

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2022_2_1

УДК 616-06

Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г.

ПАРАМЕТРЫ МИКРОКРОВотоКА У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1N1 С ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Оценить микроциркуляцию у больных с органной дисфункцией при тяжелой пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. В исследование включено 30 больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых» и критерии IDSA/ATS. Для оценки степени органной дисфункции использовалась шкала SOFA. Пациенты были поделены на 2 группы: 1 группа (n=20), без признаков органной дисфункции (≤ 2 баллов по шкале SOFA), 2 группа (n=10), с признаками органной дисфункции (≥ 2 баллов по шкале SOFA). Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия) оценивали параметры микроциркуляции

Результаты. Установлено, что у больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции снижался показатель микроциркуляции, усиливался нейрогенный и миогенный тонус, увеличивался показатель шунтирования, как относительно контрольной группы, так и относительно больных тяжелой пневмонией без признаков органной дисфункции.

Заключение. Снижение показателя микроциркуляции и увеличение показателя шунтирования, с одной стороны, отражают степень микроциркуляторных расстройств, при этом, с другой стороны, указанные изменения, являясь патофизиологическими компонентами микрогемодинамической недостаточности, вносят вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Ключевые слова: грипп А/Н1N1, пневмония, микроциркуляция, органная дисфункция.

Malyarchikov A.V., Shapovalov K.G.

MICROFLOW PARAMETERS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA WITH A/H1N1 INFLUENZA WITH ORGAN DYSFUNCTION

Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000

Aims. To assess microcirculation in patients with severe pneumonia with A(H1N1) influenza.

Materials and methods. The study included 30 patients with severe pneumonia with A(H1N1) influenza. The CURB/CRB-65 scales were used to diagnose and assess the severity of pneumonia; SMART-COP, as well as the Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Community-Acquired Pneumonia in Adults" and the IDSA/ATS criteria. The SOFA scale was used to assess the degree of organ dysfunction. Patients were divided into 2 groups: group 1 (n=20), without signs of organ dysfunction (≤ 2 points on the SOFA scale), group 2 (n=10), with signs of organ dysfunction (≥ 2 points on the SOFA scale). The control group consisted of 15 healthy volunteers. The parameters of microcirculation were assessed by the method of laser Doppler flowmetry (LDF), on the device LAKK-02 (NPP Lazma, Russia).

Results. It was found that in patients with severe pneumonia with signs of organ dysfunction, the microcirculation index decreased, neurogenic and myogenic tone increased, the bypass index increased, both relative to the control group and relative to patients with severe pneumonia without signs of organ dysfunction.

Conclusion. A decrease in the microcirculation index and an increase in the bypass index, on the one hand, reflect the degree of microcirculatory disorders, while, on the other hand, these changes, being pathophysiological components of microhemodynamic insufficiency, contribute to the development of organ dysfunction in patients with severe pneumonia with A(H1N1) influenza.

Key words: influenza A(H1N1), pneumonia, microcirculation, organ dysfunction.

Критические состояния различного генеза часто сопровождаются развитием органной дисфункции, ведущей патофизиологической составляющей которой является системное воспаление. В гипервоспалительную фазу системного воспалительного ответа экспрессируются провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1, IL-6), приводящие к феномену так называемого «цитокинового шторма», что в конечном счете способствует развитию органного повреждения [1, 2]. Обладая плеiotропным действием, провоспалительные цитокины способны не только генерировать воспалительный ответ, но и активно воздействуют на эндотелий, вызывая его повреждение. При этом эндотелиальное повреждение способствует возникновению прокоагулянтных условий с последующими микротромбозами [3]. Тяжелые пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1 часто сопровождаются развитием органной дисфункции с нарушениями гемостаза и микроциркуляции [4]. Кроме того, обладая эндотелиотропностью, вирус гриппа А способен непосредственно повреждать эндотелиальные клетки, что на фоне системного воспалительного ответа усиливает эндотелиальную дисфункцию [5]. Системный воспалительный ответ на вирусную инвазию и прямое повреждающее действие вируса гриппа на эндотелий способствуют нарушению гемостаза и микроциркуляции, что лежит в основе органной дисфункции и усугубляет течение заболевания [4].

