

СИСТЕМА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

С. Л. Кан^{1,2}, А. А. Косовских¹, Ю. А. Чурляев^{1,2}, О. С. Золоева¹,
А. В. Екимовских¹, С. В. Воеводин^{2,3}, Н. В. Шлейхер¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН (Филиал), Новокузнецк

² ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Росздрав,

³ МЛПУ Городская клиническая больница № 1, Новокузнецк

The Microcirculation System in Critical Conditions Caused by Abdominal Sepsis

S. L. Kan, A. A. Kosovskikh, Yu. A. Churlyayev, O. S. Zoloyeva,
A. V. Ekimovskikh, S. V. Voyevodin, N. V. Shleikher

¹ Branch of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk;

² Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Russian Agency for Health Care;

³ City Clinical Hospital One, Novokuznetsk

Цель исследования — оценить состояние системы микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом для дальнейшего дифференцированного подхода к интенсивной терапии. **Материал и методы.** Обследовано 24 пациента с абдоминальным сепсисом, средний возраст — $42,9 \pm 0,9$ года, контрольную группу составили 35 практически здоровых человек, средний возраст $40,1 \pm 2,1$ лет. Состояние микроциркуляторного русла оценивалось на протяжении 11 суток методом накожной лазерной доплеровской флоуметрии, которую осуществляли с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-02) отечественного производства (НПО «ЛАЗМА», РФ) с использованием базового световодного зонда для чрескожных исследований микроциркуляции. **Результаты.** На протяжении всего периода исследования у пациентов с сепсисом сохраняется перфузия тканей кровью за счет повышения влияния на микрососудистое русло преимущественно активных компонентов регуляции сосудистого тонуса. При неблагоприятном исходе происходит снижение как активных, так и пассивных регулирующих влияний на перфузию тканей преимущественно за счет локальных (миогенных) факторов. **Заключение.** Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют об изменении регуляции микрокровотока у пациентов с сепсисом, направленных на поддержание тканевой перфузии. Динамическое наблюдение за состоянием микроциркуляции может помочь в тактике интенсивной терапии и прогнозировании исхода заболевания. **Ключевые слова:** сепсис, микроциркуляция, микрососудистое русло, микрокровоток, перфузия тканей.

Objective: to evaluate the microcirculation system in critical conditions caused by abdominal sepsis for a further differentiated approach to intensive care. **Subjects and methods.** Twenty-four patients with abdominal sepsis (mean age 42.9 ± 0.9 years) were examined; a control group consisted of 35 apparently healthy individuals (mean age 40.1 ± 2.1 years). Over 11 days, the microcirculatory bed was evaluated by cutaneous laser Doppler flowmetry by means of a ЛАКК-02 laser capillary blood flow analyzer made in the Russian Federation (LAZMA Research-and-Production Association), by using a basic light guide for percutaneous microcirculation studies. **Results.** Throughout the study, tissue blood perfusion remained in the patients with sepsis due to the higher effect of mainly active components of vascular tone regulation on the microvascular bed. In a poor outcome, there was a reduction in both active and passive regulatory effects on tissue perfusion chiefly due to local (myogenic) factors. **Conclusion.** The findings suggest that the patients with sepsis have microcirculatory regulation changes aimed at maintaining tissue perfusion. A follow-up of the microcirculation may be useful in choosing intensive care tactics and predicting disease outcome. **Key words:** sepsis, microcirculation, microvascular bed, micro blood flow, tissue perfusion.

Сепсис остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости, стабильно высокой ле-

тальности и постоянным обновлением литературы по данной проблеме. В настоящее время сепсис рассматривают как одну из клинических форм синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), где в качестве фактора, инициирующего повреждение, выступают микроорганизмы. Ключевой составляющей, определяющей сущность ССВР, являются микроциркуляторные расстройства [1–4].

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Кан Сергей Людовикович
E-mail: kansergey1980@mail.ru

Микрососудистое русло является местом, где в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевой гомеостаз [5, 6]. Состояние микроциркуляции является одной из ключевых детерминант фактической доставки кислорода к клеткам на региональном уровне за счет нейроэндокринных, паракринных и механосенсорных механизмов [3, 6, 7].

Сепсис ведет к гетерогенному распределению микроциркуляторной перфузии и централизации кровотока. Причины неадекватной «микрогемодинамики» включают нарушения местной регуляции тонуса прекапилляров и повышения вязкости крови на фоне снижения эластичности эритроцитов. Непосредственный мониторинг микроциркуляторного русла может помочь оценить активность потребления кислорода тканями в условиях сепсиса [3]. К сожалению, в современной литературе данные о состоянии микроциркуляции у пациентов с сепсисом косвенны, сведения о непосредственном исследовании микроциркуляторного русла неоднозначны и встречаются редко.

