

Вплив збільшення об'єму позаклітинного простору на систему кровообігу у хворих на тяжкий сепсис, компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою

V. M. KONOVCHUK, A. V. ANDRUSHCHAK

SHEI "Bukovynian State Medical University"

THE IMPACT OF AN INCREASE IN THE VOLUME OF EXTRACELLULAR SPACE ON THE CIRCULATORY SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS, COMPENSATED WITH LIQUID RESUSCITATION AND DOPAMINERGIC SUPPORT

У програмі інтенсивної терапії сепсисіндукованої гіпотензії, корегованої дофамінергічною підтримкою (5–10 мкг/кг·хв) досліджували вплив збільшення об'єму позаклітинного простору інфузією розчину Рінгера (7–8 мл/кг зі швидкістю 18–20 мл/хв) на показники кардіо- та гемодинаміки. Умовою реалізації проекту було створення компенсаторного гемодинамічного плато за показниками середнього артеріального тиску, хвилинного об'єму кровообігу, хвилинної роботи лівого шлуночка. Контрольні дослідження – пацієнти із синдромом системної запальної відповіді (SIRS), які мали 2–3 ознаки в стадії А. Встановлено, що серед дизрегуляторних змін системи гомеостазу в пацієнтів із тяжким сепсисом спостерігається депресія барорефлекторної регуляції волюморегуляторної функції системи кровообігу.

The program of intensive care, sepsis-induced hypotension corrected by dopaminergic support (5–10 mg / kg · min) studied the effect of increasing the volume of extracellular space infusion of Ringer's solution (7–8 ml / kg at a speed of 18-20 ml / min) on indicators of cardio- and hemodynamics. The condition of the project was to create a compensatory hemodynamic plateau in terms of mean arterial pressure, cardiac output circulatory minute of the left ventricle. Control studies – patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which had signs in stages 2–3 A. It was established that changes in the system of disregulatory homeostasis in patients with severe sepsis was observed a depression baroreflex regulation of volumoregulator function of the circulatory system.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. На початку XXI століття сепсис, як і раніше, залишається однією з найактуальніших проблем медицини [1, 2]. Щорічно спостерігається ріст захворюваності без зниження смертності [3]. Тяжкий перебіг сепсису характеризується виникненням поліорганного ушкодження з наступною трансформацією у взаємообтяжливий сценарій розвитку, маніфестацією ендотоксикозу та розладів у системі кровообігу: падінням артеріального тиску, мікроциркуляції, мікроперфузії [5, 8]. Серед основних механізмів ушкодження заслугове уваги формування гемодинамічного коридору критичного стану, а саме інтервалу означеного дебіютом сепсисіндукованої гіпотензії та наступним розвитком рефрактерного септичного шоку. На цьому шляху, за умови застосування адекватної комплексної терапії, можна досягнути гемодинамічного компенсаторного плато та за-

безпечити умови для попередження розвитку шоку. З цією метою застосовують різні засоби інфузійної терапії та адренергічної підтримки [4, 9, 7, 10]. Проте існують питання, відповідь на які перебуває в спектрі додаткових досліджень, зокрема впливу збільшення об'єму позаклітинного простору на стан кардіо- та гемодинаміки. Дане дослідження має практичну орієнтацію та значення патогенетичного спрямування. Полягає у вивченні дії базового кристалоїдного розчину на систему кровообігу, дослідженні можливостей оптимізації інтенсивної терапії тяжкого сепсису; впливу збільшення об'єму позаклітинного простору кристалоїдним розчином на стан показників системи кровообігу у хворих на дофамінзалежну сепсисіндуковану гіпотензію в інтервалі гемодинамічного компенсаторного плато.

Мета роботи: за умови компенсованої сепсисіндукованої гіпотензії створити гемодинамічне

плато за показниками середнього артеріального тиску та хвилинного об'єму кровообігу, дослідити вплив збільшення об'єму позаклітинного простору на показники кардіо- та гемодинаміки.

