

На правах рукописи

Кан Сергей Людовикович

**ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ
НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Чурляев Юрий Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Морозов Виталий Валерьевич

(Институт химической биологии и фундаментальной медицины, заведующий лабораторией инвазивных медицинских технологий, г. Новосибирск)

доктор медицинских наук, доцент Шаповалов Константин Геннадьевич

(Читинская государственная медицинская академия, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии)

доктор медицинских наук Шукевич Дмитрий Леонидович

(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний), заведующий лабораторией критических состояний, г. Кемерово)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится «___» _____ 2016 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета по адресу: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/387>)

Автореферат разослан «___» _____ 2016 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Метаболические, обменные и транспортные процессы организма на органном, тканевом и клеточном уровнях реализуются именно в системе микроциркуляции, которая представляет собой не только микрососудистое русло, но и динамическое взаимодействие всех компонентов крови и эндотелия (Valet B., 2002). В настоящее время много внимания уделяется вопросам развития как эндотелиальной дисфункции, так и исследованию микрогемодинамики при различных видах сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, инсульты), однако в литературе практически отсутствуют данные о системном подходе к оценке микроциркуляции именно в условиях критического состояния, когда интенсивная терапия носит посиндромный характер, а основная патология отступает на второй план (Зильбер А. П., 2000; Романцов М. Г., 2002; Мороз В. В., 2007; Valet B., 2002; Spronk P. E., 2005; Klijn E., 2008; Sallisaimi M., 2013).

На текущий момент методы прямой непосредственной оценки состояния системы микроциркуляции (сцинтиграфия, биопсия, хроматография, капилляровидеоскопия) трудоемки, дороги в повседневном использовании, не дают представления о механизмах нарушения микрососудистого тонуса. В единичных работах встречается системный подход к изучению сублингвальной микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции и вязкостных свойств крови в условиях септического шока (Sallisaimi M., 2013), однако используемые методы визуализации микрокровотока, структурно-функционального состояния эндотелия нельзя назвать общедоступными и легкими к воспроизведению в широкой клинической практике. Общие тенденции изучения нарушений на уровне системы микроциркуляции предполагают под собой определение тактики интенсивной терапии, направленной на скорейшее и адекватное восстановление микроциркуляции, однако сводятся лишь к коррекции центральной гемодинамики и опосредованному (косвенному) восстановлению капиллярного кровотока, при этом ряд авторов (Косовских А. А., 2013; Valet B., 2002; Spronk P. E., 2005; Klijn E., 2008) указывает на отсутствие связей между «макро-» и «микроворотком».

Таким образом, проблема нарушений микроциркуляции при критических состояниях является актуальной. Несмотря на универсальность проявлений критического состояния, причины и механизмы нарушений в системе микроциркуляции при различных видах патологии требуют дальнейшего углубленного изучения. Наряду с вышеизложенным остается нерешенным вопрос не только о диагностике, но и о коррекции нарушений микроциркуляции в комплексе интенсивной терапии больных в критическом состоянии, что и послужило основой для формулирования цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования. Повышение эффективности интенсивной терапии у больных в критических состояниях на основе изучения микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции путем целенаправленной коррекции транспорта кислорода и анаэробного метаболизма.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ характеристик периферической микроциркуляции при острой церебральной недостаточности вследствие ишемических, геморрагических инсультов и черепно-мозговой травмы.

2. Изучить динамику маркеров дисфункции эндотелия при ишемических, геморрагических инсультах и черепно-мозговой травме.

3. Оценить состояние периферической и интестинальной микроциркуляции, динамику маркёров дисфункции эндотелия при распространенном перитоните.

4. Изучить изменения периферической микроциркуляции и функционального состояния эндотелия при критических состояниях, обусловленных тяжёлой сочетанной травмой.

5. Охарактеризовать типы центральной гемодинамики, характерные для церебральной, абдоминальной патологии и сочетанной травмы.

6. Определить показатели состояния периферической микроциркуляции, обладающие прогностической ценностью в отношении неблагоприятного исхода критического состояния.

7. Оценить состояние периферической и лёгочной микроциркуляции при

развитии острого респираторного дистресс-синдрома на фоне критических состояний.

8. Охарактеризовать влияние целенаправленной коррекции нарушений тканевой перфузии на исходы критических состояний при рассматриваемой патологии.

Научная новизна. Впервые путем количественной оценки перфузионного кровотока с оценкой вклада в его формирование активных модуляторов микроциркуляции получены данные о функциональном состоянии капиллярного русла у больных в критическом состоянии, вызванном различными пусковыми факторами.

Установлены общие механизмы эндотелиальной дисфункции при критических состояниях, обусловленных различными пусковыми факторами.

Количественно установлены различия нарушений перфузионного кровотока при критических состояниях в зависимости от ведущей причины.

Выявлена зависимость микроциркуляторного кровотока в здоровой коже от нарушений микроциркуляции в непосредственной зоне повреждения при распространенном гнойном перитоните.

Доказана целесообразность применения перфторана в дозе 3 мл/кг/сут. в течение 2 дней и реамберина 400 мл в сутки в течение 5 дней в комплексе интенсивной терапии критических состояний для коррекции нарушений микроциркуляции.

Практическая значимость работы. Внедрена в практику методика оценки состояния системы микроциркуляции с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оценкой лабораторных маркеров структурно-функционального состояния эндотелия. Установлены основные показатели периферической перфузии тканей – показатель микроциркуляции, миогенный и нейрогенный тонус. Разработана целенаправленная коррекция нарушений микроциркуляции в комплексе интенсивной терапии критических состояний, вызванных различными пусковыми факторами, что позволило снизить количество осложнений со стороны легких (с 37 % до 30,7 %) и общей летальности на 7,1 %.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка состояния системы микроциркуляции позволяет установить нарушения перфузии периферических тканей при критических состояниях с выделением ведущей причины выявляемых расстройств.

2. Нарушения микроциркуляции и расстройства функционально-структурного состояния эндотелия зависят от причины, обусловившей развитие критического состояния.

3. Уменьшение величины показателя микроциркуляции в сочетании со снижением миогенного тонуса характерны для ухудшения тканевой перфузии.

4. Ранняя целенаправленная коррекция расстройств микроциркуляции (сочетание инфузии перфторана в дозировке 3 мл/кг/сут. в течение 2 дней и реамберина в дозировке 400 мл/сут. – 5 дней) в комплексе интенсивной терапии позволяет улучшить состояние микроциркуляции у больных в критическом состоянии.

Апробация работы. Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на 6-м Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2009), на 17-м конгрессе словенских анестезиологов с Международным участием «Новое в анестезиологии и интенсивной медицине» (Пиештяны, 2010), на 3-й Всероссийской научно-практической конференции «Высокие технологии в медицине» (Ленинск-Кузнецкий, 2010), на Всероссийской научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии» (Москва, 2010), на юбилейной межрегиональной конференции молодых ученых, посвященной 60-летию работы Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей (Новокузнецк, 2011), на Российско-испанском симпозиуме «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Барселона, 2011), на 8-м Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2011), на 15-й Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции. «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2011), на 4-й Всероссийской научной конференции с международным участием

«Микроциркуляция в клинической практике» (Москва, 2012), на 19-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), на 10-й межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии. Клиническая фармакология с позиции врача анестезиолога-реаниматолога» (Новосибирск, 2013), на 10-м Всероссийском Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2013), на 17-й юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения». (Ленинск-Кузнецкий, 2013), на 11-м Всероссийском Байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2014), на конференции, посвященной 85-летию Городской клинической больницы № 1 (Новокузнецк, 2014), на 18-й Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей» (Ленинск-Кузнецкий, 2014). Была проведена апробация на заседании Ученого совета Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей (Новокузнецк, 2015).

Внедрение. Результаты работы используются в учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей и кафедры анестезиологии и реаниматологии Кемеровской государственной медицинской академии, а также в практике отделений реанимации и интенсивной терапии № 1 и № 2 Городской клинической больницы № 1, отделений анестезиологии и реанимации № 1 и № 2 Городской клинической больницы № 29 города Новокузнецка.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 33 работы, в том числе 2 патента на изобретение и 16 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных результатов материалов исследования.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 230 страницах машинописного текста и состоит из введения, восьми глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных

обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 231 источником, из которых 89 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 52 таблиц и 27 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей (протокол № 63 от 22.06.2015).

В рамках работы обследован 301 больной, находившийся в критическом состоянии, вызванном различными пусковыми факторами. Из них 171 составил группу сравнения, а 130 больных – основную группу, у которых на фоне общепринятой интенсивной терапии применялась целенаправленная коррекция нарушений микроциркуляции. Внутри основной группы и группы сравнения больные были разделены на пять подгрупп согласно причине, обусловившей развитие критического состояния.

Подгруппа 1 – 18 больных группы сравнения с ОНМК по ишемическому типу, средний возраст – $58,2 \pm 2,8$ лет, NIHSS – $35,5 \pm 0,9$ балла, ШКГ – $7,2 \pm 0,8$ балла, APACHE II – $17,8 \pm 2,2$ балла.

Подгруппа 1a – 16 больных основной группы с ОНМК по ишемическому типу, средний возраст – $56,3 \pm 2,4$ лет, NIHSS – $35,6 \pm 1,1$ балла, ШКГ – $7,3 \pm 0,4$ балла, APACHE II – $18,1 \pm 2,1$ балла.

По объему ишемического повреждения ведущее место занимали полушарные инсульты, связанные с нарушением проходимости основной артерии (8 случаев в подгруппе 1 и 6 случаев в подгруппе 1a), общей сонной артерии (4 случая в подгруппе 1 и 6 случаев в подгруппе 1a). У 6 больных ишемическим инсультом, вошедших в группу сравнения, и у 4, вошедших в основную группу, регистрировались нарушения на уровне среднемозговой и внутренней сонной артерии. Тромболитическая терапия не проводилась в виду наличия противопоказаний. Из сопутствующей патологии у больных

подгруппы 1 в 88,7 % случаев и в 87,5 % случаев в подгруппе 1а в анамнезе присутствовала артериальная гипертензия II-III степени с высоким риском развития осложнений.

Подгруппа 2 – 20 больных геморрагическим инсультом группы сравнения, средний возраст – $56,6 \pm 2,3$ лет, ШКГ – $7,4 \pm 0,8$ балла, Hunt-Hess – V степень тяжести субарахноидального кровоизлияния, АРАСНЕ II – $18,4 \pm 2,2$.

Подгруппа 2а – 16 больных основной группы с геморрагическим инсультом, средний возраст – $57,4 \pm 3,1$ лет, ШКГ – $7,6 \pm 0,9$ балла, Hunt-Hess – V степень, АРАСНЕ II – $18,2 \pm 1,8$.

Ведущее место занимали массивные субарахноидальные кровоизлияния с прорывом крови в желудочковую систему (14 больных подгруппы 2 и 10 случаев в подгруппе 2а), блокада ликворопроводящих путей наблюдалась в 1 случае у больного подгруппы 1; у 4 больных геморрагическим инсультом подгруппы 2 и 6 больных подгруппы 2а определялись малообъемные (до 3 мл) глубинно расположенные внутримозговые гематомы (центральные, височной, теменной и лобной долей), в 1 случае наблюдений в подгруппе 2 определялись кровоизлияния в ствол головного мозга и у 1 больного из этой же подгруппы зарегистрировано кровоизлияние в подкорковые ядра.

Подгруппа 3 – 34 пострадавших с ТЧМТ группы сравнения, средний возраст – $44,8 \pm 1,8$ лет, ШКГ – $6,9 \pm 1$ балла, АРАСНЕ II – $19,1 \pm 3,2$ балла.

