

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

С.В.Курсов
Харківський національний медичний університет

ВЕНОЗНА ГІПОКСЕМІЯ ТА СИНДРОМ КАПІЛЯРНОГО ВИТОКУ У ХВОРИХ З АБДОМІНАЛЬНИМ СЕПСИСОМ ВИСОКОГО РИЗИКУ ЛЕТАЛЬНОСТІ

У 64 хворих з абдомінальним сепсисом, які мали високі стартові оцінки тяжкості стану за шкалою Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II, 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. Ступінь тяжкості венозної гіпоксемії чітко відповідав тяжкості набрякового синдрому. Кореляційний аналіз показав дуже міцний ступінь зворотного зв'язку між насиченням венозної крові киснем та тяжкістю проявів синдрому капілярного витоку. При проведенні рідинної ресусцитації за допомогою різних груп сучасних плазмозамінників виявлено, що найкращий ефект для обмеження капілярного витоку надавали похідні гідроксietилкрохмалю.

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

Робота виконана в рамках НДР за темою «Інтенсивна терапія синдрому поліорганної дисфункції у хворих із сепсисом», № держ-реєстрації 0112U002383.

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 [4, 15]. Венозна гіпоксемія являє собою негативний прогностичний фактор, що свідчить про наявність кисневої заборгованості та сполучається із зростанням кількості ускладнень та відсотка летальності [7]. 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 [1, 10, 11]. 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 [11, 13, 14]. Обов'язковим компонентом інтенсивної терапії при значному капілярному витоку виступає адекватна інфузійна терапія [1, 3, 12]. В нашому дослідженні ми намагалися вивчити значення венозної гіпоксемії для формування синдрому капілярного витоку у хворих з абдомінальним сепсисом.

Метою роботи 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.

Матеріал і методи дослідження. До обстеження включено 64 пацієнта з абдомінальним сепсисом, які мали до операції стартову оцінку тяжкості стану за шкалою Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II (APACHE-II) вищу за 20 балів. З урахуванням відсотка летальності після обробки матеріалу групи були названі групами високого 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 гідроксietилкрохмалю (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 метронідазолом. 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±σ)

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 вище за 20 балів					
1.Терапія кристалоїдами n = 8	3/5	77,13±9,99	76,38±9,91	24,88±4,67	2,75±0,046	62,5
2.Терапія кристалоїдами +4%желатина, n = 17	9/8	73,76±7,73	70,71±9,75	24,06±3,70	2,76±0,44	29,41
3.Терапія кристалоїдами+ 6% ГЕК 200/0,5, n = 25	11/14	70,72±12,09	71,44±11,61	23,40±3,08	3,12±0,60	20
4.Терапія кристалоїдами + 6% ГЕК 130/0,4, n = 14	8/6	72,29±9,79	75,14±7,29	24,00±3,23	3,21±0,43	21,43

При проведенні рідинної ресусцітації 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 [5]. 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 [3]. 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 [2]. 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 розрахунку 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 [2]. 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 (Radiometer). Нарешті порівнювали показники сатурації венозної крові киснем (SvO₂%) та надлишок рідини в інтерстиціальному секторі у відсотках від належного. Проводили кореляційний аналіз із обчисленням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона між зазначеними показниками. 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 [6].

Результати дослідження 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 ресусцітації (M±σ)

Показники/ Групи	Час	Терапія кристалоїдами 0 – 3 доба n = 8; 5 доба n = 5; 7 доба n = 4	Терапія кристалоїдами + 4% желатина 0 – 2 доба n = 17; 3 доба n = 16; 5 – 7 доба n = 12	Терапія кристалоїда- ми+6% ГЕК 200/0,5 0 – 3 доба n = 25; 5 доба n = 23; 7 доба n = 21	Терапія кристалоїда-ми +6% ГЕК 130/0,4 0 – 5 доба n = 14; 7 доба n = 13
Насичення киснем змішаної венозної крові (SvO ₂ %), %	0	52,13±5,94	57,12±7,75	56,12±7,84	55,79±6,00
	1	47,50±3,59*	50,65±7,18†	57,20±6,99*†	56,86±5,97*
	2	48,38±4,60*	53,35±7,99†	59,68±7,23*†	58,64±5,87*†
	3	51,75±6,34*	58,06±9,26	61,76±7,27*	60,79±6,53*
	5	56,40±7,64*	62,92±3,60	65,05±5,32*	63,07±6,15
	7	61,0±8,68*	65,42±2,39	66,90±3,55*	65,08±5,38
Вода інтерстиці- ального сектору в % від належного	0	74,05±1,36	75,01±1,57	74,98±1,47	74,70±1,36
	1	95,98±3,96	94,21±5,15	93,45±4,23	93,00±3,18
	2	107,51±5,64*	104,17±6,96	102,53±5,68*	102,34±4,43*
	3	114,90±5,85*	110,17±8,14†	105,53±5,64*†	106,33±3,84*
	5	112,26±5,47*	106,66±4,84†	103,23±4,40*†	105,51±4,53*
	7	112,00±9,10*	104,85±2,48*†	102,33±3,23*†	104,13±4,92*

Примітка. В таблиці 2 символом * позначено наявність достовірної відміни із p<0,05 при порівнянні сатурації венозної крові киснем та 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 гідроксietилкхрохмалу. Зменшення кількості досліджень у динаміці зумовлено летальністю хворих.