Цель исследования. Оценить микроциркуляцию у больных с органной дисфункцией при тяжелой пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы. В исследование включено 30 больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Критерии включения: пневмония тяжелого течения, наличие консолидации/синдрома «матового стекла» по данным рентгенографии/КТ органов грудной клетки. Верификация возбудителя в респираторном мазке выполнялась при помощи метода ПЦР (идентифицирована РНК вируса гриппа А/Н1N1. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Мужчины – 47,8 %, женщины – 52,2 % соответственно. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых» и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Для оценки степени органной дисфункции использовались шкала qSOFA (частота дыхательных движений ≥ 22 в минуту; систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.; снижение уровня сознания < 15 баллов по шкале Глазго) по 1 баллу за каждый блок и шкала SOFA, которая включала в себя оценку сознания по Шкале ком Глазго в баллах; модифицированный респираторный коэффициент, как отношение оксиметрии в процентах к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе в единицах (SpO₂/FiO₂); уровень билирубина и креатинина в сыворотке крови, количество тромбоцитов крови, уровень среднего артериального давления с наличием или отсутствием инотропной и (или) вазопрессорной поддержки в баллах. Пациенты были поделены на 2 группы: 1 группа (n=20), без признаков органной дисфункции (≤ 2 баллов по шкале SOFA), 2 группа (n=10), с признаками органной дисфункции (≥ 2 баллов по шкале SOFA). Для оценки параметров микроциркуляции использовался неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), аппарат ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Датчик устанавливался по наружной поверхности предплечья в точке, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Оценивались показатель микроциркуляции (в перфузионных единицах (пф.ед.)), стандартное отклонение (σ , пф. ед.), коэффициент вариации (Kv, %). С помощью вейвлет-преобразования осцилляций кровотока получали показатели шунтирования, нейрогенного и миогенного тонуса сосудов, а также амплитуды колебаний (Amax) в различных диапазонах (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, дыхательный, сердечный диапазоны колебаний). Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Microsoft Excel for Windows

и Statistica 10. Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела – Уоллиса, а также критерий Манна – Уитни, при попарном сравнении групп. Уровень статистической значимости p принимался равным 0,05.

Результаты. Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции ($SOFA \leq 2$) показатель микроциркуляции снижался в 1,3 раза относительно контрольной группы ($p=0,007$) (табл. 1). При этом, у больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции ($SOFA \geq 2$) показатель микроциркуляции снижался более выражено, в 2,14 раза ($p < 0,001$) относительно контрольной группы и в 1,6 раза ($p=0,004$) относительно пациентов 1 группы (табл. 1). При расчете показателей рассеивания значений случайной величины относительно её математического ожидания, выявлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции (σ) уменьшалось в 1,3 раза относительно контрольной группы ($p=0,015$). У больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции данный параметр уменьшался в 1,9 раза относительно контрольной группы ($p < 0,001$) и в 1,4 раза относительно пациентов 1 группы ($p=0,003$) (табл. 1). При расчете стандартной меры дисперсии установлено, что у больных 1 группы коэффициент вариации (Kv) снижался в 1,5 раза относительно контрольной группы ($p=0,009$), при этом у больных 2 группы рассчитанное значение коэффициента вариации больше в 1,5 раза относительно контрольной группы ($p=0,016$) и в 2,3 раза относительно пациентов 1 группы ($p < 0,001$) (табл. 1).