Матеріали і методи. Дослідження належать до відкритих, рандомізованих, проспективних та контрольованих. Літературний пошук проводили в таких електронних джерелах: Embase, Medline, PubMed, US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines, Agency та каталогах Національної наукової медичної бібліотеки. У дизайн дослідження увійшли критерії включення, виключення та припинення. До критеріїв включення увійшли пацієнти з гнійно-септичними ускладненнями (переважно хірургічний абдомінальний сепсис) з маніфестацією ендотоксикозу, дофамінергічної підтримки, біохімічних критеріїв дебюту тяжкого сепсису (лактат > 2 ммоль/л, С-реактивний білок > 2 стандартних відхилень від норми) та іншими ознаками (за класифікацією перебігу поліорганного ушкодження Н. Celye – І. А. Єрьюхіна, шкали SOFA – 6–8 балів). До умов включення також віднесена медикаментозна (інфузійні розчини: колоїди, кристалоїди, еритроцитарна маса, альбумін, дофамін) компенсована сепсисіндукована гіпотензія; дофамінзалежна компенсація (5–10 мкг/кг·хв) за стартовими показниками: САТ > 70 мм рт. ст., АТс > 95 мм рт. ст., ЦВТ > 4 мм рт. ст., діурезу > 30 мл/год (повну назву показників гемодинаміки подано в притабличному додатку). До критеріїв виключення увійшли пацієнти, які перебували на програмованому гемодіалізі, штучній вентиляції легень, із протипоказаннями до “об’ємного навантаження” з боку дихальної та серцево-судинної систем. Всі пацієнти отримували належну хірургічну санацію та комплексну традиційну інтенсивну терапію. Як контрольні дослідження були залучені пацієнти із ССЗВ, які мали 2–3 ознаки в стадії А (нормальна відповідь на стресову ситуацію, що характеризується помірним зменшенням системного судинного опору та відповідним збільшенням серцевого викиду, фізіологічною артеріовенозною різницею за киснем, нормальною концентрацією лактату [6]. Пацієнти були розподілені на 4 групи: I та II гр. – контрольні дослідження (ССЗВ, $n=19$); III. та IV гр. – тяжкий сепсис ($n=27$). Пацієнти II та IV гр. отримували інфузійне навантаження у вигляді розчину Рінгера в кількості 7–8 мл/кг зі швидкістю 18–20 мл/хв. На період фармакодинамічного простору дослідження в програмі інтенсивної терапії тяжкого сепсису застосування інших препаратів прямої ренотропної та кардіогемодинамічної дії

(крім дофаміну) не передбачали. Показники кровообігу реєстрували до та через 2 год (± 10 хв) від початку ЗОПП. Показники гемодинаміки визначали загальноклінічними методами та ультразвуковим портативним сканером HTI PU-2200 (USA). Статистичний аналіз проводили за допомогою методу варіаційної статистики. Визначали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (m) критерію Стьюдента (t) та показник достовірності різниці між середніми величинами (Δ). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $P \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Корекція гемодинаміки при зростанні септичної гіпотензії базується на принципах швидкої рідинної ресусцитації та використанні, з метою відновлення судинного тонуусу, інфузії адренергічних засобів. Слід зазначити, що початкова об’ємзалежна інфузійна корекція сепсисіндукованої гіпотензії складала 30–45 мл/кг маси тіла (колоїди:кристалоїди – 3:2; контроль: САТ, ЦВТ, діурез) з утриманням у плазмі крові гемоглобіну – 100–120 г/л, гематокриту – 30–35 %, загальнобілка – 60–65 г/л. Показаннями до інфузії дофаміну були зниження САТ (до 70 мм рт. ст.) та АТс (до 90–95 мм рт. ст.) при належній об’ємній рідинній підтримці. Після отримання задовільної компенсації, через 8–12 год, виконували умови дослідження, а саме дії розчину Рінгера у заданому режимі (передбаченого програмою інтенсивної терапії) на систему кровообігу (табл. 1). Тобто, реалізація проекту дослідження мала місце після створеного компенсаторного гемодинамічного плато.

У таблиці представлені порівняльні значення показників кардіо- та гемодинаміки між пацієнтами із ССЗВ та ТС, зокрема між I та III гр. дослідження. Застосована програма інфузійної терапії на фоні дофамінергічної підтримки надала можливість створити компенсаторне гемодинамічне плато та вивести показники САТ у хворих на тяжкий сепсис та сепсисіндуковану гіпотензію до рівня контрольних значень (I гр.). За цих умов аналогічну характеристику отримали показники ХОК та Ахв. Інтерпретація інших значень показників системи кровообігу, а саме: збільшення ЧСС, АТд, ЗПОС, ЦВТ, КТЧ; зменшення АТс, АТп, УОК, Ауд, Р, КНСС – перебуває в площині численних механізмів, пов’язаних із системними порушеннями гомеостазу при поліорганному ушкодженні тяжким сепсисом та спрямуваннями ефектів інтенсивної терапії, зокрема застосуванням дофаміну в дозах