З таблиці 2 видно, що пацієнти, що отримували ГЕК 200/0,5 протягом всього тижня після операції мали вище насичення венозної крові киснем, на відміну від хворих, кому вводили виключно кристалоїди. При застосуванні ГЕК 130/0,4 перевага в 4-ій групі над першою мала місце тільки 3 доби після операції. Використання модифікованої желатини таких переваг не показало зовсім. Показники SvO₂% у хворих 1-ої та 2-ої групи достовірно не відрізнялися. Натомість, в тих, хто одержував ГЕК, а не желатину, були констатовані достовірно вищі значення SvO₂% на 1-шу добу після операції (для ГЕК 200/0,5 та для ГЕК 130/0,4) та й на 2-гу добу, коли використовувався ГЕК 200/0,5. Таким чином застосування для рідинної ресусцітації похідних ГЕК сприяло у хворих з абдомінальним сепсисом високого ризику летальності встановлення більш безпечного рівня напруги кисню в венозній крові.

Надлишок інтерстиціальної рідини, що є віддзеркаленням прояв синдрому капілярного витоку з'являється в усіх групах на 2-гу добу після операції, набирає максимуму на 3-тю добу після операції, а потім повільно регресує.

Проте і до кінця дослідження всі хворі мали в інтерстиції зайву воду. Желатина показала перевагу над кристалоїдними розчинами тільки на 7-му добу. Перевага ж похідних ГЕК над застосуванням виключно кристалоїдних розчинів достовірно проявлялася з 2-ої доби після хірургічного втручання. На 3-тю, 5-ту та 7-му добу в тих, кому вводили ГЕК 200/0,5 стан інтерстиціального сектору був достовірно кращим за тих, кому вводилася желатина. Отже, для запобігання прогресування синдрому капілярного витоку найкращий ефект показали похідні ГЕК 200/0,5. В цих хворих констатовано й найменша гіпергідратація інтерстицію в кінці тижня дослідження. Надалі ми, без урахування типу ресусцитації, розраховали, якому рівню SvO₂% і як відповідав стан гідратації інтерстиціального сектору. Стартові дані (до початку інфузії) не враховувалися. Зазначені показники, відповідно рівню сатурації венозної крові киснем ми внесли до таблиці 3.

Таблиця 3

Залежність між рівнями насичення змішаної венозної крові киснем та гіпергідратацією інтерстицію

Рівень SvO ₂ %	Кількість інтерстиціальної води у % від належного
40 – 45 %	106,72±11,32 %
46 – 50 %	105,96±9,23 %
51 – 55 %	103,65±9,62 %
56 – 60 %	103,73±8,43 %
61 – 65 %	101,64±6,27 %
66 – 70 %	101,11±2,37%

Можна чітко побачити, що разом із зростанням показника SvO₂% кількість зайвої рідини в інтерстиції зменшувалася. Пороговим можна назвати рівень SvO₂% в 60-65%. При менш грізному рівні венозної гіпоксемії (більших значеннях SvO₂%) втрата капілярної рідини до інтерстиціального сектору позаклітинного водного простору зменшувалася.

Таким чином, дане дослідження підтверджує факт, що зниження напруги кисню в венозній крові, а разом і насичення її киснем беруть участь у механізмах синдрому капілярного витоку, сприяють формуванню інтерстицію й утворенню набряків. Отже, виконання рекомендацій Руху за виживаність при сепсисі, що пропонують якнайшвидше довести насичення киснем венозної крові до 65 %, в тому числі, спрямовано на зменшення капілярного витоку.

В кінці дослідження ми розраховали значення коефіцієнта *r* лінійної кореляції Пірсона між значеннями SvO₂% 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 Пірсона між насиченням венозної крові киснем та кількістю інтерстиціальної рідини

Група/Час	0	1	2	3	5	7
n=64	Групи високого ризику Оцінка за шкалою APACHE-II вище за 20 балів					
1 група	-0,15	-0,81	-0,81	-0,75	-0,90	-0,96
2 група	-0,03	-0,44	-0,42	-0,81	-0,80	-0,74
3 група	-0,17	-0,49	-0,83	-0,91	-0,96	-0,89
4 група	-0,15	-0,10	-0,61	-0,94	-0,97	-0,93
Разом	-0,07	-0,46	-0,67	-0,88	-0,93	-0,91

Кореляційний аналіз показав, що в усіх групах дослідження в процесі лікування пацієнтів був знайдений зв'язок високої та дуже високої сили між насиченням киснем змішаної венозної крові та проявами синдрому капілярного витоку.

Цей зв'язок завжди 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 дані ще раз свідчать про те, що венозна гіпоксемія сприяє механізмам капілярного витоку. Найбільш подовжений вагомий зв'язок спостерігався при застосуванні виключно кристалоїдів та поєднанні їх з похідними ГЕК. Тут же визначено найбільші значення коефіцієнта Пірсона за модулем.