Подгруппа 3а – 20 пострадавших с ТЧМТ основной группы, средний возраст – $43,6 \pm 2,2$ лет; ШКГ – $7,1 \pm 0,9$ балла, АРАСНЕ II – $18,6 \pm 3,3$ балла.

По характеру повреждения первое место занимали сдавления головного мозга оболочечными (эпи- и субдуральными) гематомами в сочетании с его тяжелым ушибом (24 пострадавших подгруппы 3 и 14 – подгруппы 3а); на втором месте стояли сдавления головного мозга внутримозговыми и множественными гематомами в сочетании с его тяжелым ушибом (10 пострадавших подгруппы 3 и 6 – подгруппы 3а). Хирургическое лечение пострадавших с изолированной ТЧМТ заключалось резекционной трепанации черепа с удалением гематом и санацией очагов размозжения/ушиба головного мозга. Анестезиологическое пособие проводилось по типу атаралгезии на фоне

вентиляции кислородом. 12 пострадавшим, вошедшим в группу сравнения, и 10 больным, вошедшим в основную группу, в конце операции устанавливался субдуральный/паренхиматозный датчик ВЧД Codman (Jonson-and-Jonson, UK). У 10 пострадавших с ТЧМТ в подгруппе 3 сразу же после удаления гематом и санации очагов ушиба-размозжения мозга проводилась регистрация микроциркуляторного кровотока головного мозга, после асептической обработки в стерильных условиях световой зонд для эндоскопических исследований устанавливали в непосредственной близости от поврежденной области, отступив 0,5–1,0 см от зоны повреждения медиально.

Подгруппа 4 – 51 больной группы сравнения с распротраненным гнойным перитонитом, средний возраст – $42,9 \pm 0,9$ лет, АРАСНЕ II – $22,8 \pm 2,1$ балла.

Подгруппа 4а – 42 больных основной группы с распространенным гнойным перитонитом, средний возраст – $41,8 \pm 1,2$ лет, АРАСНЕ II – $21,6 \pm 2$ балла.

Наиболее частой причиной развития распротраненного гнойного перитонита у больных являлся деструктивный панкреатит с формированием панкреонекроза (35 больных подгруппы 4 и 26 человек подгруппы 4а). На втором месте причиной распротраненного гнойного перитонита послужило нарушение целостности кишечной трубки: перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, гангренозно-перфоративный аппендицит (16 человек подгруппы 4 и 16 больных подгруппы 4а). Всем больным в зависимости от этиологической причины, обусловившей развитие распротраненного гнойного перитонита, был выполнен различный объем оперативных вмешательств. Хирургическое лечение проводилось в условиях эндотрахеального наркоза закисно-кислородной смесью на фоне центральной аналгезии наркотическими анальгетиками (52,7 % случаев) или атаралгезии на фоне искусственной вентиляции кислородом (47,3 %) и 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. Во время оперативного лечения непосредственно после лапаротомии и ревизии органов брюшной полости у 18 больных осуществлялась оценка состояния микроциркуляторного кровотока кишечника: после асептической обработки в стерильных условиях световой зонд для эндоскопических исследований выставляли на середину поперечной ободочной кишки, на подвздошную кишку на расстоянии 60 см от илиоцекального угла, на тощую кишку на расстоянии 50 см от связки Трейца и на область, отступив 0,5 см выше перфорации полого органа по ходу кишечной трубки; время записи в каждой из точек составляло 3 минуты.

Подгруппа 5 – 48 пострадавших группы сравнения с ТСТ, средний возраст – $42 \pm 2,8$ лет, ISS – $31,6 \pm 2,5$ балла, APACHE II – $20,7 \pm 1,4$ балла.

Подгруппа 5а – 36 пострадавших основной группы с ТСТ, средний возраст – $42,5 \pm 3$ лет, ISS – $31,4 \pm 2,8$ балла, APACHE II – $20,3 \pm 1,2$ балла.

Среди пострадавших с ТСТ, вошедших в основную группу и группу сравнения, регистрировались повреждения двух и более анатомо-функциональных областей. По локализации травматических повреждений больные распределены следующим образом: лидирующее место занимало сочетание скелетной травмы и тупой травмы живота с повреждением внутренних органов (20 пострадавших подгруппы 5 и 16 – подгруппы 5а); на втором месте – обширная скелетная травма + легкая ЧМТ (13 человек подгруппы 5 и 9 – подгруппы 5а); третью позицию – скелетная травма + закрытая тупая травма брюшной и грудной полости с повреждением внутренних органов (11 больных подгруппы 5 и 7 травмированных подгруппы 5а); сочетание – скелетная травма + тупая травма грудной клетки с повреждением внутренних органов определялось в самом малом проценте наблюдений (4 пострадавших подгруппы 5 и 4 – подгруппы 5а). Тактика хирургического лечения при тяжелой сочетанной травме заключалась в стабилизации переломов: аппаратами внешней фиксации, скелетным вытяжением, металлостеосинтезом, дренированием плевральных полостей (наличие пневмо-, гемоторакса или их сочетания). В случаях сочетания скелетной травмы с подозрением на повреждение органов брюшной полости

выполнялась лапароскопия, при необходимости с переходом на срединную лапаротомию; выполнялся полный объем хирургической помощи (спленэктомия, ушивание разрыва печени, ушивание разрывов кишки и т.д.), при сочетании скелетной травмы с травмой грудной клетки, осложнившейся пневмо- и/или гемотораксом производилось дренирование плевральной полости. Анестезиологическим пособием являлся эндотрахеальный наркоз закисно-кислородной смесью на фоне центральной аналгезии наркотическими анальгетиками (33,3 % случаев) или тотальная внутривенная анестезия на фоне искусственной вентиляции кислородом (66,7 % случаев).

Таким образом, обследуемые в рассматриваемых группах были сопоставимы по возрасту, характеру заболевания и исходной тяжести состояния.

Контрольную группу для оценки состояния микрокровотока в норме составили 35 практически здоровых добровольцев, признанных профессионально пригодными к труду по результатам ежегодного профилактического медицинского осмотра. Данные о состоянии микроциркуляции, полученные при обследовании контрольной группы, были приняты за норму и приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Данные состояния микроциркуляции кожи контрольной группы (М ± σ)

Показатели	Значения, М ± σ, n = 35
ПМ, перф. ед.	3,96 ± 0,38
СКО, перф. ед.	1,06 ± 0,1
Кv, %	28,08 ± 1,61
НТ, мм рт. ст./перф. ед.	0,51 ± 0,02
МТ, мм рт. ст./перф. ед.	0,59 ± 0,03

Оценка состояния микроциркуляции проводилась методом ЛДФ, которую осуществляли с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-02) отечественного производства (НПО “ЛАЗМА”, РФ). Выбор метода не был случаен, так как он является наиболее информативным, неинвазивным, доступным, репрезентативным и простым в использовании методом

исследования состояния микроциркуляции, обладает уникальными диагностическими возможностями, позволяя не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявлять особенности регуляции микрокровотока (Крупаткин А. И., 2005; Козлов В. И., 2007; Дынник О. Б., 2008; Громов П. В., 2011). Контрольными точками исследования являлись 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки постагрессивного периода. Состояние микроциркуляции у всех обследованных осуществляли в утренние часы контрольных суток исследования, при температуре помещения 22–26°C, в положении лежа на спине, продолжительностью 3 минуты. Унифицированной областью являлась кожа наружной нижней трети плеча на 2 см выше шиловидного отростка лучевой кости с обеих сторон. Данная область отражает состояние общей микроциркуляции, бедна артериоло-венулярными анастомозами и наиболее точно отображает кровоток в нутритивном русле (Крупаткин А. И., 2005; Козлов В. И., 2007).

Оценка состояния микроциркуляции проводилась методом ЛДФ, которую осуществляли с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-02) отечественного производства (НПО “ЛАЗМА”, РФ). Выбор метода не был случаен, так как он является наиболее информативным, неинвазивным, доступным, репрезентативным и простым в использовании методом исследования состояния микроциркуляции, обладает уникальными диагностическими возможностями, позволяя не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявлять особенности регуляции микрокровотока (Крупаткин А. И., 2005; Козлов В. И., 2007; Дынник О. Б., 2008; Громов П. В., 2011). Контрольными точками исследования являлись 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки постагрессивного периода. Состояние микроциркуляции у всех обследованных осуществляли в утренние часы контрольных суток исследования, при температуре помещения 22–26°C, в положении лежа на спине, продолжительностью 3 минуты. Унифицированной областью являлась кожа наружной нижней трети плеча на 2 см выше шиловидного отростка лучевой кости с обеих сторон. Данная область отражает состояние общей микроциркуляции, бедна артериоло-венулярными анастомозами и наиболее

точно отображает кровоток в нутритивном русле (Крупаткин А. И., 2005; Козлов В. И., 2007).

Одновременно с регистрацией состояния микроциркуляторного кровотока проводили забор образцов крови для лабораторных исследований структурно-функционального состояния эндотелия. Иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы Biomedica (Австрия) в сыворотке крови определяли содержание ЭТ-1. Продукцию NO и vWF оценивали с помощью тест-систем фирмы R&D Systems (США) и Technoclone (Австрия), с использованием комплекта оборудования для ИФА (ридер, вошер, шейкер-инкубатор) фирмы «BioRad» (США).

Мониторинг центральной гемодинамики осуществлялся с помощью аппарата «PiCCO plus» фирмы «PULSION medical system» (Германия), термодилуционным методом определяли следующие показатели: сердечный индекс (СИ), индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИССС), индекс глобального конечного диастолического объема (ИГКДО), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ). Для реализации данной методики в асептических условиях под местной анестезией производилась пункция общей бедренной артерии с последующей установкой по методике Сельдингера термодилуционного катетера PULSIOCATH 5F (Киров М. Ю., 2004; Кузьков В. В., 2008).

Статистическая обработка данных, полученных в результате исследования, с построением графических схем и таблиц проводилась с использованием пакетов Microsoft Excel и Microsoft Word программного обеспечения Microsoft Office 2010 (MicrosoftTM) и программы статистического анализа GraphPad InStat version 3.06 GraphPad Software 2003 (Sigma, USA). Описательная статистика использовалась для систематизации, наглядного представления материала в виде графиков и таблиц и их количественного описания. Для определения нормальности выборки использовался критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении как метод статистической оценки использовался t-критерий Стьюдента. В случае ненормального распределения данных оценка статистической значимости

межгрупповых различий результатов проводилась с использованием критерия парных сравнений U-теста Манна – Уитни (Mann-Whitney U Test), внутригрупповых различий – с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Обработанные данные представлялись в виде среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (σ) для каждого показателя. Для оценки связи проводился расчет коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым уровнем был принят $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Нарушения в системе микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных острым церебральным повреждением. Средние уровни периферической тканевой перфузии у больных и пострадавших с острым церебральным повреждением приведены на рисунке 1.

