

УДК: 616.94:616.381:616.12 – 008.341/.351 – 079.5 – 083.98

ВПЛИВ ВЕНОЗНОЇ ГІПОКСЕМІЇ НА ПРОЦЕСИ КАПІЛЯРНОГО ВИТІКАННЯ У ХВОРИХ З АБДОМІНАЛЬНИМ СЕПСИСОМ

С.В.Курсов

Харківський національний медичний університет

Резюме. У 88 хворих з абдомінальним сепсисом протягом тижня після операції досліджували сатурацію змішаної венозної крові киснем та об'єми водних секторів організму. Показано, що венозна гіпоксемія асоціювалася із накопиченням надлишкової рідини в інтерстиції. Рідинна ресусцитація всіма сучасними кристалоїдними та колоїдними плазмозамінниками сприяла зменшенню проявів венозної гіпоксемії, проте запобігання механізмам синдрому капілярного витоку найкраще сприяли похідні гідроксиетилкрохмалю, особливо ГЕК 200/0,5.

Ключові слова: абдомінальний сепсис, сатурація венозної крові киснем, синдром капілярного витоку, плазмозамінники, кристалоїди, желатина, гідроксиетилкрохмаль, кореляційний аналіз.

Вступ. Одною з задач **Ранньої цілеспрямованої терапії**, що розроблена **Рухом за виживаність при сепсисі** для лікування пацієнтів із тяжким сепсисом і септичним шоком, є забезпечення, в першу чергу за рахунок проведення рідинної ресусцитації, показника змішаної венозної крові киснем не менш, чим на 65%, або не менш, чим на 70% крові з центральних вен [3, 8]. Венозна гіпоксемія являє собою негативний прогностичний фактор, що свідчить про наявність кисневої заборгованості та сполучається із зростанням кількості ускладнень та відсотка летальності [6]. На сучасному етапі має місце достатня кількість свідочств про те, що гіпоксемія сприяє підвищенню капілярної проникності, внаслідок чого відбувається втрата капілярної рідини до інтерстицію із розвитком дефіциту внутрішньосудинної

циркулюючої рідини разом із гіпергідратацією інтерстицію [7, 10]. Отже, припускається, що венозна гіпоксемія грає певну роль в механізмах синдрому капілярного витоку [9, 13]. Наслідком капілярної втрати рідини є зменшення об'єму циркулюючої крові, погіршення центральної гемодинаміки і мікроциркуляції, формування набряків, утруднення транспорту кисню, та кінець кінцем – виникнення енергодефіциту органів і тканин, що може бути одною з причин утворення дистрофічних ушкоджень та поліорганної дисфункції [10, 13, 14]. Обов'язковим компонентом інтенсивної терапії при значному капілярному витоку виступає адекватна інфузійна терапія [3, 8, 11]. В нашому дослідженні ми намагалися вивчити значення венозної гіпоксемії для формування синдрому капілярного витоку у хворих з абдомінальним сепсисом.

Метою дослідження було вивчення впливу венозної гіпоксемії на формування набряків та вибір заходів ресусцитації (сучасних плазмозамінників) для її швидкого усунення та покращення стану інтерстицію шляхом зменшення його гіпергідратації.

Матеріали і методи. До обстеження включено 88 пацієнта з абдомінальним сепсисом, які мали до операції стартову оцінку тяжкості стану за шкалою Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II) в межах 11-20 балів. З урахуванням відсотка летальності після обробки матеріалу групи були названі групами середнього ризику. Пацієнти в групах отримували різні склади рідинної ресусцитації. Вивчали 4 схеми інфузійної терапії: 1) терапію виключно кристалоїдними розчинами; 2) терапію кристалоїдами у поєднанні з модифікованою желатиною; 3) поєднання кристалоїдів з похідними гідроксиетилкрохмалю (ГЕК) 200/0,5; 4) поєднання кристалоїдів із ГЕК 130/0,4. Хворі в 95% випадків отримували майже однакову антибактеріальну терапію, що включала комбінацію цефалоспоринів 3-4 генерації з фторхінолонами 3-4 генерації та метронидазолом. Дані про пацієнтів містяться в таблиці 1.

