

УДК 616.94-092:[612.13+612.127]-053.2-07:543.272.32

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ДИСТРЕСУ ПРИ СЕПСИСІ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Георгіянець М.А., Корсунов В.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Резюме. У статті наведено аналіз публікацій та узагальнено дані щодо сучасного стану проблеми розладів мікроциркуляції при сепсисі. Проаналізовано перспективні можливості лікування мікроциркуляторних розладів та запропоновано напрями їх втілення у клінічних умовах. Визначено позитивну роль донаторів оксиду азоту та гіпертонічних розчинів як можливих засобів відновлення мікроциркуляції при сепсисі.

Ключові слова: сепсис, мікроциркуляторний дистрес, інтенсивна терапія.

Одним з важливих напрямків патогенезу септичних станів є розлади мікроциркуляції та перфузії (мікроциркуляторний дистрес), адже їх збереження, попри інтенсивну терапію (ІТ) вважається одним з провідних чинників розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН) та несприятливих виходів при сепсисі (С) [1]. Морфологічним субстратом мікроциркуляторного дистресу є взаємодія між судинним ендотелієм та активованими нейтрофілами, яка відбувається у межах розвитку системної запальної відповіді. При С патологічні зміни стосуються всіх компонентів мікроциркуляторного русла. У артеріолах розвивається вазодилатація та знижується їх чутливість до вазопресорів, у капілярах спостерігається розвиток ендотеліальної дисфункції та мікротромбоутворення; у венулах – адгезія та агрегація активованих імунокомпетентних клітин [2]. Що ж саме відбувається з тканинною оксигенацією за таких змін мікроциркуляторного русла? На теперішній час описано п'ять типів тканинного кровоплину при критичних станах [3]. Кровоплин при С характеризується гетерогенністю, тобто окремі капіляри не перфузуються або майже не перфузуються – «stop flow», у них не відбувається газообмін, тобто виникає локальна ішемія. Натомість інші отримують ту частку кровопостачання, яка не потрапила у капіляри із припиненим кровоплином. Але у цих капілярах екстракція кисню не зростає, адже у тканинах поруч із ними гіпоксії/ішемії немає. Отже, утворюється шунт, за умов якого сатурація змішаної венозної крові залишається нормальною або навіть зростає! Відповідно, гіпоксія залишається не розпізнаною і викликає непередбачуване нами ушкодження органів та розвиток СПОН. Ще гірша ситуація відбувається у разі сполучення гетерогенності кровоплину та зниження загального об'єму кровоплину (низький серцевий викид), адже тяжкість гіпоксії подвоюється [4]. Важливо відзначити, що, на відміну від несептичних критичних станів, гетерогенність кровоплину при С виникає незалежно від показників серцевого викиду та артеріального тиску (АТ). De Backer et al., 2002, показали, що у хворих з тяжким сепсисом (ТС) кількість мікросудин, що перфузуються, достовірно нижча порівняно із здоровими волонтерами [5]. Підкреслюється, що навіть при гіпердинамічному С у печінці, слизовій кишківника, діафрагмі, скелетних м'язах виникає гіперперфузія. Експериментальними та клінічними дослідженнями продемонстровано, що уповільнення кровотоку в мікросудинах не усувається після рідинної ресусцитації і викликає порушення споживання кисню [6,7]. У експериментальних моделях С за відсутності глобальних гемодинамічних зрушень та артеріальної гіпотонії виявляється зниження швидкості мікроциркуляторного потоку крові, утворення капілярів із зупиненим кровоплином, зростання гетерогенності кровоплину та зниження щільності капілярів [2]. Отже, саме мікроциркуляторні розлади при С спричиняють розвиток тканинної гіпоксії та СПОН і мають усуватися ІТ [1,2].

Сконцентруємо нашу увагу на розладах регуляції судинного тону, адже вони, на відміну від морфологічних змін (мікротромбоутворення, адгезія, набряк ендотелію, виток), можуть швидше усуватися засобами ІТ. Як відомо, у регуляції судинного тону бере участь значна кількість медіаторів – вазоконстрикторів та вазодилататорів [8]. Основним вазодилататором вважається оксид азоту (NO), продукція якого при С стимулюється ліпополісахаридом та прозапальними цитокінами. NO утворюється з L-аргініну під впливом ізоформ ферменту NO-синтази або нітратредуктазними системами [9]. Вплив NO реалізується через активацію розчинної гуанілатциклази у ендотелії, зростання вмісту цГМФ, який викликає релаксацію гладком'язових клітин судин та, як наслідок – гіпотонію і збільшення капілярного витоку. Таким чином, при С надлишок NO може зменшувати системний та легеневий судинний опір, що, у свою чергу, знижує системний і легеневий кров'яний тиск. Його надлишком також пояснюють розвиток міокардальної дисфункції і збільшення споживання кисню [9,10]. Отже, тривалий час надлишок NO