При анализе компонентов регуляции сосудистого тонуса установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции нейрогенный и миогенный тонус статистически значимо не отличались относительно параметров контрольной группы (табл.1). При этом у больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции нейрогенный и миогенный тонус возрастали относительно контрольной группы в 1,3 раза при $p=0,041$ и $p=0,015$, соответственно (табл.1). Однако, у больных тяжелой пневмонией с признаками органной дисфункции нейрогенный тонус не отличался от показателей 1 группы, тогда как, миогенный тонус возрастал в 1,3 раза ($p=0,021$) (табл. 1).

Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции показатель шунтирования статистически значимо не отличался от группы контроля (табл. 1). При этом, у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией показатель шунтирования возрастал в 1,2 раза относительно контрольной группы и относительно больных 1 группы при $p=0,010$ и $p=0,012$ соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Параметры микроциркуляции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 (Me (Q1; Q3))

Параметр	Контроль (n=15)	1 группа SOFA \leq 2 (n=20)	2 группа SOFA \geq 2 (n=10)
Показатель микроциркуляции (пф.ед)	5,11 (4,38; 5,38)	3,87 (3,57; 4,02) $p=0,007$	2,38 (1,45; 2,37) $p<0,001$ $p_1=0,004$
Стандартное отклонение, σ (пф.ед)	0,77 (0,68; 1,03)	0,59 (0,51; 0,75) $p=0,015$	0,41 (0,22; 0,64) $p<0,001$ $p_1=0,003$
Коэффициент вариации, Kv (%)	17,72 (15,25; 20,29)	11,43 (10,38;14,28) $p=0,009$	26,40 (25,80; 28,75) $p=0,016$ $p_1<0,001$

Нейрогенный тонус	1,88 (1,68; 2,40)	1,98 (1,94; 2,12) p=0,775	2,48 (2,08; 2,65) p=0,041 p ₁ =0,054
Миогенный тонус	2,11 (1,75; 2,40)	2,12 (2,02; 2,10) p=0,965	2,79 (2,42; 2,91) p=0,015 p ₁ =0,021
Показатель шунтирования	1,05 (0,99; 1,10)	1,06 (1,02; 1,14) p=0,877	1,28 (1,16; 1,49) p=0,010 p ₁ =0,012

Примечание:

p – статистическая значимость относительно контрольной группы;

p₁ – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группой.

При анализе максимальных амплитуд колебаний кровотока (Аmax) в различных диапазонах (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, дыхательный и сердечный) у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 без признаков органной дисфункции не выявлено статистически значимых отличий указанных показателей относительно контрольной группы (табл. 2). При этом у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией Аmax в эндотелиальном диапазоне уменьшалась в 1,8 раза относительно контрольной группы (p=0,004) и в 1,6 раза относительно 1 группы (p=0,006). Установлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией Аmax в нейрогенном диапазоне снижалась в 1,3 раза относительно контрольной группы (p=0,035) и не отличалась относительно пациентов 1 группы (табл. 2). Выявлено, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией значение Аmax в миогенном диапазоне снижалось в 1,8 раза относительно контрольной группы (p=0,001) и в 1,6 раза относительно пациентов 1 группы (p=0,008) (табл. 2). При анализе максимальных амплитуд колебаний кровотока в дыхательном и сердечном диапазонах у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с органной дисфункцией зафиксировано уменьшение их значений относительно контрольной группы в 1,9 (p=0,009) и в 3,6 (p<0,001) раза соответственно и в 1,7 (p=0,012) и в 4,3 раза (p<0,001) относительно пациентов 1 группы (табл. 2).