Таблиця 1 – Характеристика хворих абдомінальним сепсисом та розподіл їх за групами в залежності від складу інфузійної терапії ($M \pm \sigma$)

Групи хворих за типом інфузійної терапії	Чоловіки / жінки	Вік хворих	Маса хворих	Стартова оцінка за шкалою APACHE-II	Оцінка SIRS	Летальність %
Групи 1 – 4	Оцінка за шкалою APACHE-II в межах 11 – 20 балів					
1. Терапія кристалоїдами n = 16	10/6	54,00± 12,33	73,63± 11,89	13,88±2,92	2,56± 0,051	31,25
2. Терапія кристалоїдами +желатина n = 22	12/10	54,77± 14,38	76,00± 10,72	14,77±2,76	3,05± 0,72	13,64
3. Терапія кристалоїдами + ГЕК 200/0,5 n = 26	11/15	59,50± 13,00	74,00± 8,08	15,19±2,71	3,12± 0,71	11,54
4. Терапія кристалоїдами + ГЕК 130/0,4 n = 24	12/12	59,00± 15,00	74,88± 7,41	15,63±2,87	3,17± 0,76	12,5
Разом n=88	45/43	57,18± 13,79	74,67± 9,29	14,97±2,82	3,01± 0,72	13,64

При проведенні рідинної ресусцитації згідно рекомендаціям Руху за виживаність при сепсисі намагалися в перші 6 годин досягти у хворих рівня центрального венозного тиску в межах 100-150 мм вод. ст, та підтримувати його на цьому рівні не менше 3 діб. Дослідження об'ємів водних просторів та секторів організму хворих проводили двохчастотним імпедансним методом [4]. Використали частоти перемінного струму в 500кГц та 5кГц. Електроди накладали на дистальні відділи кінцівок. При визначенні об'єму внутрішньосудинної рідини використовували послідовні виміри електричного опору зразків крові до та після введення у вену стандартного об'єму фізіологічного розчину натрію хлориду [2]. Враховуючи, що пацієнти, яких включено до дослідження, мали різний вік та конституцію, з метою отримання репрезентативних результатів обов'язково визначили належні значення об'ємів загальної води організму, клітинного та позаклітинного просторів, циркулюючої внутрішньосудинної рідини та інтерстиціального сектору в літрах [1]. Після одержання результатів реальних об'ємів водних

просторів та секторів у літрах, розраховували значення відповідних величин у відсотках від належного. Інакше оцінка подій була б недостатньо об'єктивною. Кількість інтерстиціальної рідини находили шляхом розрахування різниці між об'ємом позаклітинного простору та об'ємом циркулюючої внутрішньосудинної рідини. Використовували таблиці R.H. Moore. Виміри проводилися до операції, а згодом, на 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту та 7-му добу післяопераційного періоду. У пацієнтів завжди намагалися підтримувати кількість загальної рідини організму, що фізіологічно становить 100 % від належного. Це одразу не вдавалося, оскільки дуже швидке усунення всього дефіциту рідини несприятливе для хворих [1]. Проте, з часом досягали 100% належної гідратації організму й підтримували її, користуючись імпедансним моніторингом. Напругу газів в крові та її насичення киснем вивчали негайно після взяття зразків крові з стегнової артерії та кубітальної вени на апараті ABL-550. Нарешті порівнювали показники сатурації венозної крові киснем ($SvO_2\%$) та надлишок рідини в інтерстиціальному секторі у відсотках від належного. Проводили кореляційний аналіз із обчисленням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона між зазначеними показниками [5]. Коефіцієнт Пірсона може приймати значення від -1 до 1 . Чим більшим є його значення за модулем, тим сильнішим є зв'язок. При значеннях r $0,3 - 0,5$ зв'язок між подіями є відносно слабким; при значеннях $0,5 - 0,7$ зв'язок має середню силу. Якщо значення r перевищує $0,7$ зв'язок є сильним, а якщо перевищує $0,9$ – дуже сильним. При низьких значеннях r зв'язок відсутній, або може просто не мати лінійної залежності.