вважали головним чинником септичної гіпотонії та намагалися його усунути. Проте вазодилатація та її наслідки при С імовірно відбуваються не лише завдяки NO, а через гіпоксію та активацію калієвих каналів, лактат-ацидоз, дефіцит вазопресину [10]. У той самий час багатьма дослідниками підкреслюються і позитивні властивості NO: антирадикальна дія, ендотеліопротективний ефект, здатність покращувати коронарний кровоплин, скоротливість та релаксацію міокарда, попередження інтестинальної ішемії [11]. Низкою експериментальних досліджень було показано, що NO пригнічує експресію L-селектину нейтрофілів та зменшує їх ролінг. За рахунок цього відбувається обмеження міграції нейтрофілів, отже гальмується розвиток головного патофізіологічного механізму формування СПОН [12]. Також було продемонстровано, що введення неселективних інгібіторів NO при експериментальному С викликало багаторазове зростання кількості гломерулярних тромбозів та зниження кліренсу креатиніну. Натомість призначення L-аргініну зменшувало ці несприятливі впливи інгібіторів NO [13]. Було показано, що введення неселективних інгібіторів NO при експериментальному СШ викликало суттєву редукцію коронарного кровоплину [14]. Органопротективний ефект NO, який реалізується завдяки покращенню мікроциркуляції, і було продемонстровано при експериментальному набряку мозку та панкреатиті [15-16].

Отже, постає питання, чи є гіперпродукція NO при септичних станах позитивним явищем, чи навпаки – негативним? Розумна відповідь на контроверсійну дискусію щодо ролі NO так само полягає в аналізі останніх публікацій щодо метаболізму NO та його попередника L-аргініну при сепсисі. Необхідно зазначити, що, попри гіперпродукцію NO, при септичних станах у новонароджених та дітей одночасно відбувається гіперпродукція ендотеліну I [17-19]. Експериментальним дослідженням продемонстрований дефіцит L-аргініну та відносно нижчий темп ниркової екскреції NO-2/NO-3 який запропоновано вважати головним чинником збільшення рівня NO при СШ у дорослих [20]. Рядом робіт показано, що при сепсисі збільшується сироватковий вміст асиметричного диметиларгініну – фізіологічного антагоніста L-аргініну та зменшується вміст L-цитруліну – попередника L-аргініну [21,22]. З урахуванням отриманих даних в останні роки сформульовано альтернативну концепцію щодо ролі L-аргініну та NO при СШ. Вона полягає у тому, що гіперпродукція NO при активації II шляху за допомогою індукцйбельної NO-синтази має компенсаторний характер. Ця гіперпродукція виникає внаслідок пригнічення утворення NO конститутивною NO-синтазою III типу, яка забезпечує NO у кількості, необхідній для підтримання адекватної органної перфузії. Зроблено припущення, що за допомогою гіперпродукції NO організм намагається покращити органну перфузію, яка первинно постраждала через СШ [23-25]. Ще більш виразними ці зрушення мають бути у дітей, у яких, на відміну від дорослих, найбільш розповсюдженим є гіподинамічний варіант СШ, що характеризується тяжкими мікроциркуляторними розладами та тривалий час сполучається із нормальним АТ [26]. Низкою нещодавніх робіт було продемонстровано дефіцит L-аргініну при ранньому респіраторному дистрес-синдромі у дітей та септичних станах у дорослих. Вміст L-аргініну у плазмі хворих на СШ становив 31,0 мкмоль/л (ДІ 23,7-40,4), хворих на С без шоку – 38,1 мкмоль/л (ДІ 29,4-51,7), у здорових – 81,8 мкмоль/л (ДІ 68,9-91,3) ($p < 0,001$). Більше того, рівень L-аргініну тісно корелював з індексом периферичної артеріальної тонометрії, яка відображає стан мікроциркуляції [22, 27, 28]. Декілька досліджень показало, що поєднання інфузії L-аргініну з вазопресорами майже відновлювало дошоковий рівень мікроциркуляторного току еритроцитів, у той час як застосування інфузії, аргініну, вазопресину та норадреналіну окремо було нездатним вплинути на мікроциркуляцію при експериментальному сепсисі [29-31].