Таблица 2

Амплитуды колебаний кровотока у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 (Ме (Q1; Q3))

Параметр	Контроль (n=20)	1 группа SOFA ≤ 2 (n=20)	2 группа SOFA ≥ 2 (n=10)
Аmax (эндотелиальный диапазон)	0,36 (0,28; 0,45)	0,33 (0,28; 0,38) p=0,820	0,20 (0,14; 0,28) p=0,004 p ₁ =0,006
Аmax (нейрогенный диапазон)	0,33 (0,21; 0,46)	0,28 (0,22; 0,34) p=0,473	0,24 (0,18; 0,34) p=0,035 p ₁ =0,087
Аmax (миогенный диапазон)	0,31 (0,18; 0,36)	0,29 (0,26; 0,30) p=0,806	0,17 (0,11; 0,19) p=0,001 p ₁ =0,008
Аmax (дыхательный диапазон)	0,19 (0,13; 0,24)	0,17 (0,14; 0,21) p=0,217	0,10 (0,16; 0,13) p=0,009 p ₁ =0,012
Аmax (сердечный диапазон)	0,11 (0,09; 0,14)	0,13 (0,11; 0,16) p=0,232	0,03 (0,02; 0,08) p<0,001 p ₁ <0,001

Примечание: p – статистическая значимость относительно контрольной группы; p₁ – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группой

Обсуждение. Критические состояния часто сопровождаются развитием органной дисфункции, являющейся одной из причин высокой летальности среди пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [4]. В основе органной дисфункции лежит каскад молекулярно-клеточных взаимодействий, приводящий к развитию системного воспалительного ответа вследствие повреждения или инфекции [6]. Системный воспалительный ответ протекает двухфазно от гипервоспалительной системной реакции до стадии иммуносупрессии [6]. При этом на фоне экспрессии цитокинов, таких как TNF α , IL-1, IL-6, сопровождающих развитие системного воспалительного ответа, создаются условия для развития гемостазиологических нарушений [1, 2, 7]. Нарушения гемостаза сопровождаются критическими состояниями в различных вариантах от активации свертываемости крови до ДВС-синдрома, коагулопатии потребления и микрососудистых тромбозов, способствующих развитию органной дисфункции [1, 2, 7]. Усиление экспрессии TNF α и IL-1, IL-2, IL-6 приводит к повреждению эндотелия и гликокаликса, способствуя повышению проницаемости сосудистой стенки, вызывая повреждение микроциркуляторного русла [8]. При этом, эндотелиальный гликокаликс играет одну из ключевых ролей в регуляции микрокровотока, сосудистой проницаемости и регуляции тромбообразования [9]. Повреждение гликокаликса способствует высвобождению оксида азота (NO) и эндотелина, основных факторов, регулирующих гладкомышечный сосудистый тонус [10]. Кроме того, провоспалительные условия способствуют экспрессии межклеточных и сосудистых молекул адгезии, способствуя миграции и адгезии лейкоцитов, усиливая тем самым, локальное воспаление и дальнейшее эндотелиальное повреждение [10]. При этом, эндотелиальное повреждение, в частности деградация сосудистого гепарансульфата способствует возникновению прокоагулянтных условий с последующим микротромбозом, потерей антиоксидантных свойств эндотелия с прогрессирующим окислительным его повреждением [3]. Тяжелые пневмонии при гриппе А/Н1N1 могут сопровождаться развитием органной дисфункции, одним из ведущих механизмов развития которой является нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, что приводит к макро- и микрогемодинамической недостаточности [4]. Кроме того, обладая эндотелиотропностью, вирусы гриппа А способны непосредственно повреждать эндотелиальные клетки, о чем свидетельствует повышение уровня тканевого активатора пламиногена: при воздействии белков PB1-F2 в 2,5 раза, гемагглютинина (HA) – в 3, нейраминидазы (NA) – почти в 7 раз [5]. Нами зафиксировано статистически значимое снижение показателя микроциркуляции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с признаками органной дисфункции, что, по всей видимости, отражает вовлечение микрососудистого русла в континуум «системный воспалительный ответ – органная дисфункция» и является предиктором полиорганной недостаточности. Кроме того, мы зафиксировали снижение стандартного отклонения показателя микроциркуляции (σ), что связано с нарушением функционирования механизмов активного контроля микроциркуляции [11], при этом, увеличение коэффициента вариации (Kv), отражает напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла [11]. Усиление нейрогенного и миогенного тонуса у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 с признаками органной дисфункции может отражать ауторегуляторные процессы перераспределения кровотока не в сторону микроциркуляторного русла, тогда как увеличение показателя шунтирования, зафиксированное нами, свидетельствует о включении шунтового кровотока в обход нутритивного звена. Снижение колебательной активности во всех частотных диапазонах, вероятно, вызвано перестройкой микрогемодициркуляции как типовой ответной реакцией организма в ответ на стресс или воспаление и может отражать вовлечение микроциркуляторного русла в генез органной дисфункции у данной категории пациентов.