Враховуючи, що похідні ГЕК 200/0,5 показали найкращу ефективність при запобіганні зростання набряку інтерстицію, можна думати про їх здатність втручатися у регуляцію капілярної проникності в умовах системної запальної реакції [8, 12].

Висновок

Результати роботи 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 гідроксиетилкрахмалу. Особливо доцільно використання похідних ГЕК, коли хворі мають високі оцінки за шкалою APACHE-II, що збігається із високим ризиком летальності.

Перспективи подальших розробок в даному напрямі. Вивчення можливостей сучасних антигіпоксантів для запобігання прогресування синдрому капілярного витоку.

Література

- 1.Беляев А.В. Синдром капиллярной утечки /А.В.Беляев // Мистецтво лікування. – 2005. – №24. – С.92 – 101.
- 2.Жалко-Титаренко В.Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии / В.Ф.Жалко-Титаренко – Киев: Здоров'я, 1989. –200с.
- 3.Курсов С.В. Спосіб визначення об'єму циркулюючої крові / С.В.Курсов // Реєстр галузевих нововведень. – 2009. –№30 - 31. – С. 28.
- 4.Мальцева Л.А. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев И.Ф. – Москва: МЕДпресс-информ, 2005. – 176с.
- 5.Мартыросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. / Мартыросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. – Москва: Наука, 2006. – 248с.
- 6.Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации / Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. – Киев: Вища школа, 1991. – 271с.
- 7.Рябов Г.А. (1988) Гипоксия критических состояний / Г.А.Рябов – Москва: Медицина, 1988 – 288с.
- 8.Attenuation of capillary leakage by hydroxyethyl starch (130/0.42) in a porcine model of septic shock / G.Marx, S.Pedder, L.Smith [et al.] // Critical Care Medicine. – 2006. – Vol.34, №12. – P.3005 – 3010.
- 9.Fishel R.S. Vessel injury and capillary leak / R.S.Fishel, Ch.Are, A.Barbul // Critical Care Medicine. – 2003. – Vol.31, №8. – P.502 – 511.
- 10.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 / G.Bellingan, H.Wunsch, D.Young [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2004. – Vol. 169. – A17.
- 11.Johan Groeneveld A.B. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI / ARDS / A.B.Johan Groeneveld // Intensive Care Medicine. – 2006. – Vol. 32, №9. – P.1315 – 1321.
- 12.Marx G. Fluid Management in Sepsis: Colloids or Crystalloids? / G.Marx, T.Schuerholz, K.Reinhart // Intensive Care Medicine. – 2007. – Vol.33, №11. – P.563 –573.
- 13.Mehta D.Signaling mechanisms regulating endothelial permeability / D.Mehta, A.B.Malik // Physiological Reviews. – 2006. – Vol.86. – P.279 – 367.
- 14.Prognostic value of extravascular water in critically ill patients / S.G.Sakka, M.Klein, K.Reinhart [et al.] // Chest. – 2002. – Vol.122, №6. – P.2080 – 2086.
- 15.Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P.Dellinger, M.M.Levy, J.M.Carlet [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2008. – Vol. 34. – P.17–60.

Реферати

ВЕНОЗНАЯ ГИПОКСЕМИЯ И СИНДРОМ КАПИЛЛЯРНОЙ УТЕЧКИ У БОЛЬНЫХ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ

Курсов С.В.

У 64 больных с абдоминальным сепсисом, имевших высокие стартовые оценки тяжести состояния по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II, в течение недели после операции исследовали сатурацию смешанной венозной крови кислородом и объемы водных секторов организма. Показано, что венозная гипоксемия ассоциировалась с избыточным накоплением воды в интерстиции. Степень тяжести венозной гипоксемии четко соответствовала тяжести отечного синдрома. Корреляционный анализ показал очень сильную тесноту обратной связи между насыщением венозной крови кислородом и тяжестью проявлений синдрома капиллярной утечки. При проведении жидкостной ресусцитации с помощью различных групп современных плазмозаменителей выявлено, что наилучший эффект для ограничения капиллярной утечки оказывали производные гидроксиэтилкрахмала.

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

Стаття надійшла 15.06.2012 р.

VENOUS HYPOXEMIA AND CAPILLARY LEAK SYNDROME WITH THE PATIENTS WITH ABDOMINAL SEPSIS AT A HIGH MORTALITY RISK

Kursovs S.V.

64 patients with abdominal sepsis who had high initial estimation points according to the Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II were examined for the mixed venous blood saturation with oxygen and for the volumes of body fluid areas during the week after the operation. Venous hypoxemia has been shown to associate with an excessive fluid accumulation in the interiticism. The severity degree of venous hypoxemia was fully correspondent to the severity of edema syndrome. The correlation analysis has shown a strong feedback between the venous blood saturation with oxygen and the severity of capillary leak syndrome development. Performing a liquid resuscitation with different groups of up-to-date plasma substitutes revealed that the best effect for the capillary leak limitation was shown by hydroxyethylstarch derivatives.

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