Нарешті, відповідь на питання щодо ролі NO при сепсисі міститься у результатах цілої низки досліджень з використанням інгібіторів NO-синтаз (L-NMMA, NNLA, метиленовий синій) з метою запобігання несприятливим впливам NO. Попри здатність інгібіторів NO-синтаз збільшувати АТ та зменшувати дози симпатоміметиків, всі вони сприяли поглибленню мікроциркуляторних розладів, серцево-судинної дисфункції та погіршенню виходів як при експериментальному С, так і у передчасно припиненому клінічному випробуванні [29, 6].

Отже, в огляді «Resuscitation the Microcirculation in Sepsis: The Central Role of Nitric Oxide, Emerging Concepts for Novel Therapies and Challenges for Clinical Trials», який було опубліковано в 2008 р., робиться наступний висновок щодо ролі NO: «Ми сфокусували цей огляд на ключовій ролі та життєвій важливості молекули NO у підтриманні мікроциркуляторного гомеостазу та наочності, принаймні якщо мікроциркуляція ушкоджена, як при сепсисі. Ми також представляємо наукову обґрунтованість клінічних випробувань використання екзогенного NO для лікування мікроциркуляторної дисфункції та збільшення мікроциркуляторного кровоплину при лікуванні раннього сепсису». Також було запропоновано удосконалити протокол ціль-орієнтованої терапії Rivers додатковим кроком «відновлення» мікроциркуляції, який здійснюється після досягнення цільових показників гемодинаміки та центральної венозної сатурації [2]. Для

досягнення цієї мети використовуються як іноділятори (добутамін, допексамін, амринон, мілринон, левосимендан), відомі засоби з групи нітратів (ізокет, нітрогліцерин, нітропрусид натрію), так і L-аргінін, який застосовується як компонент штучного ентерального живлення та інфузійного розчину [11, 29–34]. Останніми роками продемонстровано гемодинамічну толерантність до інфузії L-аргініну дозою 3,6 та 12 г протягом 30 хвилин у хворих із середньотяжкою тропічною малярією та дозою 0,6, 1,2 та 1,8 мкмоль/кг/хв у дорослих із СШ [35, 36]. Слід зауважити, що у хворих на СШ було продемонстровано не лише гемодинамічну стабільність, але і достовірне зростання ударного об'єму з 78 ± 3 мл при плазматичному вмісті L-аргініну 49 ± 2 мкмоль/л до 88 ± 4 мл при зростанні плазматичної концентрації до 192 ± 9 мкмоль/л, яку досягали інфузією аргініну у темпі 1,8 мкмоль/кг/хв [37]. В останньому огляді «Nitric Oxide Donors in Sepsis: a Systematic Review of Clinical and in vivo Preclinical Data», який опубліковано у 2008 р., міститься обґрунтований висновок про те, що донатори NO звичайно покращують виходи, а саме: зменшують летальність, легенеvu гіпертензію, оптимізують тканинну/органну перфузію [11].

Стосовно іноділяторів слід зазначити, що їх використання також є перспективним напрямком ІТ у хворих на СШ із низьким серцевим викидом. Відома достатньо обмежена кількість досліджень щодо ефективності використання при СШ інгібіторів фосфодіестерази (амринон, мілринон, еноксимон), які, на жаль, відсутні в Україні, та кальцієвих сенситизаторів (левосимендан), ефективність якого подібна до добутаміну [38–41].