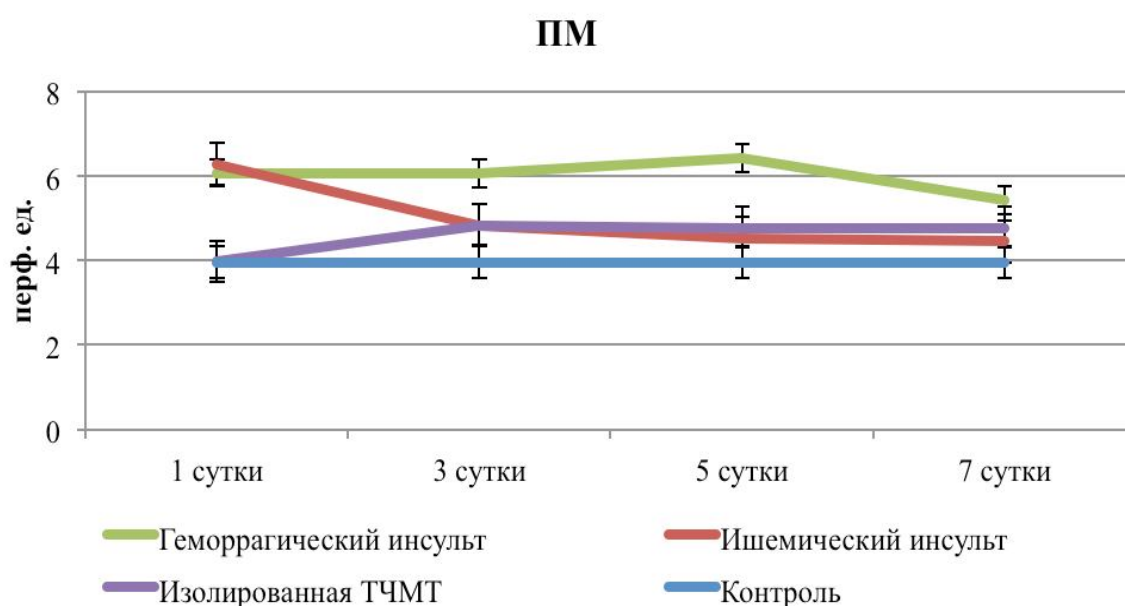


Рисунок 1 – Динамика среднего уровня показателя микроциркуляции в условиях острого церебрального повреждения

В 1-е сутки исследования как для ишемического, так и для геморрагического инсульта характерным было увеличение перфузии тканей, о чем свидетельствовала величина ПМ, регистрирующаяся выше контрольных значений. В дальнейшем, начиная с 3-х суток, ПМ в группе ишемического инсульта определялся в диапазоне контрольных данных, тогда как указанный

показатель при геморрагическом инсульте на протяжении всего периода исследования был выше контрольных данных. Перфузия в условиях острого церебрального повреждения, обусловленного изолированной ТЧМТ, весь период наблюдений определялась в нормальном диапазоне. Обеспечение перфузии происходило за счет повышения нагрузки на активные модуляторы сосудистого тонуса, величина как НТ, так и МТ при ОНМК как по ишемическому, так и по геморрагическому типу определялись значимо выше контрольных данных и сочеталась со сниженными значениями СКО и КВ. В условиях повреждения головного мозга травматического происхождения (изолированная ТЧМТ) отличий в величине СКО, НТ и МТ не определялось (рисунок 2).

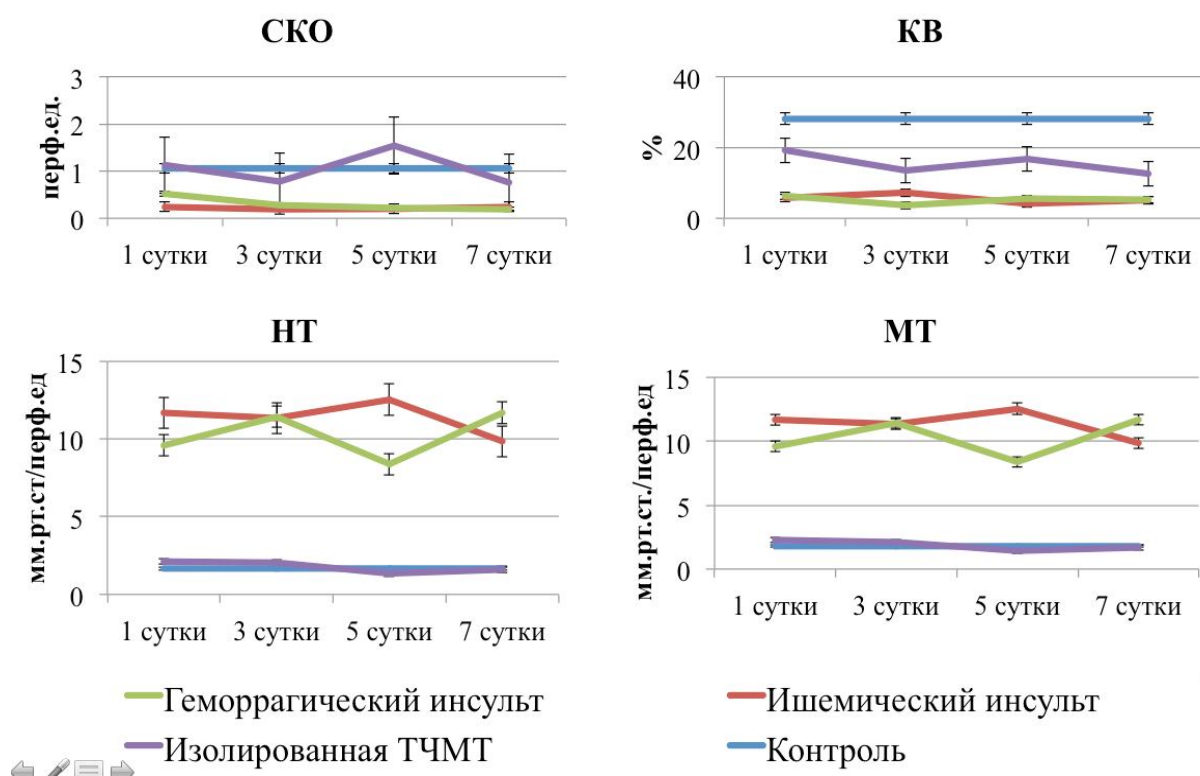


Рисунок 2 – Динамика средних значений среднеквадратического отклонения, коэффициента вариации, нейрогенного и миогенного тонуса при остром церебральном повреждении

Динамика концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции при остром церебральном повреждении приведена на рисунке 3.

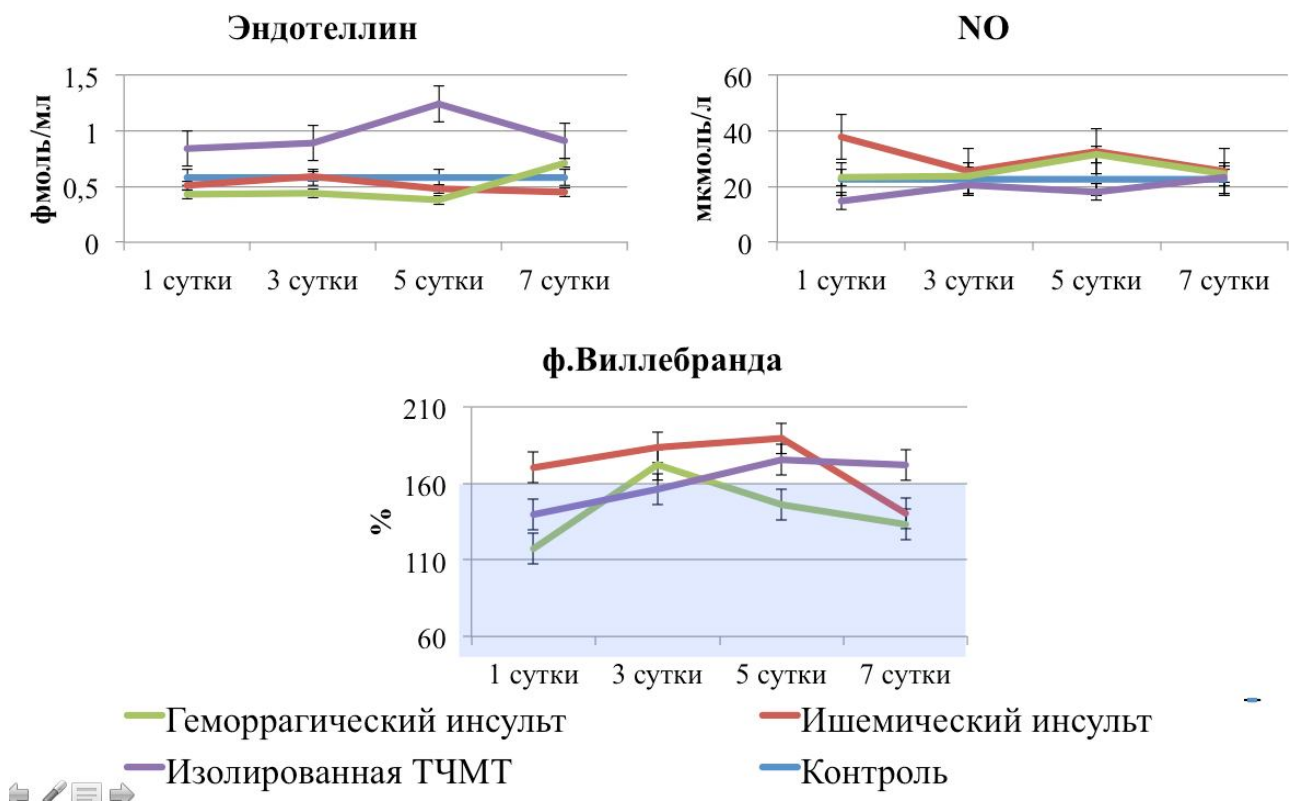


Рисунок 3 – Динамика концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции при остром церебральном повреждении

В отношении маркеров функционального состояния эндотелия мы определили увеличение концентрации ЭТ при ТЧМТ на протяжении всего периода исследования, тогда как при сосудистых поражениях мозга значения этого показателя определялись в нормальном диапазоне. В отношении NO разница регистрировалась лишь при ишемическом ОНМК в 1-е сутки, в остальном отличий не фиксировалось. Активность ф. Виллебранда определялась повышенной в период 1–5-е сутки у больных ишемическим инсультом, при геморрагическом ОНМК изменений в величине указанного показателя не регистрировалось, а для ТЧМТ характерным явилось постепенное увеличение активности ф. Виллебранда с превышением контрольного диапазона на 5-е сутки.

Таким образом, изменения общей микроциркуляции при комах, обусловленных острыми геморрагическими и ишемическими инсультами, были однотипны. При геморрагическом инсульте повышение перфузии тканей

регистрировалось более выраженным и сохранялось дольше в отличие от ишемического. Ишемический инсульт сопровождался более ранним развитием структурного повреждения эндотелия, в сравнении с геморрагическим. В свою очередь травматическое повреждение головного мозга сопровождалось исходным снижением периферической перфузии тканей, при этом сохранялся функциональный резерв микроциркуляторного русла для реагирования на воздействие активных модуляторов микрокровотока, также ТЧМТ сопровождалось постепенным нарастанием повреждения эндотелия в отличие от ОНМК различной природы.

У 10 пострадавших с изолированной ТЧМТ сразу же после удаления гематом и санации очагов ушиба-размозжения мозга проводилась регистрация микроциркуляторного кровотока головного мозга, данные приведены в таблице 2.