Цель исследования — оценить состояние системы микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом для дальнейшего дифференцированного подхода к интенсивной терапии.

Материал и методы

В рамках работы обследовано 24 пациента с абдоминальным сепсисом, обусловленным: 1) заболеванием поджелудочной железы с развитием панкреонекроза и разлитого перитонита; 2) нарушением целостности полого органа с развитием разлитого перитонита. Средний возраст составил 42,9±0,9 года. Диагноз сепсиса выставлялся на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных, согласно классификации АССР/SCCM (1992). Сепсис зафиксирован у 33,3% пациентов, тяжелый сепсис — 58,3%, септический шок — 8,4%. Объективизация тяжести состояния по шкале APACHE II составила 22,8±2,15 балла, тяжесть органно-системных нарушений по шкале SOFA в 1-е сутки — 7,3±1,8 балла, 3-и — 11,4±3,2, 5-е — 9,2±4,1, 7-е — 6,4±2,3, 9-е — 5,3±1,9, 11-е — 5,4±1,6. Хирургическое лечение заключалось в лапаротомии, ушивании дефекта (при нарушении целостности полого органа), санации и дренировании брюшной полости и забрюшинного пространства (при необходимости), лапаростомии с дальнейшей санацией брюшной полости через сутки, в среднем на одного больного приходилось по 2–3 оперативных вмешательства. Интенсивная терапия включала в себя: антибактериальную те-

рапию (стартовая эмпирическая антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия с последующей коррекцией согласно бактериологическим посевам), инфузионную терапию в необходимом объеме, респираторную терапию согласно концепции безопасной искусственной вентиляции легких, нутритивную поддержку (смешанную: сбалансированными питательными средами, и полное парентеральное питание при невозможности энтерального введения), в случае развития почечной дисфункции (с оценкой по RIFLE) больным проводили заместительную почечную терапию в режиме веновенозной гемофильтрации/гемодиализации с дозой не менее 35 мл/кг/час (в условиях нестабильной гемодинамики) или ежедневный продленный гемодиализ с недельной дозой Kt/V не менее 6. Контрольную группу составили 35 практически здоровых человек, средний возраст 40,1±2,1 лет. Состояние микроциркуляторного русла оценивалось с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-02) отечественного производства (НПО «ЛАЗМА», РФ) методом накожной лазерной доплеровской флоуметрии [8]. Исследования проводили ежедневно на протяжении 11-и суток на коже наружной нижней трети плеча на обеих руках, при температуре помещения не менее 20°C. В ходе исследования регистрировали следующие показатели: среднее значение индекса микроциркуляции (ИМ) — величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряется в перфузионных единицах (перф. ед.); среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения (СКО) — характеризует временную изменчивость перфузии и отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах; коэффициент вариации (КВ) — соотношение между флаксом и средней перфузией в зондируемой области, указывает на процентный вклад активных факторов регуляции в общую модуляцию тканевого кровотока, эти показатели дают общую оценку состояния микроциркуляции [8–12]. Более детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла проводился на втором этапе обработки ЛДФ-грамм базального кровотока при исследовании структуры ритмов колебаний перфузии крови с помощью вейвлет-преобразования, которое является наиболее точным и корректным. Данный метод анализа позволяет анализировать получаемый сигнал в виде амплитудно-частотных характеристик, помогает лучше определить вклад отдельных механизмов регуляции, модулирующих микрокровоток и представленных в одной реализации. Вейвлет-преобразование позволяет проводить анализ нормированных характеристик ритмов колебаний кровотока: эндотелиального, миогенного, нейрогенного, дыхательного и пульсового компонентов [10, 11]. Регистрировались: индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) — соотношение активных модуляций кожного кровотока, обусловленных эндотелиальным, миогенным, нейрогенным механизмами и дополнительных парасимпатических влияний на него, нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ) и показатель шунтирования (ПШ) [8]. В нашем исследовании в группе здоровых добровольцев ИМ соста-

Таблица 1

Показатели микроциркуляции у пациентов с абдоминальным сепсисом в сравнении с контрольной группой