Результати роботи та їх обговорення. Показники насичення киснем змішаної венозної крові та кількість рідини у інтерстиції, що виражено у відсотках від належного, внесено до таблиці 2.

Таблиця 2 – Показники насичення киснем змішаної венозної крові та кількість води в інтерстиції у хворих з абдомінальним сепсисом в залежності від типу рідинної ресусцитації ($M \pm \sigma$)

Показники/ Групи	Час	Терапія кристалоїдами 0 – 3 доба n = 16; 5 доба n =13; 7 доба n=11	Терапія кристалоїдами +желатина 0 – 2 доба n=22; 3 доба n=21; 5 – 7 доба n=20	Терапія кристалоїдами +6% ГЕК 200/0,5 0 – 5 доба n=26; 7 доба n=24	Терапія кристалоїдами +ГЕК 130/0,4 0 – 3 доба n=24; 5 – 7 доба n=21
SvO ₂ %	0	66,06 $\pm$ 2,38	65,95 $\pm$ 4,65	65,38 $\pm$ 4,48	65,04 $\pm$ 2,93
	1	63,38 $\pm$ 4,19	64,59 $\pm$ 4,73	64,92 $\pm$ 3,98	64,71 $\pm$ 2,82
	2	62,88 $\pm$ 5,99	64,55 $\pm$ 5,85	64,81 $\pm$ 5,51	64,67 $\pm$ 4,67
	3	63,06 $\pm$ 6,80	65,48 $\pm$ 5,46	65,81 $\pm$ 5,95	65,54 $\pm$ 4,62
	5	65,69 $\pm$ 7,62	67,40 $\pm$ 5,31	67,04 $\pm$ 6,30	67,43 $\pm$ 3,59
	7	67,91 $\pm$ 2,47	68,45 $\pm$ 5,45	68,42 $\pm$ 4,59	68,10 $\pm$ 3,37
Вода інтерстиці- ального сектору, % від належного	0	75,25 $\pm$ 1,13	76,53 $\pm$ 2,32	76,92 $\pm$ 3,18	75,23 $\pm$ 2,74
	1	92,13 $\pm$ 3,50*	94,15 $\pm$ 5,64	94,65 $\pm$ 4,05*	93,66 $\pm$ 1,92
	2	106,23 $\pm$ 3,80*	102,95 $\pm$ 4,13*	102,44 $\pm$ 8,83*	102,74 $\pm$ 3,47*
	3	109,53 $\pm$ 3,24*	105,71 $\pm$ 2,79*†	103,44 $\pm$ 3,69*†	103,92 $\pm$ 4,21*
	5	107,16 $\pm$ 2,07*	105,28 $\pm$ 2,21*†	103,11 $\pm$ 4,13*†	102,97 $\pm$ 3,33*†
	7	106,27 $\pm$ 2,66*	104,97 $\pm$ 2,71†	102,00 $\pm$ 2,75*†	103,00 $\pm$ 3,31*†

Примітка. В таблиці 2 символом * позначено наявність достовірної відміни із $p < 0,05$ при порівнянні показників водного обміну у хворих, що одержували виключно кристалоїдні розчини, з тими, кому вводилися колоїдні плазмозамінники. Символом † позначено наявність достовірної відміни із $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих, які отримували желатину, із тими, хто отримував похідні гідроксиетилкрохмалю.

Зменшення кількості досліджень у динаміці зумовлено летальністю хворих.