Заключение. Снижение показателя микроциркуляции и увеличение показателя шунтирования, с одной стороны, отражают степень микроциркуляторных расстройств, при этом, с другой стороны, указанные изменения, являясь патофизиологическими

компонентами микрогемодинамической недостаточности, вносят вклад в развитие органной дисфункции у больных тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Малярчиков А.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста (60 %).

Шаповалов К.Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста (40 %).

Список литературы:

1. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Черешнев В.А. Сепсис-3: новая редакция – старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии. Инфекция и иммунитет. 2020. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-SAN-1629>
2. Бoleвич С.Б., Бoleвич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020. 11(2). 50-61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
3. Kolářová H., Ambrůzová B., Svihálková L., et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2014: ID 694312. DOI: 10.1155/2014/694312
4. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом Н1N1/09, осложненным пневмонией. Забайкальский медицинский вестник. 2017.1. 107.
5. Жилинская И.Н., Азаренок А.А., Ильинская Е.В., Прочуханова А.Р., Воробьев С.Л., Сорокин Е.В., Царева Т.Р. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека. Вопросы вирусологии. 2012. 2. 20-23.
6. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. Бюллетень сибирской медицины. 2019. 18(1). 18-29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>
7. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. Медицинская иммунология. 2014. 16(2). 173-182. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-173-182>
8. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care.* 2019. 23. 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
9. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex.* 2013. 83. 303-312. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.04.015
10. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы). Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. 2. 32-39. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39
11. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова / ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 256 с.

References.

1. Gusev E., Zotova N., Chereshev V. Sepsis-3: a new edition – the old problems. Analysis from the position of the general pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-SAN-1629> in Russian.
2. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal.* 2020. 11(2). 50-61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>. in Russian.

3. Kolářová H., Ambrůzová B., Svihálková L., et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2014: ID 694312. DOI: 10.1155/2014/694312.
4. Romanova E.N., Serebryakova O.M., Govorin A.V., Filev A.P. Multiple organ dysfunction in patients with influenza h1n1 / 09 complicated by pneumonia. *Zabaikalsky Medical Bulletin*, 2017. 1. 107. in Russian.
5. Zhilinskaya I.N., Azarenok A.A., Ilyinskaya E.V., Prochukhanova A.R., Vorobyev S.L., Sokorin E.V., Tsareva T.R. Reproduction of the influenza virus in the endothelial cells of human blood vessels. *Questions of virology.* 2012. 2. 20-23. in Russian.
6. Grigoryev E.V., Matveeva V.G., Shukevich D.L., Radivilko A.S., Velikanova E.A., Khanova M.Yu. Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019. 18(1). 18-29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29> . in Russian.
7. Gusev E.Yu., Zotova N.V., Lazareva M.A. Cytokine response and other differences between critical phases of sepsis-associated systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia).* 2014. 16(2). 173-182. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-2-173-182> . in Russian.
8. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care.* 2019. 23. 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
9. Frati-Munari A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex.* 2013. 83. 303-312. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.04.015
10. Ilyina Y.Y., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Y. Sepsis-induced damage to endothelial glycocalyx (literature review). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2019. 2. 32–9. in Russian.
11. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: guide for doctors / ed. A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov. JSC "Medicine Publishing House". 2005. 256. in Russian.