Інший напрямок ІТ мікроциркуляторних розладів полягає у використанні інфузійної терапії, проте, як ми вже зазначали, загальноприйнята інфузія колоїдів або кристалоїдів недостатньо ефективна у досягненні цієї мети. Зовсім по-іншому виглядають можливості гіпертонічних розчинів, або малооб'ємної ресусцитації. Гіпертонічні розчини мають значну кількість різноманітних ефектів, які у сукупності сприяють швидкому відновленню мікроциркуляції. Серед найважливіших ефектів гіпертонічних розчинів слід перерахувати наступні: швидку волемічну дію за рахунок аутотрансфузії, зростання серцевого викиду, безпосередній вплив на гладком'язову мускулатуру судинної стінки, дегідратацію ендотелію та ендокарда, імуномодуляцію із пригніченням експресії молекул адгезії (L-селектину) на поверхні ендотелію та нейтрофілів, антирадикальну дію [42–44]. Саме тому опублікована певна кількість експериментальних та клінічних досліджень щодо використання гіпертонічних розчинів для лікування СШ. У переважній їх більшості демонструється не лише більша гемодинамічна ефективність гіпертонічних розчинів порівняно з ізотонічними, але й суттєве покращення мікроциркуляції [45–49]. Окремим, але дуже цікавим дослідженням було показано збільшення ефективності гіпертонічного розчину хлориду натрію при застосуванні його в комбінації з пентоксифіліном [50]. Тож останніми роками у світовій літературі опубліковано декілька оглядів щодо застосування гіпертонічних розчинів при септичних станах, у яких констатується великий потенціал цих препаратів, але й обмежений клінічний досвід [51–53]. Хотілось би зазначити, що, на особисту думку авторів, гіпертонічні розчини можуть бути тим «соломоновим рішенням», яке дозволяє розв'язати дві відомі дискусії – колоїдно-кристалоїдну дилему та ліберальну/рестриктивну тактику інфузійної терапії. Адже невелика за об'ємом інфузія (рестриктивна стратегія) забезпечує значне покращення гемодинаміки (ліберальна стратегія) та органопротективний ефект (рестриктивна стратегія), а надзвичайна ефективність запобігає використанню великих об'ємів колоїдів і збільшує потенціал кристалоїдів. Також важливо підкреслити, що ці засоби мають «терапевтичне вікно», тобто найбільш ефективні у якості стартової ІТ у найменший термін від початку розвитку СШ, а тривалість їх дії збільшується при одночасному використанні невеликих обсягів колоїдів.

Серед вітчизняних гіпертонічних розчинів добре відомі препарати, які містять сорбітол. Вони добре зарекомендували себе у клінічній практиці з 1998 року. Доцільно нагадати, що вони гіперосмолярні не лише за рахунок сорбітолу, але й за рахунок хлориду та лактату натрію, яких у сукупності мають 278 ммоль/л. Згідно з власним досвідом авторів та низки вітчизняних досліджень чим властиві значні гемодинамічні ефекти та здатність швидко покращувати мікроциркуляцію при шоку.

На наш погляд, зважаючи на збереження високої летальності при С, було б доцільно скерувати зусилля на дослідження цього напрямку інтенсивної терапії, науково обґрунтувати та розробити комплекси заходів щодо покращення мікроциркуляції при С з урахуванням стану центральної гемодинаміки, кисневого транспорту, типу септичного стану (С, ТС, СШ). Цей актуальний напрямок наукової роботи є дуже перспективним ще й тому, що в Україні доступні як необхідні лікарські засоби (інфузійний розчин L-аргініну, гіперосмолярні плазмозамінювачі, окремі іноділятори), так і відповідні сучасні методи контролю перфузії (біліяінфрачервона оксиметрія, лазерна доплерівська флоуметрія). Отже, час скористатися нагодою і розвивати вітчизняну інтенсивну терапію на світовому рівні.

Список літератури знаходиться у редакції.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ДИСТРЕССА ПРИ СЕПСИСЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Георгиянц М.А., Корсунув В.А.

Резюме. В статье представлен анализ публикаций и обобщены данные, касающиеся современного состояния проблемы микроциркуляторных нарушений при сепсисе. Проанализированы перспективные возможности лечения микроциркуляторных расстройств и предложены пути их внедрения в клиническую практику. Определена положительная роль донаторов оксида азота и гипертонических растворов в качестве возможных средств для восстановления микроциркуляции при сепсисе.

Ключевые слова: сепсис, микроциркуляторный дистресс, интенсивная терапия.

ADVANCES DATA ABOUT MICROCIRCULATORY DISTRESS IN SEPSIS AND IT INTENSIVE CARE.

GEORGIYANTS M.A., KORSUNOV V.A.

Summary. The scientific publication about microcirculation disorders in sepsis were analyzed in this article. The data about advances treatment of microcirculation disorders is summarize, and approach to decision this problem in clinical environments are proposed. Positive role of nitric oxide donors and hypertonic solutions to improve septic microcirculation disorders are showed.

Key words: sepsis, microcirculatory distress, intensive care.

Адреса для листування:

Георгіянц Маріне Акопівна

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

м. Харків, вул. Героїв Сталінграда, 160