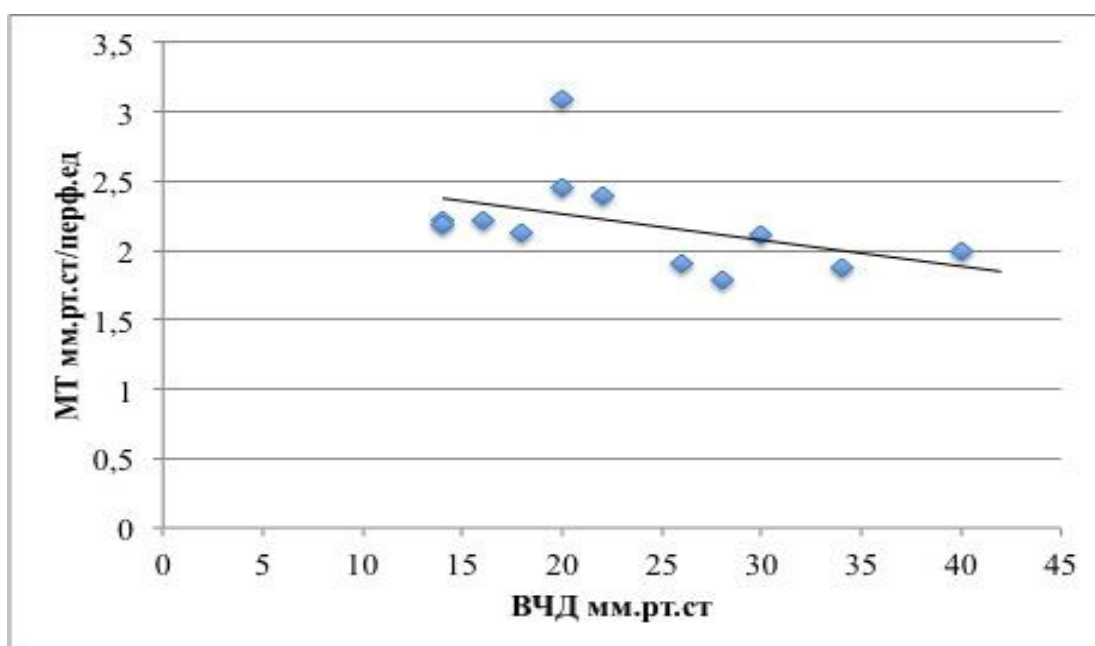
Таблица 2 – Показатели микроциркуляции кожи и головного мозга у пострадавших с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой (подгруппа 3) ($M \pm \sigma$)

Показатели микроциркуляции	Мозг, n = 10	Кожа руки, n = 10
ПМ, перф. ед	7,85 ± 1,57*	2,57 ± 0,38
СКО, перф. ед	1,37 ± 0,17	2,09 ± 0,40
КВ, %	62,34 ± 14,41	87,81 ± 15,54
НТ, мм рт. ст/перф. ед	1,49 ± 0,22	1,76 ± 0,31
МТ, мм рт. ст/перф.ед	2,27 ± 0,30	2,40 ± 0,54
Примечание: * – статистическая достоверность в сравнении между группами ($p < 0,05$).		

Уровень перфузии в ткани головного мозга определялся значительно выше в отличие от такового зарегистрированного на коже, о чем свидетельствовала величина ПМ, такой факт находит свое объяснение в особенностях строения микроциркуляторного русла в различных областях организма. Значимых различий в значениях остальных показателей микроциркуляторного кровотока не определялось, что косвенно свидетельствовало об однонаправленности реакций микрососудистого русла на травму. Однако при определении

взаимосвязей между показателями периферической микроциркуляции и микроциркуляции головного мозга корреляции не выявлялось, что позволяет предположить о наличии различных уровней регуляции функционирования микрогемодинамического русла мозга и кожи, то есть отличия в структуре микрососудов мозга отражаются и на их функции.

Мониторинг ВЧД проводился 12 пострадавшим подгруппы 3. Проведение корреляционного анализа показало наличие обратной сильной связи между значениями ВЧД и активным модулятором микроциркуляторного русла – МТ (рисунок 4).



Коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = -0,600$, при $p < 0,05$.

Рисунок 4 – Корреляция миогенного тонуса кожи и внутричерепного давления

Такой факт свидетельствовал в пользу того, что более тяжелое повреждение головного мозга приводило к нарушению активных механизмов регуляции тканевой перфузии. Высокие уровни ВЧД (30 мм рт. ст. и выше) влекли за собой истощение всех механизмов ауторегуляции и, в том числе, системы церебральной защиты.

2. Нарушения микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных распротраненным гнойным перитонитом и тяжелой

сочетанной травмой. Средние уровни периферической тканевой перфузии у больных распространенным гнойным перитонитом и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой приведены на рисунке 5.

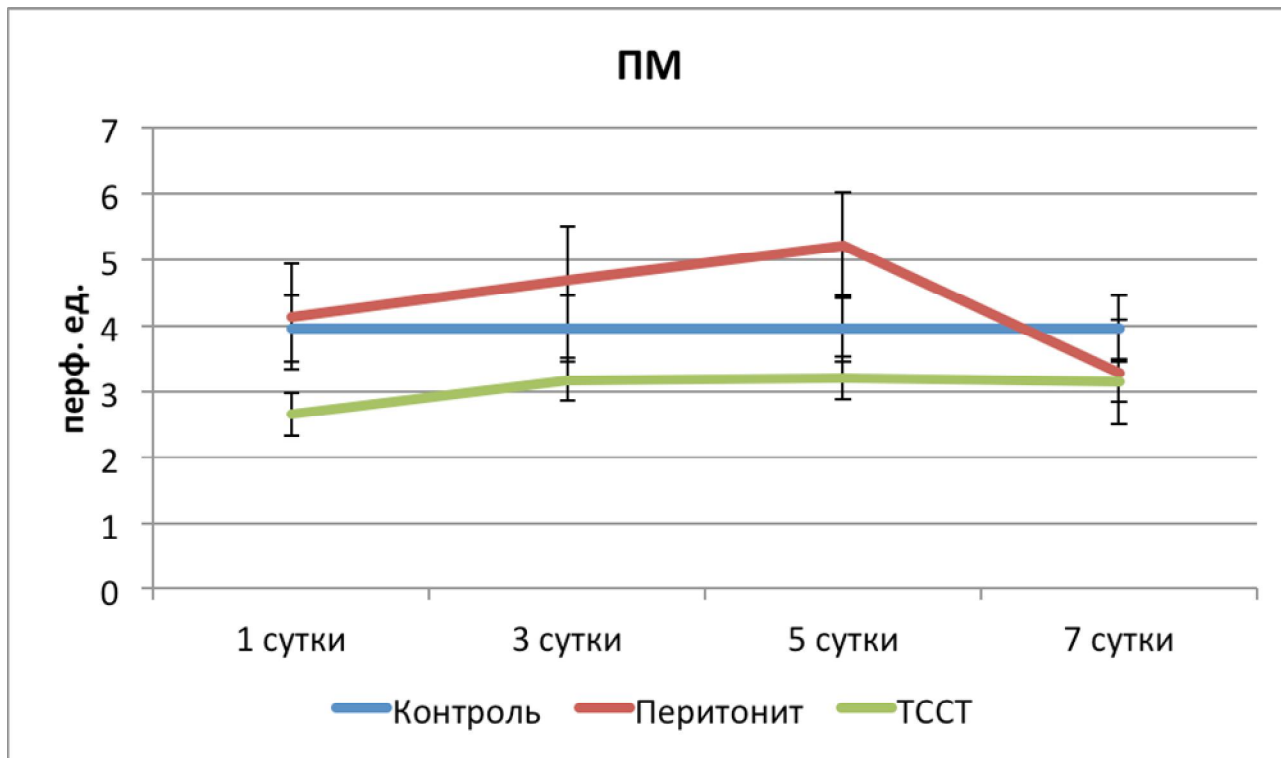


Рисунок 5 – Динамика среднего уровня показателя микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных распространенным гнойным перитонитом и тяжелой сочетанной травмой

Уровень периферической перфузии у больных распространенным гнойным перитонитом и пострадавших с ТССТ определялся в диапазоне контрольных значений на протяжении всего периода исследований.

Сохранность перфузии тканей кровью при перитоните обеспечивалась за счет повышения вклада в регуляцию сосудистого тонуса активных факторов управления микрокровоотком, так СКО, КВ, НТ и МТ определялись выше контрольных значений. При ТССТ, напротив, определялось снижение СКО и КВ, при нормальных величинах тонусов (рисунок 6).

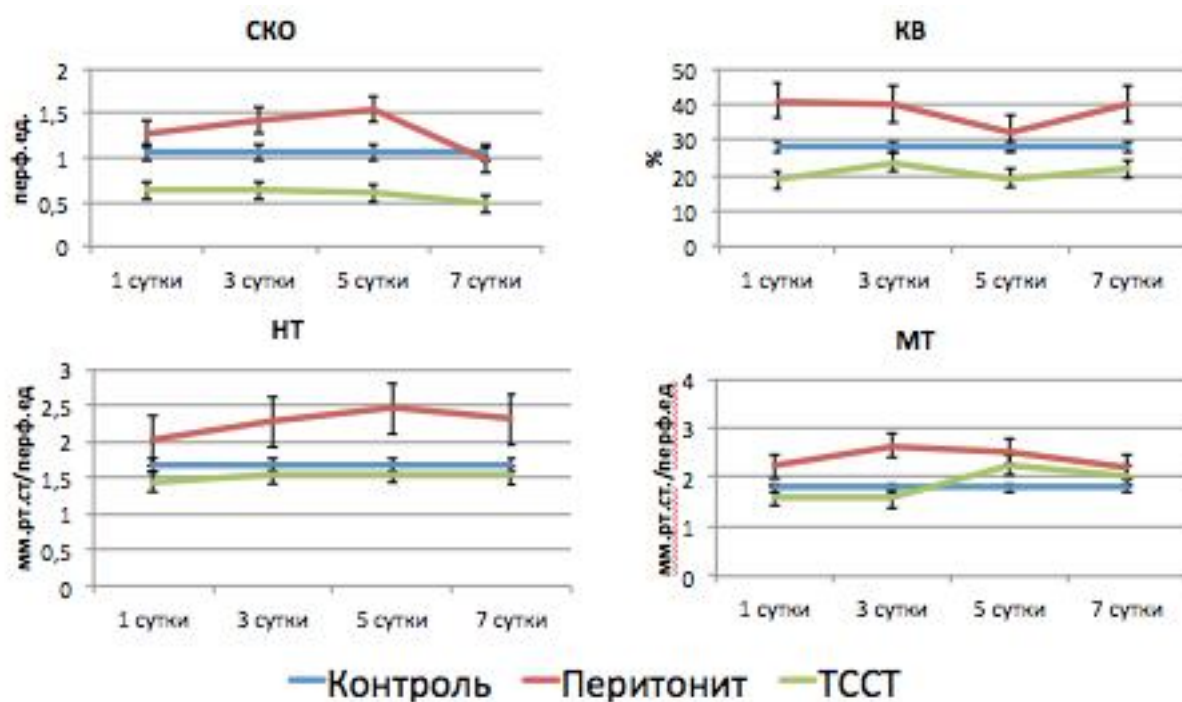


Рисунок 6 – Динамика средних значений среднеквадратического отклонения от среднеарифметического значения показателя микроциркуляции, коэффициента вариации нейрогенного и миогенного тонуса при критических состояниях, обусловленных распространенным гнойным перитонитом и тяжелой сочетанной травмой

Динамика концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции при критических состояниях, обусловленных распространенным гнойным перитонитом и тяжелой сочетанной травмой, показана на рисунке 7.