Дані таблиці 2 чітко показують, що склад рідинної ресусцитації не вплинув на тяжкість венозної гіпоксемії, проте кількість рідини в інтерстиції у хворих, що одержували виключно кристалоїдні розчини та їх комбінацію з колоїдами достовірно відрізнялися. Застосування всіх типів колоїдних плазмозамінників сприяло зменшенню накопичення надлишку рідини в інтерстиції. Та при цьому всі похідні ГЕК показали перевагу перед модифікованою желатиною.

Надалі ми, без урахування типу ресусцитації, розрахували, якому рівню $SvO_2\%$ і як відповідав стан гідратації інтерстиціального сектору.

Таблиця 3 – Залежність між рівнями насичення змішаної венозної крові киснем та гіпергідратацією інтерстицію.

Рівень $SvO_2\%$	Кількість інтерстиціальної води у % від належного
50 – 55 %	109,89±4,65 %
56 – 60 %	105,19±7,70 %
61 – 65 %	100,10±5,84 %
66 – 70 %	101,38±4,85 %
71 – 75 %	100,10±3,77 %

Можна чітко побачити, що разом із зростанням показника $SvO_2\%$ кількість зайвої рідини в інтерстиції зменшувалася. Пороговим можна назвати рівень $SvO_2\%$ в 60%. При менш грізному рівні венозної гіпоксемії втрата капілярної рідини до інтерстиціального сектору позаклітинного водного простору зменшувалася. Отже, виконання рекомендацій Руху за виживаність при сепсисі, що пропонують якнайшвидше довести насичення киснем венозної крові до 65 %, в тому числі, сприяють зменшенню капілярного витоку.

В кінці дослідження ми розрахували значення коефіцієнта r лінійної кореляції Пірсона між значеннями $SvO_2\%$ та кількістю інтерстиціальної рідини в усіх групах дослідження та для кожного його етапу. Ці значення представлено в таблиці 4.

Таблиця 4 – Значення коефіцієнта лінійної кореляції між насиченням венозної крові киснем та кількістю інтерстиціальної рідини на етапах дослідження.

Група/Час	0	1	2	3	5	7
n=88	Групи середнього ризику Оцінка за шкалою АРАСНЕ-II в межах 11-20 балів					
1 група	– 0,16	– 0,58	– 0,69	– 0,48	– 0,50	–0,09
2 група	– 0,04	– 0,16	– 0,72	– 0,23	– 0,42	– 0,74
3 група	– 0,03	– 0,47	– 0,48	– 0,72	– 0,84	– 0,74
4 група	0,52	0,46	– 0,32	– 0,40	–0,11	0,08

Кореляційний аналіз показав, що в усіх групах дослідження в процесі лікування пацієнтів був знайдений зв'язок середньої та високої сили між насиченням киснем змішаної венозної крові та проявами синдрому капілярного витоку. В більшості випадків зв'язок носив негативний характер. Тобто: зростання SvO₂% збігалось із зменшенням кількості рідини в інтерстиції. Натомість низькі значення SvO₂% були асоційовані із збільшенням втрати капілярної рідини до інтерстицію та утворенням набряків. Таким чином, ми вважаємо, що ці данні ще раз свідчать про те, що венозна гіпоксемія сприяє механізмам капілярного витоку. Найбільш подовжений вагомий зв'язок спостерігався при застосуванні ГЕК 200/0,5. Тут же визначено найбільші значення коефіцієнта Пірсона за модулем. Враховуючи, що похідні ГЕК 200/0,5 показали ефективність при запобіганні зростання набряку інтерстицію, можна думати про їх здатність втручатися у регуляцію капілярної проникності в умовах системної запальної реакції [11, 12].

Заключення. Результати роботи в сумі з інформацією, що вже було представлено в літературних джерелах, свідчать, що киснева заборгованість, яка асоціюється з венозною гіпоксемією, є одним із факторів, що запускає механізми синдрому капілярного витоку. Отже адекватна корекція

гемодинаміки разом з кисневим забезпеченням являють собою важливі заходи для запобігання втрати капілярної рідини до інтерстицію із виникненням його гіпергідратації в умовах системної запальної реакції. Для ефективної корекції гемодинаміки можуть бути застосовані множинні сучасні плазмозамінники, проте перевагу в протидії механізмам капілярного витоку мають похідні гідроксиетилкрохмалю.