Показатель	Значения показателей на этапах исследования, сутки						
	Контроль (n=35)	1-е (n=24)	3-и (n=24)	5-е (n=23)	7-е (n=20)	9-е (n=18)	11-е (n=14)
ИМ, перф. ед.	3,96±0,38	4,14±0,28	4,69±0,39	5,21±0,64	3,28±0,42	2,57±0,79	3,37±0,61
СКО, перф. ед.	1,06±0,1	1,27±0,09	1,42±0,14*	1,55±0,28*	0,98±0,14	1,02±0,10	1,22±0,38
КВ, %	28,08±1,61	40,79±3,4*	39,8±3,58*	32,01±4,65	39,86±6,38*	48,38±7,13*	37,87±7,30
ИЭМ	1,37±0,06	1,58±0,09*	1,47±0,05	1,58±0,09*	1,42±0,08	1,47±0,12	1,34±0,08
НТ, мм рт. ст./перф. ед.	1,67±0,10	2,01±0,04*	2,27±0,12*	2,45±0,4*	2,3±0,32*	1,96±0,10#	1,74±0,11
МТ, мм рт. ст./перф. ед.	1,79±0,10	2,23±0,14*	2,63±0,28*	2,51±0,28*	2,2±0,23*	2,22±0,11*	1,94±0,13
ПШ	1,06±0,04	1,51±0,06*	1,18±0,07#	1,18±0,09#	1,16±0,09#	1,20±0,1#	1,1±0,03#

Примечание. * — статистическая достоверность в сравнении с контрольной группой (p<0,05); # — статистическая достоверность в сравнении с 1-и сутками внутри группы пациентов с абдоминальным сепсисом (p<0,05).

вил $3,96 \pm 0,38$ перф. ед., СКО — $1,06 \pm 0,1$ перф. ед., КВ — $28,08 \pm 1,61\%$, ИЭМ — $1,37 \pm 0,06$, НТ — $1,67 \pm 0,10$ мм рт. ст./перф. ед., МТ — $1,79 \pm 0,10$ мм рт. ст./перф. ед., ПШ — $1,06 \pm 0,04$, которые были приняты за норму. Статистическую обработку данных проводили путем вычисления среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (m) для каждого показателя. Оценку достоверности межгрупповых различий полученных данных проводили с использованием критерия парных сравнений U -теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test), внутригрупповых различий — с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) [13]. Внутри- и межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Значения показателей микроциркуляции, полученные в результате исследования, приведены в табл. 1. Согласно полученным данным на фоне проводимой терапии у пациентов с абдоминальным сепсисом перфузия тканей кровью не отличалась от таковой в контрольной группе, что подтверждалось отсутствием отличий ИМ на протяжении всех суток исследования. Кровоток по микрососудистому руслу расценивался как стабильный, за исключением 3-х и 5-х суток, когда фиксировалась его повышенная изменчивость, о чем свидетельствуют достоверные отличия величины СКО только в указанный отрезок времени. Сохранность микрогемодинамики обеспечивалась усиленным влиянием на микроциркуляторное русло факторов, регулирующих кровоток в тканях, в том числе и за счет активных компонентов управления сосудистым тонусом. Это подтверждалось изменениями значений КВ, которые регистрировались достоверно повышенными с 1-х суток исследования и сохранялись на одном уровне до 3-х суток. На 5-е сутки величина данного показателя фиксировалась в пределах значений контрольной группы, что совпадало с повышением изменчивости кровотока по микрососудистому руслу. С 7-х по 9-е сутки величина КВ вновь достоверно увеличивалась с последующим снижением до нормальных значений к 11-м суткам. То есть в периоды 1–3-и и 7–9-е сутки сохранение снабжения тканей кровью обеспечивалось повышенным вкладом в регуляцию сосудистого тонуса компонентов, модулирующих микрокровооток, а на 5-е сутки активность регулирующих факторов уменьшалась.

При проведении второго этапа исследования — анализа данных ЛДФ-грамм, полученных с помощью вейвлет-преобразования, регистрировались изменения показателей, определяющих вклад отдельных механизмов регуляции в модуляцию микрокровоотока, что позволяло предположить следующее. Сохранение перфузии тканей у пациентов с абдоминальным сепсисом происходило за счет повышенной нагрузки на активные звенья, регулирующие сосудистый тонус, при этом в 1-е сутки ведущая роль в сохранении микрокровоотока принадлежала именно локальным модуляторам микроциркуляции, в том числе миоцитам артериол и прекапиллярным сфинктерам. Об этом свидетельствует достоверное, в сравнении с контрольной группой, повышение значений НТ и МТ, начиная с 1-х и сохраняющееся на протяжении 9-ти суток исследования. К 11-м суткам происходило выравнивание регулирующих влияний со стороны активных компонентов управления сосудистым тонусом (эндотелиальных, миогенных, нейрогенных), так как значения НТ и МТ снижались до нормальных величин. На 1-е сутки в микрососудистом русле происходило шунтирование крови, так как ПШ определялся достоверно повышенным в этот период, в дальнейшем значение данного показателя снижалось до контрольных значений. Рассматривая ИЭМ, мы получили следующую картину — достоверное увеличение среднего значения регистриро-