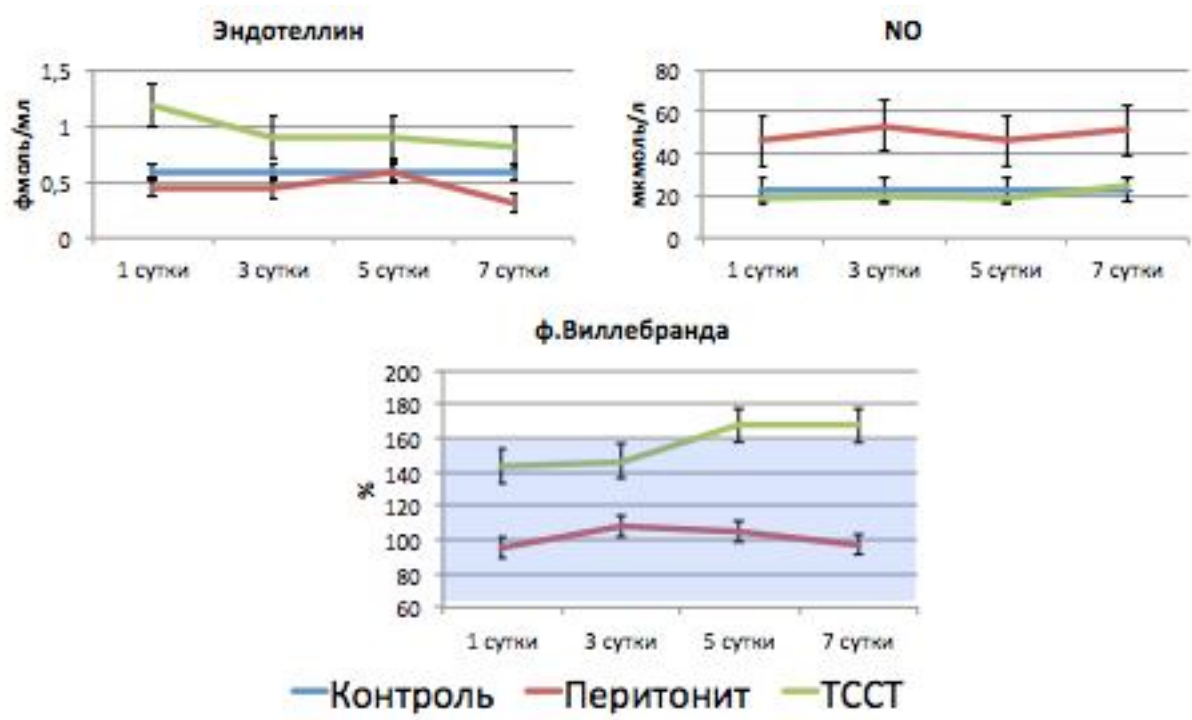


Рисунок 7 – Динамика концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции при критических состояниях, обусловленных распространенным гнойным перитонитом и тяжелой сочетанной травмой

Для больных перитонитом была характерна дисфункция эндотелия с преобладающей активностью именно вазодилатирующих агентов, нормальные значения ЭТ при высоких цифрах NO. Для ТССТ характерна была обратная картина – увеличение ЭТ при нормальных значениях NO. Активность ф. Виллебранда в обеих подгруппах регистрировалась в нормальном диапазоне, однако ее уровень при ТСТ определялся значимо выше такового при перитоните.

У 18 больных распространенным гнойным перитонитом, причиной которого явилась перфорация полого органа, во время оперативного вмешательства проводилась оценка состояния микроциркуляции кишечника, полученные данные приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели микроциркуляции кожи и кишки у больных распространенным гнойным перитонитом (подгруппа 4) при интраоперационном исследовании ($M \pm \sigma$)

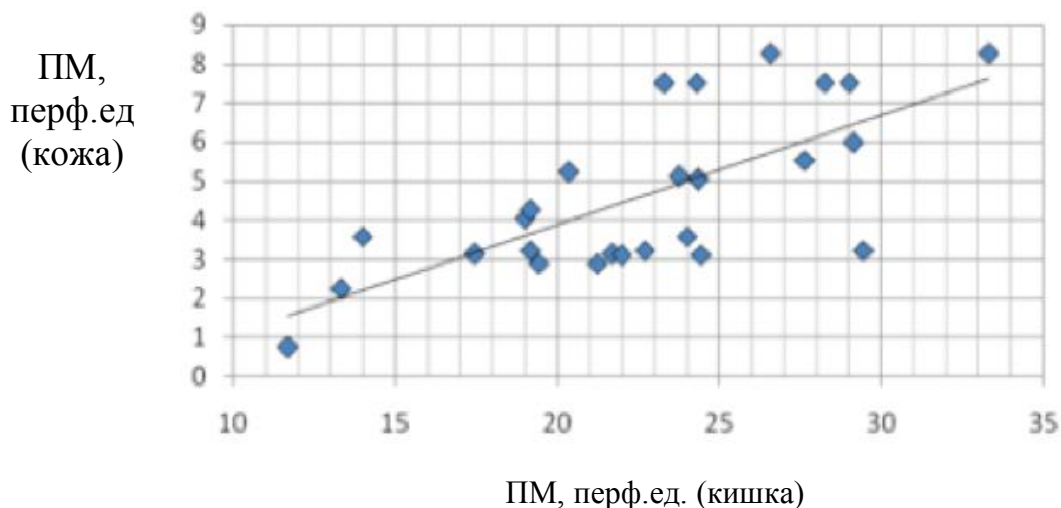
Показатель	Кожа руки Контроль n = 35	Кожа руки n = 18	Интактный участок кишки n = 18	Пораженный участок кишки n = 18
ИМ, перф. ед.	3,96 ± 0,38	5,04 ± 0,45	22,1 ± 1,02•	16,95 ± 1,78*
СКО, перф. ед.	1,06 ± 0,1	1,5 ± 0,26	3,33 ± 0,6•	4,31 ± 0,59*
Кv, %	28,08 ± 1,61	28,21 ± 2,75	18,31 ± 2,66•	34,02 ± 5,54*
НТ, мм рт. ст/перф. ед	1,67 ± 0,1	1,61 ± 0,11	1,53 ± 0,09	1,87 ± 0,19
МТ, мм рт. ст/перф. ед	1,79 ± 0,1	2,17 ± 0,12°	2,08 ± 0,12°	2,23 ± 0,16°
Примечание: * – статистическая достоверность сравнения интактного и пораженного участков кишки ($p < 0,05$); • – статистическая достоверность сравнения интактного участка кишки и кожи руки ($p < 0,05$); ° – статистическая достоверность сравнений с контрольной группой ($p < 0,05$).				

Перфузия тканей в области перфорации кишки определялась достоверно сниженной в сравнении с ее неповрежденным участком, это подтверждалось статистически значимыми меньшими параметрами ИМ, СКО и КВ. По величинам НТ и МТ достоверной разницы получено не было, такой факт свидетельствовал об однонаправленности реакций активных регуляторов сосудистого тонуса в пораженном и интактном участке кишки.

Более высокий уровень перфузии кишечника в отличие от такового на коже находил свое объяснение в различиях анатомо-гисто-физиологических особенностей строения изучаемых областей, именно этим обусловлены более высокие значения основных показателей (ИМ, СКО, КВ) микроциркуляции кишечника.

Рассматривая НТ и МТ кишки и кожи достоверной разницы получено не было, что свидетельствовало об одинаковой выраженности работы активных регуляторов сосудистого тонуса в исследованных областях.

Определение взаимосвязи показателей микроциркуляции кишечника и кожи у больных подгруппы 4 выявило прямую значимую корреляционную связь по показателю микроциркуляции (рисунок 8).



Коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r=0,649$, при $p<0,05$.

Рисунок 8 – Корреляция индекса микроциркуляции кожи и кишечника

Таким образом, чем выше определялся уровень средней перфузии кишки, тем выше был индекс микроциркуляции кожи (Пат. № 2457778. Способ диагностики нарушения микроциркуляции тонкой кишки у пациентов с разлитым перитонитом). Такая картина позволяла заключить о наличии механизмов регуляции, которые компенсаторно обеспечивают стабильность микроциркуляции кишки (Косовских А. А. с соавт., 2012).

3. Состояние центральной гемодинамики при критических состояниях, обусловленных острым церебральным повреждением сосудистой и травматической природы, распространенным гнойным перитонитом и тяжелой сочетанной травмой. В таблице 4 приведены данные о состоянии центральной гемодинамики при критических состояниях, обусловленных острым церебральным повреждением сосудистой и травматической природы, распространенным гнойным перитонитом и тяжелой сочетанной травмой.

В зависимости от причины, являвшейся пусковым моментом критического состояния, регистрировались отличия и в реакциях на повреждение со стороны центральной гемодинамики.

Для ишемического инсульта характерным являлся гипокинетический тип кровообращения, тогда как при геморрагическом ОНМК регистрировался

нормодинамический, а изолированная ТЧМТ сопровождалась гипердинамическими реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы. В условиях распространенного гнойного перитонита наблюдались нормо- и гипердинамический типы кровообращения, а тяжелая сочетанная травма сопровождалась гипокINETическим ответом сердечно-сосудистой системы на факт повреждения. Проведение корреляционного анализа между показателями центральной гемодинамики и микроциркуляции не выявило значимых взаимосвязей. Такой факт, по нашему мнению, отражает различную сущность регуляторных механизмов поддержания макро – и микрогемодинамики и никоим образом не свидетельствует о разобщении микро- и макроциркуляторного русла.

Таблица 4 – Показатели центральной гемодинамики при критических состояниях, обусловленных острым церебральным повреждением сосудистой и травматической природы, распространенным гнойным перитонитом и тяжелой сочетанной травмой ($M \pm \sigma$)

Ишемический инсульт (подгруппа 1)				
Показатель	1-е сутки n = 8	3-и сутки n = 8	5-е сутки n = 8	7-е сутки n = 7
ЧСС, уд./мин.	86,52 ± 017	82,46 ± 1,27	87,34 ± 1,64	82,99 ± 1,99
СИ, л/мин/м ²	2,83 ± 0,06	3,29 ± 0,07*	3,06 ± 0,06	3,08 ± 0,09
ИОПСС, дин/с/мин	3159,43 ± 96,13	2533,43 ± 72,80*	2720,81 ± 84,80*	2987,37 ± 130,94*
ИГКДО, мл/м ²	650,19 ± 9,54	682,98 ± 9,33*	642,79 ± 9,49	620,81 ± 10,12*
ИВСВЛ, мл/кг	6,98 ± 0,13	7,72 ± 0,18*	8,54 ± 0,29*	8,78 ± 0,36*
Геморрагический инсульт (подгруппа 2)				
	1-е сутки n = 8	3-и сутки n = 8	5-е сутки n = 8	7-е сутки n = 6
ЧСС, уд./мин.	78,06 ± 1,01	77,57 ± 1,20	77,97 ± 1,10	83,07 ± 2,63
СИ, л/мин/м ²	3,01 ± 0,05	3,07 ± 0,06	3,07 ± 0,05	3,59 ± 0,07*
ИОПСС, дин/с/мин	2917,69 ± 55,83	2641,59 ± 60,74*	2579,92 ± 55,48*	2156,63 ± 45,79*
ИГКДО, мл/м ²	670,28 ± 9,61	716,97 ± 11,12*	711,88 ± 10,68*	745,36 ± 17,27*
ИВСВЛ, мл/кг	7,59 ± 0,15	8,22 ± 0,21	9,23 ± 0,25*	9,23 ± 0,35*