Список літератури

1. Жалко-Титаренко В.Ф. (1989) Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии. – Киев: Здоров'я, 200с.
2. Курсов С.В. (2009) Спосіб визначення об'єму циркулюючої крові. Реєстр галузевих нововведень, №30 -31. – С. 28.
3. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев И.Ф. (2005) Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. – Москва: МЕДпресс-информ, 176с.
4. Мартиросов Э.Г., Никлоаев Д.В., Руднев С.Г. (2006) Технологии и методы определения состава тела человека. – Москва: Наука, 248с.
5. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. (1991) Методы обработки медицинской информации.– Киев: Вища школа, 271с.
6. Рябов Г.А. (1988) Гипоксия критических состояний – Москва: Медицина, 288с.
7. Bellingan G., Wunsch H., Young D. et al. (2004) Is there a difference in mortality between patients admitted to ICU/HDU with acute hypoxaemic respiratory failure from pulmonary and extra-pulmonary causes: A study of 57706 patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 169: A17.
8. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. (2008) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Medicine, 34 (1):17–60.
9. Fishel R.S., Are Ch., Barbul A. (2003) Vessel injury and capillary leak. Critical Care Medicine, 31(8):502 – 511.

10. Johan Groeneveld A.B. (2006) Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI / ARDS. *Intensive Care Medicine*, 32(9):1315 – 1321.
11. Marx G., Schuerholz T., Reinhart K. (2007) Fluid Management in Sepsis: Colloids or Crystalloids? *Intensive Care Medicine*, 33 (11):563 –573.
12. Marx G., Pedder S., Smith I. et al. (2006) Attenuation of capillary leakage by hydroxyethyl starch (130/0.42) in a porcine model of septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(12):3005 – 3010.
13. Mehta D., Malik A.B. (2006) Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiological Reviews*, 86:279 – 367.
- 14.. Sakka S.G., Klein M., Reinhart K. et al. (2002) Prognostic value of extravascular water in critically ill patients. *Chest*, 122(6):2080 – 2086.

Влияние венозной гипоксемии на процессы капиллярной утечки у больных с абдоминальным сепсисом. С.В.Курсов, Харьковский национальный медицинский университет.

Резюме. У 88 пациентов с абдоминальным сепсисом в течение недели после операции исследовали сатурацию смешанной венозной крови кислородом и объемы водных секторов организма. Показано, что венозная гипоксемия ассоциировалась с накоплением избытка жидкости в интерстиции. Жидкостная ресусцитация с помощью всех современных кристаллоидных и коллоидных плазмозаменителей способствовала уменьшению проявлений венозной гипоксемии, но противодействию механизмам синдрома капиллярной утечки наилучшим образом способствовали производные гидроксиэтилкрахмала, особенно ГЭК 200/0,5.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, сатурация венозной крови кислородом, синдром капиллярной утечки, плазмозаменители, кристаллоиды, желатина, гидроксиэтилкрахмал, корреляционный анализ.

The influence of venous hypoxemia on the capillary leak processes with the patients with abdominal sepsis. S.V.Kursov, Kharkiv national medical university.

Summary. 88 patients with abdominal sepsis were examined during the week after the operation for the mixed venous blood saturation with oxygen and for the volumes of the body fluid areas. Venous hypoxemia was shown to associate with the deposition of fluid excess in the intersticium. Liquid resuscitation by means of all up-to-date crystalloid and colloid plasma substitutes contributed to the decrease of venous hypoxemia development, though hydroxiethylstarch derivatives, especially HES 200/0.5, were the best to resist the mechanisms of capillary leak syndrome.

Key words: abdominal sepsis, venous blood saturation with oxygen, capillary leak syndrome, plasma substitutes, crystalloids, gelatine, hydroxiethylstarch, correlation analysis.