З ДОСВІДУ РОБОТИ

Таблиця 1. Вплив збільшення об'єму позаклітинного простору на показники системи кровообігу у хворих на тяжкий сепсис

Показники	ССЗВ (n=15)		ТС (n=27)	
	I гр. (А)	II гр. (В)	III гр. (А)	IV гр. (В)
ЧСС, уд/хв	92±1,9	89±2,1	98±1,5*	99±2,3*
АТс, мм рт. ст.	135±2,5	137±2,7	125±2,2*	126±2,3*
АТд, мм рт. ст.	76±2,4	74±2,3	85±2,0*	87±2,1*
АТп, мм рт. ст.	59±2,1	63±2,2	41±2,0*	39±1,6*
САТ, мм рт. ст.	95±3,4	96±3,5	99±2,9	100±3,1
УОК, мл	67±2,2	71±2,6	61±1,6*	62±1,7*
ХОК, л/хв	6,11±0,15	6,32±0,16	5,98±0,10	6,14±0,11
ЗПОС, дин·с·см ⁻⁵	1244±31,6	1210±30,1	1324±20,5*	1303±21,1*
Ауд, г·М	86±1,6	93±2,7**	81±1,2*	84±2,1*
Ахв, кг·М	7,9±0,13	8,3±0,14**	8,0±0,08	8,3±0,09**
Р, Вт	2,8±0,08	3,1±0,09**	2,6±0,04*	2,7±0,05*
ЦВТ мм рт. ст.	5,6±0,17	5,5±0,18	6,1±0,13*	6,6±0,15***
КТЧ уд./хв	5,6±0,16	5,1±0,18**	6,0±0,10*	6,5±0,12***
КНСС, мл/с гПа	17,9±0,57	19,2±0,59**	16,6±0,22*	16,0±0,37*

Примітка. I та II гр. – синдром системної запальної відповіді (ССЗВ); III та IV гр. – тяжкий сепсис (ТС); ЗОПП – збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера; А – пацієнти до ЗОПП, В – пацієнти після ЗОПП; * – достовірність показників між I та III гр. ($p \leq 0,05$), II та IV гр.; ** – достовірність показників між умовами А та В. ($p \leq 0,05$); ЧСС – частота серцевих скорочень; АТс, АТд, АТп – систолічний, діастолічний та пульсовий артеріальний тиск; САТ – середній артеріальний тиск; УОК та ХОК – ударний та хвилинний об'єм крові; ЗПОС – загальний периферичний опір судин; Ауд та Ахв – ударна та хвилинна робота лівого шлуночка; Р – потужність шлуночків; ЦВТ – центральний венозний тиск; КТЧ – корегована тиском частота; КНСС – коефіцієнт насосної спроможності серця.

5–10 мкг/кг·хв (здійснює адренергічну дію, переважно за рахунок непрямой пресинаптичної модуляції на β_1 та α_1 рецептори, менше на α_2 , β_2 та D_1 – D_2). Проте порівняння отриманих результатів та їх аналіз свідчать, що заходи інтенсивної терапії досягали позитивного результату, а їх пролонгація є перспективною та створює належні фонові умови для подальших досліджень. У програмі інтенсивної терапії передбачено застосування розчину Рінгера. По суті, це орієнтоване ЗОПП. Тому в запропонованому режимі його можна використати і як тест, що характеризує участь системи кровообігу у волюморегуляторних реакціях (II, IV гр.).

У II гр. дослідження (табл. 1) показників кардіо- та гемодинаміки в пацієнтів із ССЗВ подані значення цих спостережень після ЗОПП через 2 год (± 10 хв). Взагалі, у даних дослідженнях через 3,5–4 год від початку ЗОПП у заданому режимі відмінність значень показників починає втрачати вірогідність. У даному періоді часу реєструється збільшення Ауд на (9±3,3) % (Δ , $P \leq 0,05$), Ахв – на (6±2,4) % (Δ , $P \leq 0,05$), Р – на (11±4,5) % (Δ , $P \leq 0,05$) та КНСС на (7±2,5) % (Δ , $P \leq 0,05$), що свідчить про характер реакцій системи кровообігу на ЗОПП у пацієнтів із ССЗВ. Проте в барорефлекторній регуляції волюморегуляторної функції системи кровообігу більш інформативним показником ком-

пенсаторного спрямування є КТЧ, оскільки він об'єднує в собі належні інтегративні фактори регуляції гемодинаміки: ЧСС, ЦВТ, САТ. Зменшення КТЧ на (9±3,4) % (Δ , $P \leq 0,05$) свідчить про рівень достатності компенсаторного забезпечення пацієнтів із ССЗВ за умови ЗОПП.