Продолжение таблицы 4

Изолированная тяжелая черепно-мозговая травма (подгруппа 3)				
	1-е сутки n = 13	3-и сутки n = 13	5-е сутки n = 13	7-е сутки n = 12
ЧСС, уд./мин.	91,30 ± 1,95	96,50 ± 1,47	95,75 ± 4,14	95,66 ± 3,88
СИ, л/мин/м ²	5,47 ± 0,28	5,36 ± 0,20	5,28 ± 0,3	4,34 ± 0,3*
ИОПСС, дин/с/мин	1385,00 ± 93,76	1395,00 ± 167,61	1436,37 ± 131,04	1798,60 ± 235,64
ИГКДО, мл/м ²	642,00 ± 35,78	617,12 ± 17,69	678,50 ± 55,08	686,16 ± 3,56
ИВСВЛ, мл/кг	7,22 ± 0,36	7,37 ± 0,75	8,12 ± 0,66	7,30 ± 0,33
ИВСВЛ, мл/кг	7,59 ± 0,15	8,22 ± 0,21	9,23 ± 0,25*	9,23 ± 0,35*
Распространенный гнойный перитонит (подгруппа 4)				
	1-е сутки n = 13	3-и сутки n = 13	5-е сутки n = 13	7-е сутки n = 12
ЧСС, уд./мин.	111,6 ± 1,9	109,8 ± 3,1	112,1 ± 3,8	112,4 ± 4
СИ, л/мин/м ²	4,54 ± 0,17	4,16 ± 0,26	4,91 ± 0,43	4,68 ± 0,42
ИОПСС, дин/с/мин	1912,1 ± 119,05	1750,2 ± 98	1843,92 ± 234,6	1627,1 ± 135,03
ИГКДО, мл/м ²	662,8 ± 48,7	702,7 ± 20,5	734,3 ± 22,12	669,4 ± 23,8
ИВСВЛ, мл/кг	7,46 ± 0,4	8,54 ± 0,35	9,15 ± 0,42•	9,38 ± 0,5•
Тяжелая сочетанная травма (подгруппа 5)				
	1-е сутки n = 20	3-и сутки n = 20	5-е сутки n = 18	7-е сутки n = 16
ЧСС, уд./мин.	112,3 ± 3,2	100,4 ± 2,1*	104,8 ± 1,8*	100,2 ± 2,3*
СИ, л/мин/м ²	2,88 ± 0,14	3,7 ± 0,06*	3,96 ± 0,06*	4,3 ± 0,1*
ИОПСС, дин/с/мин	2886,81 ± 187,15	1922,31 ± 36,8*	1747,37 ± 35,4*	1665,12 ± 51,61*
ИГКДО, мл/м ²	530,13 ± 22	565,79 ± 9,98*	639,85 ± 15,47*	688,26 ± 26,3*
ИВСВЛ, мл/кг	6,84 ± 0,33	8,48 ± 0,4*	8,44 ± 0,44*	8,66 ± 0,35*
Примечание: *– различие статистически значимо в сравнении с 1-ми сутками внутри подгрупп (p < 0,05, тест Манна – Уитни)				

4. Нарушения микроциркуляции в условиях острого респираторного дистресс-синдрома. Состояние микроперфузии у больных в критическом состоянии при развитии ОРДС приведено на рисунке 9.

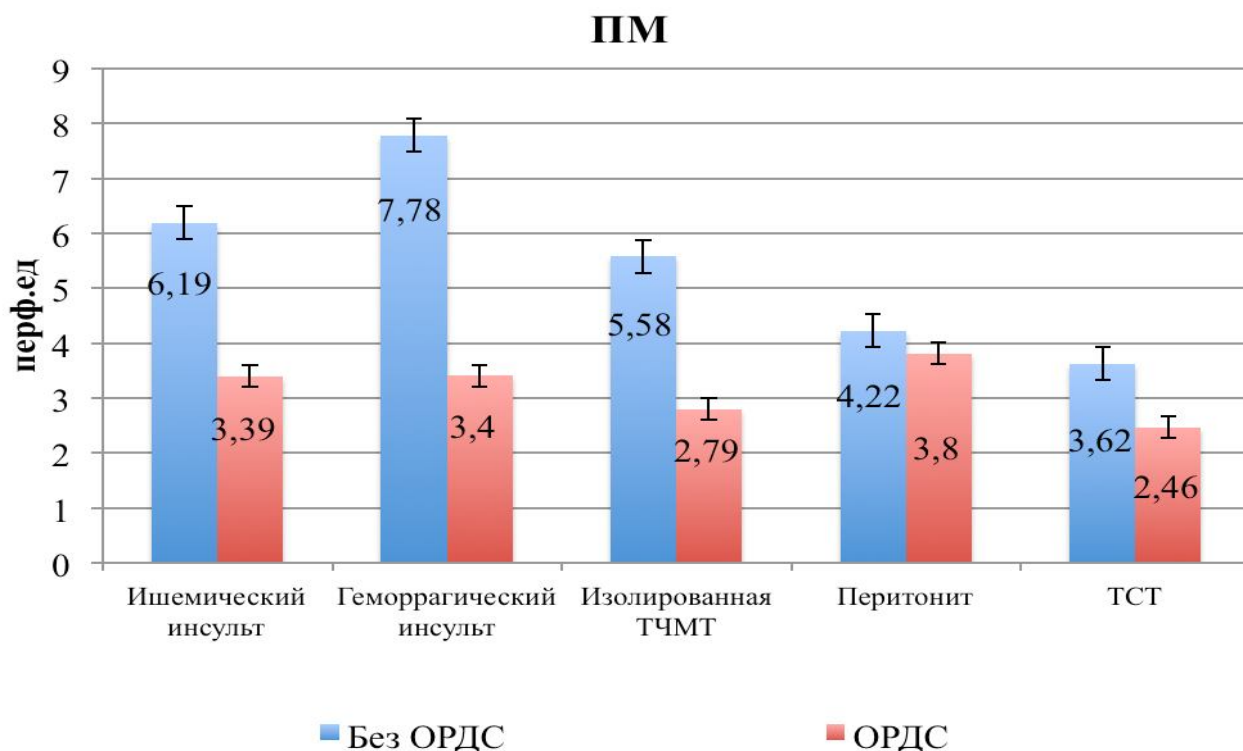


Рисунок 9 – Состояние микроперфузии у больных в критическом состоянии при развитии ОРДС

Оценка периферической перфузии при развитии ОРДС в условиях острого церебрального повреждения как травматической, так и сосудистой природы, а также при тяжелой сочетанной травме показала, что развитие осложнений со стороны легких приводило к ухудшению периферической перфузии – ПМ регистрировался достоверно сниженным в сравнении с больными без ОРДС.

У больных перитонитом развитие осложнений со стороны легких приводило не к непосредственному ухудшению ПМ, а к еще большему усугублению активных модуляторов кожного кровотока (миогенного компонента сосудистого тонуса).

5. Состояние системы микроциркуляции в зависимости от исхода заболевания. Рассматривая значения периферической перфузии в зависимости от исхода заболевания, мы выявили следующее: при остром церебральном повреждении и тяжелой сочетанной травме неблагоприятный исход

сопровождался достоверно низкими в сравнении с выжившими больными цифрами ПМ (рисунок 10).

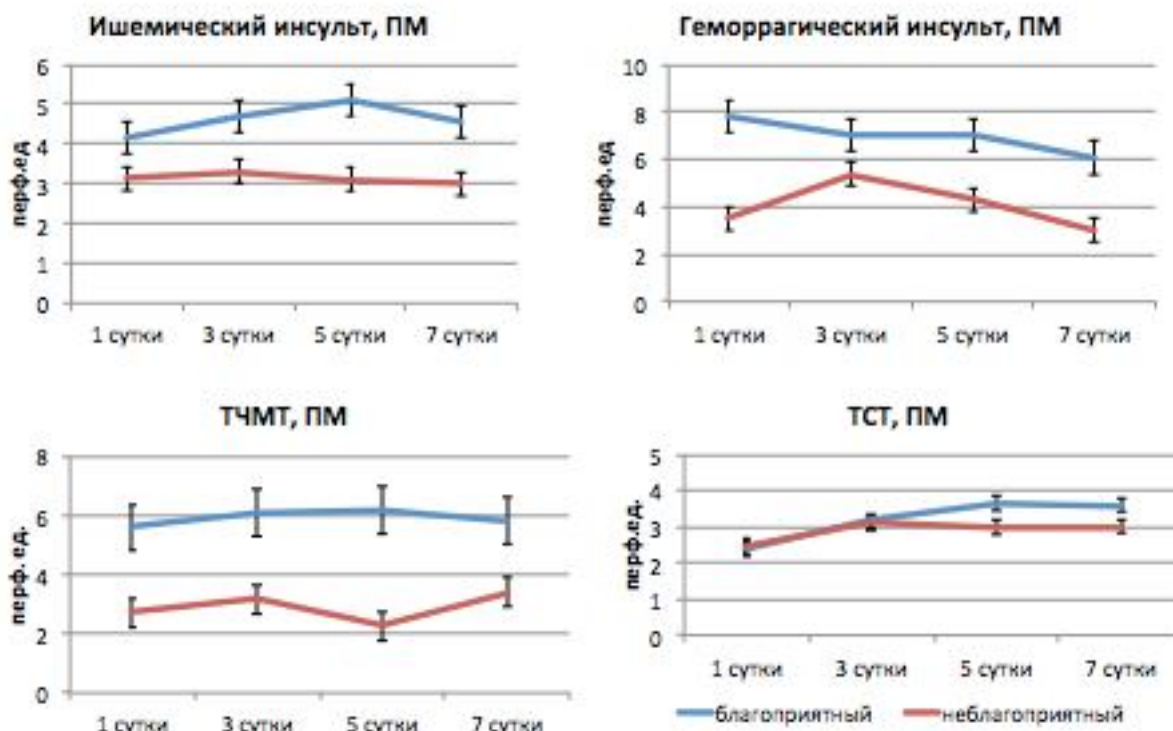


Рисунок 10 – Состояние микроциркуляции при остром церебральном повреждении и тяжелой сочетанной травме с учетом исхода

При перитоните мы не наблюдали непосредственного снижения периферической перфузии при неблагоприятном исходе, однако наблюдалось ухудшение регуляции состояния микроциркуляторного русла в первую очередь за счет активных модуляций кожного кровотока, обусловленных в большей степени локальным (миогенным) механизмом (рисунок 11).

Универсальность критического состояния заключается в особом подходе к его лечению, которое, как правило, направлено на восполнение и/или замещение утраченных функций организма, и, зачастую, носит «посиндромный» характер. Основной целью терапии критических состояний является восстановление адекватной тканевой перфузии, снижение которой ниже необходимого уровня приводит к метаболическим нарушениям, предшествующим полиорганной дисфункции (Зильбер А. П., 2000; Мороз В. В., 2003; Sallisaimi M., 2013).

