Bonny V, Bigé N, Baudel JL, Bruneel A, Dupre T, и соавт. Vitamin C improves microvascular reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients. *Crit Care.* 2022;**26**(1):25. doi: 10.1186/s13054-022-03891-8.
61. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Fertmann J, Schildberg FW, Menger MD. Microhemodynamic and cellular mechanisms of activated protein C action during endotoxemia. *Crit Care Med.* 2004;**32**(4):1011–1017. doi: 10.1097/01.CCM.0000120058.88975.42.
62. De Backer D, Verdant C, Chierego M, Koch M, Gullo A, Vincent JL. Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2006;**34**:1918–1924. doi: 10.1097/01.CCM.0000220498.48773.3C.
63. Donati A, Damiani E, Botticelli L, Adrario E, Lombrano MR, Domizi R, Marini B, Van Teeffelen JW, Carletti P, Girardis M, и соавт. The aPC treatment improves microcirculation in severe sepsis/septic shock syndrome. *BMC Anesthesiol.* 2013;**13**(1):25. doi: 10.1186/1471-2253-13-25.
64. Hoffmann JN, Vollmar B, Romisch J, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD. Antithrombin effects on endotoxin-induced microcirculatory disorders are mediated mainly by its interaction with microvascular endothelium. *Crit Care Med.* 2002;**30**(1):218–225. doi: 10.1097/00003246-200201000-00031.



65. Iba T, Miki T, Hashiguchi N, Yamada A, Nagaoka I. Combination of antithrombin and recombinant thrombomodulin attenuates leukocyte-endothelial interaction and suppresses the increase of intrinsic damage-associated molecular patterns in endotoxemic rats. *J Surg Res.* 2014;**187**(2):581–586. doi: 10.1016/j.jss.2013.10.058.
66. Salmon AH, Neal CR, Sage LM, Glass CA, Harper SJ, Bates DO. Angiopoietin-1 alters microvascular permeability coefficients in vivo via modification of endothelial glycocalyx. *Cardiovasc Res.* 2009;**83**(1):24–33. doi: 10.1093/cvr/cvp093.
67. Desideri S, Onions KL, Qiu Y, Ramnath RD, Butler MJ, Neal CR, King MLR, Salmon AE, Saleem MA, Welsh GI, и соавт. A novel assay provides sensitive measurement of physiologically relevant changes in albumin permeability in isolated human and rodent glomeruli. *Kidney Int.* 2018;**93**(5):1086–1097. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.003.
68. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gardlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, и соавт. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;**366**(22):2055–2064. doi: 10.1056/NEJMoa1202290.
69. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, и соавт. Caring for the critically ill patient: High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;**286**(15):1869–1878. doi: 10.1001/jama.286.15.1869.
70. Hariri G, Joffre J, Deryckere S, Bige N, Dumas G, Baudel JL, Maury E, Guidet B, Ait-Oufella H. Albumin infusion improves endothelial function in septic shock patients: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2018;**44**(5):669–671. doi: 10.1007/s00134-018-5075-2.
71. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, и соавт. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;**370**(15):1412–1421. doi: 10.1056/NEJMoa1305727.
-