Сравнение разницы средних величин показателей микроциркуляции между пациентами с благополучным и неблагоприятным исходом с абдоминальным сепсисом

Таблица 2

Показатель	Значения показателей на этапах исследования, сутки										
	1-е		3-и		5-е		7-е		9-е		11-е
	благопри- ятный исход (n=14)	неблаго- приятный исход (n=10)	благопри- ятный исход (n=14)	неблаго- приятный исход (n=10)	благопри- ятный исход (n=14)	неблаго- приятный исход (n=9)	благопри- ятный исход (n=14)	неблаго- приятный исход (n=6)	благопри- ятный исход (n=14)	неблаго- приятный исход (n=4)	благопри- ятный исход (n=14)
ИМ, перф. ед.	4,24±0,38	4,02±0,41	4,61±0,46	4,79±0,69	4,62±0,45	4,08±0,76	3,04±0,8	3,46±1,75	3,05±0,22	3,79±0,52	2,47±0,7
СКО, перф. ед.	1,28±0,12	1,24±0,13	1,46±0,20	1,36±0,18	1,45±0,18	1,17±0,25	1,03±0,28	0,94±0,15	1,09±0,16	0,98±0,12	0,63±0,27
КВ, %	38,19±4,23	43,95±5,52	38,72±5,18	41,26±4,74	38,71±5,15	26,51±4,06*	47,04±9,96	34,72±8,13*	80,28±8,17	32,43±5,78*	24,51±4,41
ИЭМ	1,55±0,08	1,56±0,08	1,43±0,07	1,52±0,09	1,65±0,15	1,53±0,10	1,52±0,12	1,34±0,11	1,64±0,27	1,39±0,12	1,26±0,41
НТ, мм рт. ст./перф. ед.	2,02±0,11	1,98±0,13	2,27±0,16	2,26±0,14	2,66±0,76	2,24±0,32	2,69±0,49	1,82±0,36	1,72±0,2	2,11±0,11	1,73±0,17
МТ, мм рт. ст./перф. ед.	2,67±0,12	2,15±0,2*	2,72±0,39	2,42±0,18*	2,55±0,48	2,47±0,33	2,51±0,26	1,81±0,38*	2,27±0,16	2,2±0,16	1,91±0,08
ПШ	1,17±0,08	1,12±0,08	1,21±0,09	1,09±0,06*	1,20±0,01	1,16±0,01*	1,25±0,02	1,05±0,03*	1,42±0,21	1,08±0,1*	1,12±0,16

Примечание. * — статистически достоверность сравнения разницы средних величин между умершими и выжившими по суткам ($p < 0,05$).

валось на 1-е и 5-е сутки исследования, то есть в эти периоды пассивные факторы модуляции тканевого кровотока (связанные с дыханием и сердечной деятельностью) уменьшали свое действие, так как активная составляющая регуляции сосудистого тонуса не изменялась.

На третьем этапе нашего исследования нами был проведен анализ состояния микрокровотока в группе пациентов с абдоминальным сепсисом с учетом исхода (благоприятный и неблагоприятный), результаты сравнения средних величин показателей микроциркуляции приведены в табл. 2.

Отличий в состоянии микрокровотока и его изменчивости во времени в обеих группах не наблюдалось (ИМ и СКО достоверно не различались), что согласуется с литературными данными [14]. Начиная с 5-х суток исследования, в группе с неблагоприятным исходом регистрировалось ухудшение регуляции микрокровотока, которое сохранялось на протяжении оставшегося периода исследования, о чем свидетельствует снижение КВ в указанный отрезок времени. Анализ данных, полученных путем вейвлет-преобразования, показал, что в группе с неблагоприятным исходом фиксировалось снижение миогенной регуляции сосудистого тонуса при сохранной нейрогенной, о чем свидетельствовала величина МТ, которая регистрировалась достоверно ниже в сравнении с группой выживших, при этом в показателях НТ отличий не выявлялось. ПШ в группе с благоприятным исходом определялся достоверно повышенным с 3-х по 9-е сутки, что говорит о более выраженном спазме шунтов [8] и подтверждает ухудшение миогенной регуляции тонуса микрососудов в группе с неблагоприятным исходом. «Закрытие шунтов» не говорит об улучшении обменных процессов в тканях, а наоборот, может свидетельствовать в пользу повышенной капиллярной проницаемости, когда происходит «утечка» и накопление жидкости в интерстиции [1–3], что, в свою очередь, приводит к ухудшению микрогемодинамики. Рассматривая показатели красной крови в обеих группах на фоне интенсивной терапии, мы обнаружили достоверное отличие лишь по уровню гематокрита: в группе с благоприятным исходом в целом он составил $30,44 \pm 1,26\%$, а в группе с не-