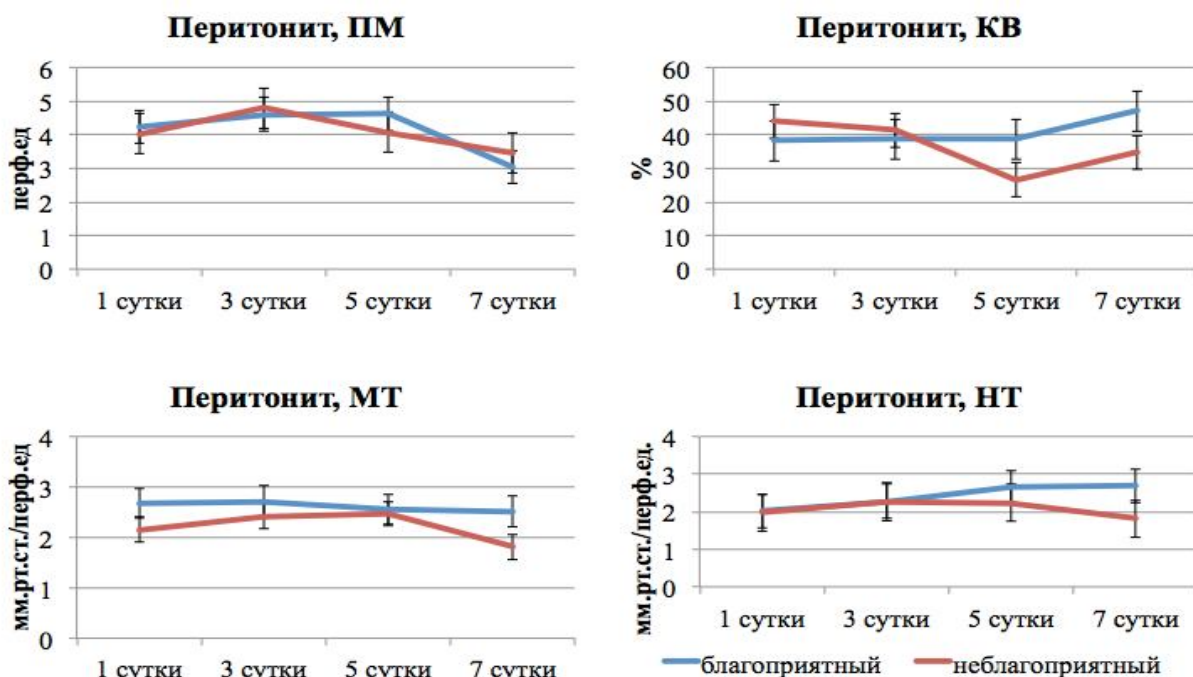


Рисунок 11 – Состояние микроциркуляции при распространенном гнойном перитоните в зависимости от исхода заболевания

Причиной развития критического состояния могут являться различные пусковые факторы: тяжелое повреждение головного мозга, массивная кровопотеря при тяжелой сочетанной травме, системное воспаление и другие. Своевременное выделение первоочередного звена нарушений микроперфузии может способствовать проведению дифференцированной терапии. Ведущая причина развития критического состояния вносит свои особенности в нарушения микроциркуляции (Косовских А. А. с соавт., 2013).

Воспалительные причины критического состояния, в частности распространенный гнойный перитонит, в отличие от повреждений головного мозга сосудистой природы как по ишемическому, так и по геморрагическому типу характеризовались сохранностью эластичности микроциркуляторного русла и лучшей возможности ответа на влияние активных модуляторов микрокровотока, что сочеталось в основном с функциональными сдвигами со стороны эндотелия, заключавшимися в выраженной вазодилатирующей активности, при меньших его структурных изменениях. В свою очередь, критическое состояние, обусловленное травматическим повреждением

головного мозга, сопровождалось выраженной вазоспастической реакцией со стороны эндотелия.

Повреждения головного мозга сосудистого характера в отличие от тяжелых скелетных повреждений сопровождались более выраженными структурно-функциональными повреждениями эндотелия, тогда как травматические причины критического состояния сопровождались выраженным функциональным вазоспастическим ответом эндотелия с постепенным нарастанием его структурного повреждения к концу периода наблюдений.

Сравнительная оценка нарушений микроциркуляторного кровотока при критических состояниях, вызванных тяжелым травматическим повреждением головного мозга и тяжелой сочетанной травмой, продемонстрировала тождественные реакции на травму со стороны эндотелия. Отличия заключались лишь в исходном посттравматическом снижении периферической перфузии в условиях ТСТ, при одинаковой реакции на травму модуляторов микроциркуляторного русла.

Воспалительные причины развития критического состояния в отличие от тяжелых травматических повреждений характеризовались более высоким уровнем периферической тканевой перфузии, что обеспечивалось повышением вклада в регуляцию микрогемодинамики активных модуляторов микроциркуляторного русла и большей вазорелаксирующей реакцией эндотелия, тогда как ТСТ сопровождалась увеличением вазоспастических эндотелиальных влияний.

6. Лечебные мероприятия, направленные на коррекцию микроциркуляторных расстройств при критических состояниях. В связи с выявленными нарушениями в системе микроциркуляции у больных и пострадавших группы сравнения в интенсивную терапию основной группы был включен комплекс лечебных мероприятий, направленный на коррекцию микрососудистых расстройств в максимально ранние сроки. Обязательным принципом терапии выявленных нарушений являлось адекватное лечение основной патологии, устранение патогенетических механизмов, усугубляющих изменения микроциркуляторного кровотока.

Всем пострадавшим в обязательном порядке проводилась адекватная респираторная терапия, адекватность вентиляции оценивалась по данным КОС. Гемостазкорригирующая терапия проводилась с учетом клинико-патогенитических вариантов развития ДВС-синдрома (Чурляев Ю. А., 1997). Для коррекции белково-энергетической недостаточности в комплексе лечебных мероприятий использовалась ранняя нутритивная поддержка.

Наряду с вышеперечисленными принципами в комплексной терапии больных основной группы использовались методы целенаправленной коррекции нарушений в системе микроциркуляции: сочетание инфузии реамберина в дозировке 400 мл/сут. 5 дней с перфтораном в дозе 3 мл/кг/сут. в течение 2 суток. Выбор данных препаратов был обусловлен следующим: янтарная кислота, являющаяся основой реамберина, влияя на метаболизм клетки, способствует разрешению тканевого ацидоза за счет купирования гипоксии, улучшая и восстанавливая процессы, протекающие на уровне микрососудистого русла (Заржецкий Ю. В. с соавт. 1997; Афанасьева А. Н., 2007); перфторан же улучшает реологические свойства крови и способен вернуть в функционирование спазмированные капилляры, тем самым улучшая микроциркуляцию и снижая гетерогенность микроциркуляторного русла (Мороз В.В., 2006, 2010). Необходимо отметить, что применение реамберина при ТЧМТ ограничено в виду противопоказаний в виде отека головного мозга. Принятию решения об использовании инфузии данного препарата предшествовало проведение СКТ, при исключении выраженного грубого отека головного мозга вопрос о применении решался положительно, в остальных случаях применялась лишь инфузия перфторана в дозе 3 мл/кг/сут. в течение 3 дней.

Положительные эффекты применения предложенной схемы терапии в условиях острого церебрального повреждения заключались не в непосредственном изменении перфузионного кровотока, а в улучшении регуляторных воздействий активных модуляторов микрососудистого тонуса (рисунок 12).

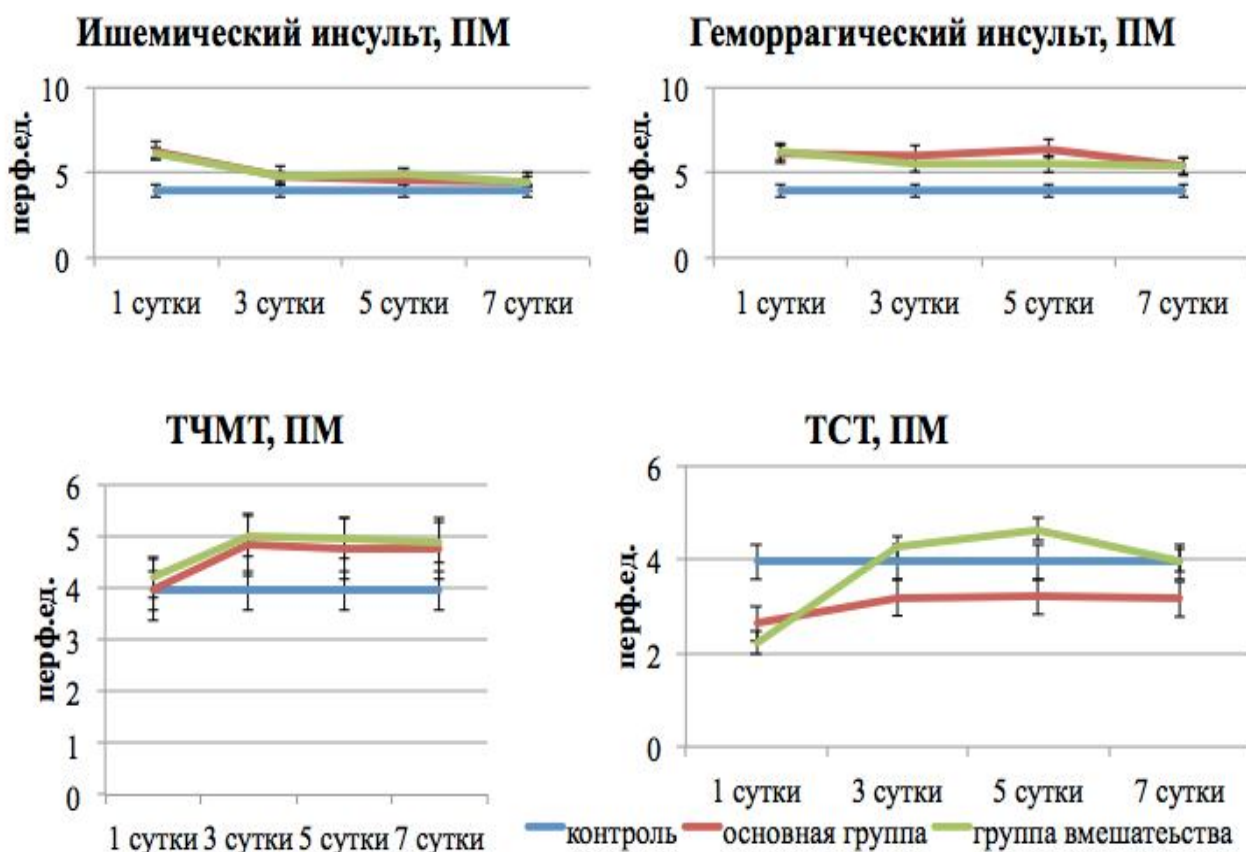


Рисунок 12 – Динамика значений показателя микроциркуляции у больных ишемическим и геморрагическим инсультами, изолированной тяжелой черепно-мозговой и тяжелой сочетанной травмой в основной группе и группе сравнения

При этом в условиях ишемического ОНМК улучшение регуляторных влияний регистрировалось более выраженным, чем при геморрагическом инсульте. Такая же картина была характерна и для распространенного гнойного перитонита, когда регистрировалось не непосредственное изменение уровня тканевой перфузии, а улучшение ответа микрососудов на регулирующие влияния (рисунок 13).

У пострадавших с ТСТ улучшение периферической перфузии тканей происходило за счет улучшения регуляторных влияний со стороны активных модуляторов микрокровотока, при этом восстановление микрогемодинамики происходило раньше в сравнении с пострадавшими основной группы.