У IV гр. спостережень представлені дані впливу ЗОПП на пацієнтів із сепсисіндукованою гіпотензією та дофамінзалежною компенсацією. Найбільш суттєвими результатами стали реєстрація помірного підвищення Ахв (на (4±1,5) % (Δ , $P \leq 0,05$)) та збереження на рівні стартових цифр показників КНСС, Ауд та Р. Проте збільшення КТЧ на (10±4,6) % (Δ , $P \leq 0,05$) від початкового рівня та на 22 % порівняно з контрольними дослідженнями свідчить про депресію барорефлекторної регуляції кровообігу.

У таблиці 1 також подана ступінь вірогідності порівняльних характеристик результатів дослідження впливу ЗОПП на показники кардіо- та гемодинаміки в пацієнтів із ССЗВ та тяжким сепсисом із дофамінзалежною компенсацією (II та IV гр.). Останні свідчать не тільки про відмінність реакцій на ЗОПП між пацієнтами із ССЗВ та ТС, але і про динамічність та взаємозалежність факторів, що формують компенсаторні та дизрегуляторні реакції за умови ТС. Зокрема, сталість САТ при тяжкому сепсисі досягалася передусім за рахунок

збільшення ЗПОС та АТд, оскільки УОК та АТс були зниженими; достатність значень показників ХОК та Ахв забезпечувалася зростанням хронотропної активності. З іншого боку, помірне зниження КНСС пояснюється зростанням ЦВТ. Зміни ЦВТ та збільшення ЧСС формували депресію показника КТЧ.

Висновки. 1. Програма інтенсивної терапії дебюту тяжкого сепсису при застосуванні дофамінергічної підтримки сепсисіндукованої гіпотензії сприяє створенню компенсаторного гемодинамічного плато за показниками середнього артеріального тиску, хвилинного об'єму кровообігу, хвилинної роботи лівого шлуночка.

2. Одним із показників оцінки стану барорефлекторної регуляції, волюморегуляторної функції

системи кровообігу в пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та тяжким сепсисом за умови збільшення об'єму позаклітинного простору є корегована тиском частота.

3. Серед дизрегуляторних змін при дофамінзалежній компенсації у пацієнтів із сепсисіндукованою гіпотензією у відповідь на збільшення об'єму позаклітинного простору спостерігається депресія барорефлекторної регуляції волюморегуляторної функції системи кровообігу та скоротливої активності міокарда.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати можуть слугувати підмогою в складанні програми інтенсивної терапії, дослідженні дії інших інфузійних засобів, вивченні реакції системи кровообігу при тяжкому сепсисі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдомінальний сепсис: сучасний стан проблеми / Р. І. Сидорчук, П. Д. Фомін, О. Й. Хомко [та ін.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 3 (37). – С. 176–183.
2. Козлов В. К. Сепсис: етіологія, іммунопатогенез, концепція сучасної іммунотерапії / В. К. Козлов. – К. : “Анна-Т”, 2007. – 296 с.
3. Кузнецов В. А. Сучасна діагностика хірургічного сепсису / В. А. Кузнецов // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 1. – С. 59–61.
4. Курсов С. В. Гемодинамічна відповідь на рідинну ресусcitaцію у хворих з абдомінальним сепсисом / С. В. Курсов // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 3 (34). – С. 76–85.
5. Мальй В. П. Сепсис в практиці клініциста : монографія / В. П. Мальй. – Х. : Прапор, 2008. – 584 с.
6. Мальцева Л. А. Сепсис: епідеміологія, патогенез, діагностика, інтенсивна терапія / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, Н. Ф. Мосенцев. – Д. : АРТ-ПРЕСС, 2004. – 160 с.
7. Сепсис: класифікація, клініко-діагностическа концепція і лікування : практичне керівництво / под ред. В. С. Савельєва, Б. Р. Гельфанда. – 2-е изд. доп. и перер. – М. : ООО “Мед. информ. агентство”, 2010. – 352 с.
8. Сидорчук Р. І. Абдомінальний сепсис / Р. І. Сидорчук. – Чернівці : Вид-во при Бук. держ. мед. ун-ті, 2006. – 482 с.
9. Shenoy S. Dopamine versus norepinephrine in septic shock: a meta-analysis / S. Shenoy, A. Ganesh, A. Rishi [et al.] // Critical Care Medicine. – 2011. – Vol. 15. – Suppl. 1. – P. 89.
10. 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, № 1. – P. 17–60.

Отримано 02.02.16