благоприятным исходом — $28,4 \pm 0,92\%$ ($p < 0,01$). В отношении кислотно-основного состояния отличия фиксировались в отношении рН вены: $7,33 \pm 0,01$ — у неблагоприятного и $7,39 \pm 0,01$ у благоприятного исхода, ВЕ — $3,4 \pm 0,48$ ммоль/л и $1,16 \pm 1,01$ ммоль/л и HCO_3 — $22,15 \pm 0,47$ ммоль/л и $27,60 \pm 1,11$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$). То есть венозная кровь в группе пациентов с неблагоприятным исходом была более кислая и менее вязкая, что позволяет предположить возможное «стазирование» крови в микрососудах и свидетельствует о нарушениях процессов транскапиллярного обмена с истощением буферных систем. В результате исследования создалось впечатление, что в условиях патологии приближение величины какого-либо одного показателя микроциркуляции к значениям такового в контрольной группе не стоит расценивать как улучшение процессов, протекающих на уровне микрососудов, необходим комплексный подход к оценке состояния тканевой перфузии. В отношении ИЭМ достоверных отличий получено не было. Такая картина позволяет предположить, что при неблагоприятном исходе у пациентов с абдоминальным сепсисом имело место уменьшение влияния на микрокровоток как активных, так и пассивных факторов регуляции сосудистого тонуса, возможно и за счет истощения ресурсов их обеспечения.

Заключение

Сохранность перфузии тканей кровью у пациентов с абдоминальным сепсисом обеспечивается увеличением вклада в регуляцию сосудистого тонуса активных факторов управления микрокровотоком. При благоприятном исходе наблюдается ухудшение регуляции состояния микроциркуляторного русла, в первую очередь, за счет активных модуляций кожного кровотока, обусловленных в большей степени локальным (миогенным) механизмом, в том числе и за счет возможного истощения ресурсов его обеспечения, что свидетельствует о нарушениях процессов транскапиллярного обмена. Методика ЛДФ позволяет определять состояние тканевой перфузии и дает возможность сделать заключение о превалирующей регуляции тонуса микрососудов.

Литература

1. Мороз В.В., Григорьев Е. В., Чурляев Ю. А. Абдоминальный сепсис. М.: 2006. 192.
2. Белобородов В. Б. Сепсис. М.: 2000.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. Савельев В. С., Тельфанд Б. Р. (ред.). 2-е изд., доп. и пер. М.: Медицинское информационное агентство; 2010. 352.
4. Ruiz C., Hernandez G., Ince C. Diagnosis and treatment of the septic microcirculation. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Vincent J. L. (ed.). 2010. 16–27.
5. Джонсон П. Периферическое кровообращение. М.: Медицина; 1982.
6. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М.: Медицина; 1975. 456.
7. Чурляев Ю. А., Вершин М. Ю., Данцигер Д. Г. и соавт. Нарушения микроциркуляции, внутричерепного и церебрального перфузионного давлений при тяжелой черепно-мозговой травме. Общая реаниматология 2008; IV (5): 5–9.
8. Крутаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина; 2005. 254.
9. Козлов В. И., Корси Л. В., Соколов В. Г. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов, идущих в системе микроциркуляции. Физиология человека 1998, 24 (6): 125–135.
10. Чуян Е. Н., Ананченко М. Н. Индивидуально-типологический подход к исследованию процессов микроциркуляции крови. Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского, серия «Биология, химия» 2009; 22 (3): 159–173.
11. Чуян Е. Н., Ананченко М. Н., Трибрат Н. С. Современные биофизические методы исследования процессов микроциркуляции. Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского, серия «Биология, химия» 2009; 22 (1): 99–112.
12. Churlyayev Y. A., Verein M. Y., Vartanian A. R. et al. Central hemodynamics and microcirculation in miners related with the underground work experience. Novinky v anesteziologii a intenzivnej medicíne 2010 / 17. kongres slovenských anesteziológov s medzinárodnou účasťou. 19–21. máj 2010, Piešťany, 2010. 170–172.
13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медицина; 2002. 312.
14. Payen D., Luengo C., Heyer L. et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? Crit. Care 2009; 13 (Suppl 5): S6.

Поступила 10.02.11