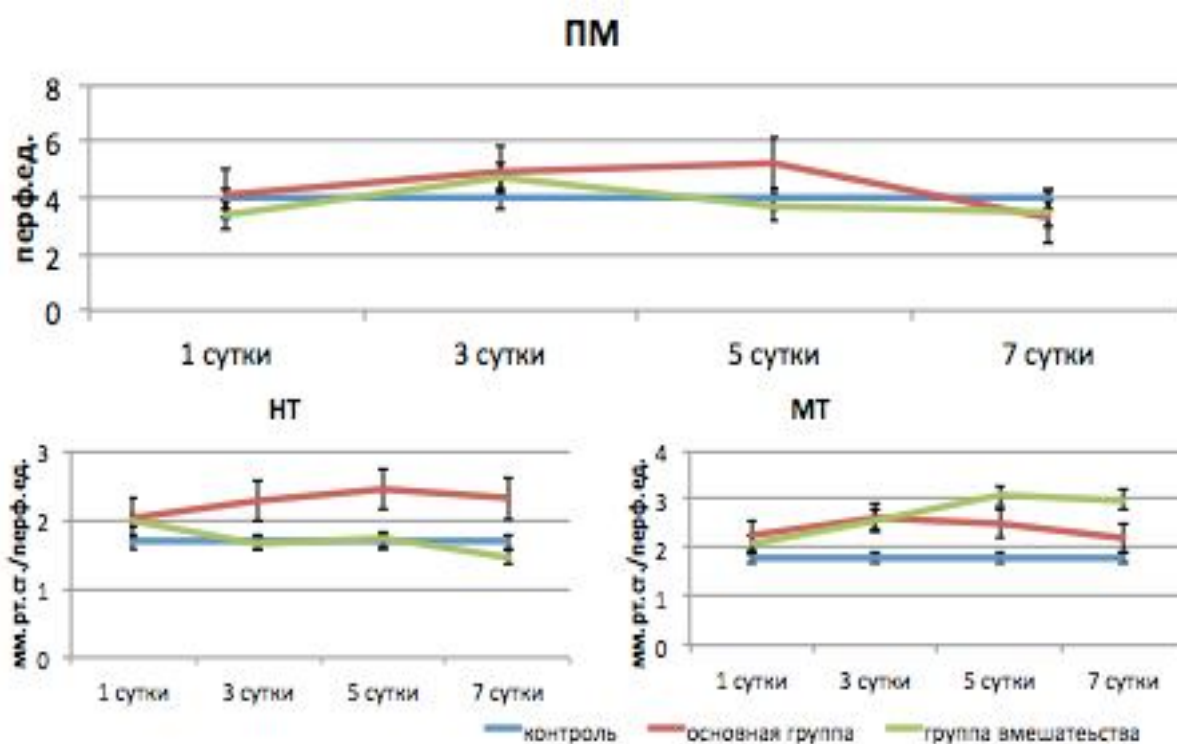


Рисунок 13 – Динамика значений показателя микроциркуляции, нейрогенного и миогенного тонуса у больных распространенным гнойным перитонитом в основной группе и группе сравнения

Согласно данным проведенного исследования, применение целенаправленной дифференцированной коррекции нарушений микроциркуляции в комплексе интенсивной терапии при критических состояниях, обусловленных различными пусковыми факторами, приводило к снижению количества осложнений со стороны легких (с 37 % до 30,7 %) и общей летальности в основной группе на 7,1 %.

Для оценки эффективности использования целенаправленной коррекции нарушений микроциркуляции у больных в критическом состоянии мы провели расчет отношения шансов (odds ratio (OR) (Реброва О. Ю., 2002). Данные приведены в таблице 5.

Приведенные данные наглядно демонстрируют, что при критических состояниях, обусловленных сосудистыми, травматическими и воспалительными причинами, отношение шансов направлено в сторону

снижения. Такой факт свидетельствовал об уменьшении вероятности летального исхода при применении инфузии реамберина 400 мл/сут. 5 дней в сочетании с перфтораном 3 мл/кг/сут. в течение 2-х дней.

Таблица 5 – Отношение шансов в группе сравнения и основной группе

Подгруппа, (n)	Благоприятный исход (n)	Неблагоприятный исход (n)	OR
Ишемический инсульт			
Подгруппа 1, (18)	7	11	0,82
Подгруппа 1а, (16)	7	9	
Геморрагический инсульт			
Подгруппа 2, (18)	6	12	0,86
Подгруппа 2а, (16)	7	9	
Тяжелая черепно-мозговая травма			
Подгруппа 3, (34)	14	20	0,7
Подгруппа 3а, (20)	10	10	
Распространенный гнойный перитонит			
Подгруппа 4, (51)	23	28	0,74
Подгруппа 4а, (42)	22	20	
Тяжелая сочетанная травма			
Подгруппа 5, (48)	20	28	0,71
Подгруппа 5а, (36)	18	18	

ВЫВОДЫ

1. Изменения микроциркуляции при комах, обусловленных острыми геморрагическими и ишемическими инсультами, однотипны и направлены на обеспечение перфузии тканей кровью за счет повышения нейрогенного и миогенного тонуса (более 3 мм рт. ст./перф. ед.). Травматическое повреждение головного мозга сопровождается исходным снижением периферической перфузии тканей в сравнении с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Повышение внутричерепного давления более 15 мм рт. ст. ухудшает миогенную регуляцию сосудистого тонуса (менее 1,5 мм рт. ст./перф. ед.).

2. При геморрагическом инсульте развиваются более ранние функциональные нарушения эндотелия, а при ишемическом – структурные. При тяжелой черепно-мозговой травме повреждение эндотелия регистрируется с 5-х суток, а при инсультах с 1-х суток постагрессивного периода. При тяжелой черепно-мозговой травме периферическая тканевая перфузия обеспечивается за счет вазоконстрикторных механизмов эндотелия (повышение концентрации эндотелина 1 более $0,58 \text{ фмоль/мл} \pm 0,07 \text{ фмоль/мл}$).

3. Сохранность перфузии тканей кровью при распространенном гнойном перитоните обеспечивается увеличением миогенного и нейрогенного тонуса (более 2 мм рт. ст./перф. ед.) в сочетании с дисфункцией эндотелия за счет преобладающей вазодилатирующей активности (повышение концентрации метаболитов оксида азота более $22,59 \text{ мкмоль/л} \pm 5,47 \text{ мкмоль/л}$). Уровень периферической перфузии кожи на уровне верхней трети наружной поверхности предплечья отражает состояние перфузии стенки кишечника и позволяет косвенно судить об уровне перфузии кишечной стенки.

4. При тяжелой сочетанной травме уровень периферической перфузии поддерживается за счет высокого вклада в поддержание сосудистого тонуса вазоконстрикторных эндотелиальных факторов (увеличение концентрации эндотелина 1 более $0,58 \text{ фмоль/мл} \pm 0,07 \text{ фмоль/мл}$), при этом, адекватный микрокровоток на фоне комплекса интенсивной терапии достигается лишь с 3-х суток.

5. По результатам мониторинга с использованием PULSION технологий в период 1–3-и сутки для ишемического инсульта характерен гиподинамический тип кровообращения, для геморрагического – нормодинамический, для изолированной тяжелой черепно-мозговой травмы – гипердинамический. Распространенный гнойный перитонит характеризуется нормо- и гипердинамическим типом кровообращения, а тяжелая сочетанная травма – гиподинамическим. Между показателями центральной гемодинамики и микроциркуляции не выявляются статистически значимые корреляционные взаимосвязи.

6. Наиболее приемлемыми параметрами состояния периферической тканевой перфузии являются показатель микроциркуляции, нейрогенный и миогенный тонус. Неблагоприятный исход критических состояний сопровождается снижением микрокровотока (значения показателя микроциркуляции менее 3,5–4 перф. ед.) на фоне увеличения значений миогенного и нейрогенного тонуса.

7. Развитие острого респираторного дистресс-синдрома сопровождается ухудшением микроциркуляции. При ишемическом и геморрагическом инсультах ухудшается периферическая перфузия. При тяжелой черепно-мозговой травме ухудшается и перфузия, и регуляция микрососудистого русла за счет нейрогенного и миогенного тонуса. При распространенном гнойном перитоните ухудшается миогенная регуляция сосудистого тонуса при сохраненной периферической микрогемоперфузии. При тяжелой сочетанной травме значимо ухудшается периферическая перфузия и миогенная регуляция микрососудистого тонуса.

8. Целенаправленная коррекция расстройств микроциркуляции с использованием перфторана и реамберина в комплексе интенсивной терапии критических состояний, обусловленных различными пусковыми факторами, не приводит к непосредственному увеличению тканевой перфузии, однако улучшает регуляцию микрососудистого тонуса и тем самым позволяет уменьшить количество легочных осложнений на 6,3 % и общую летальность на 7,1 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным в критическом состоянии показан динамический мониторинг микроциркуляции методом лазерной доплеровской флуометрии, выполняемый у постели больного и позволяющий проводить оценку основных параметров микроциркуляции: показателя микроциркуляции, нейрогенного и миогенного тонусов, – изменение которых расценивается как расстройства регуляции микрокровотока.

2. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции целесообразно проводить одновременно с фиксацией микрокровотока аппаратной методикой, что позволяет более широко трактовать регистрирующиеся нарушения

микроциркуляции.

3. Динамическое снижение показателя микроциркуляции (ниже 3 перф. ед.) при неизменной или нарастающей величине нейрогенного тонуса более 2 мм рт. ст./перф. ед. расценивается как предвестник ухудшения общего состояния больного.

4. Величина показателя микроциркуляции кожи на уровне верхней трети наружной поверхности предплечья отражает состояние перфузии стенки кишечника и служит ориентиром для решения вопроса об уточнении лечебной тактики при критических состояниях, вызванных распространенным гнойным перитонитом.

5. В комплекс интенсивной терапии критических состояний, обусловленных травматическими, сосудистыми и воспалительными причинами, целесообразно включать целенаправленную коррекцию нарушений микроциркуляции (инфузия реамберина 400 мл/сут. в течение 5 дней и перфторана в дозе 3 мл/кг/сут. в течение 2 дней). При тяжелой черепно-мозговой травме применять реамберин нужно после исключения выраженной (более 15 мм рт. ст.) внутричерепной гипертензии (мониторинг ВЧД или проведение СКТ).

6. Подготовка перфторана к инфузии проводится следующим образом: после размораживания при комнатной температуре 21–25°C и осмотра на гомогенность рассчитывается необходимый объем раствора (3 мл/кг), избыток в стерильных условиях удаляется из емкости и после проведения биологической пробы весь рассчитанный объем вводится внутривенно капельно со скоростью 60–120 кап./мин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нарушения микроциркуляции, внутричерепного и церебрального перфузионного давлений при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю. А. Чурляев, М. Ю. Вереин, Д. Г. Данцигер, **С. Л. Кан**, В. Я. Мартыненко, Е. В. Григорьев // **Общая реаниматология**. – 2008. – Т. IV, № 5. – С. 5–9.

2. Острый респираторный дистресс-синдром при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю. А. Чурляев, М. Ю. Вереин, **С. Л. Кан**,

Е. В. Григорьев, Н. Н. Епифанцева, Т. П. Айкина // **Общая реаниматология.** – 2009. – Т. V, № 2. – С. 21–26.

3. Система микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом / **С. Л. Кан**, А. А. Косовских, О. С. Золоева, А. В. Екимовских, С. В. Воеводин, Н. В. Шлейхер // **Общая реаниматология.** – 2011. – Т. VII, № 4. – С. 20–23.

4. Функциональные изменения микроциркуляции у шахтеров в зависимости от стажа подземных работ / О. С. Золоева, Е. В. Быкова, А. Р. Вартанян, **С. Л. Кан**, Л. Ю. Редкокаша, Ю. А. Чурляев, Е. В. Григорьев // **Общая реаниматология.** – 2011. – Т. VII, № 5. – С. 10–14.

5. Функциональное состояние микроциркуляции кишечника при разлитом перитоните / А. А. Косовских, **С. Л. Кан**, Ю. А. Чурляев, О. С. Золоева, А. И. Баранов, О. О. Кругляков // **Общая реаниматология.** – 2012. – Т. VIII, № 2. – С. 33–37.

6. Периферическая микроциркуляция и функции эндотелия при комах, обусловленных острым нарушением мозгового кровообращения / **С. Л. Кан**, Ю. А. Чурляев, Д. Г. Данцигер, А. А. Косовских, А. В. Екимовских, П. Г. Ситников // **Общая реаниматология.** – 2012. – Т. VIII, № 3. – С. 31–35.

7. Коррекция нарушений микроциркуляции при распространенном гнойном перитоните / А. А. Косовских, **С. Л. Кан**, Ю. А. Чурляев, Е. В. Быкова // **Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.** – 2012. – Т. 6. – С. 41–44.

8. Особенности формирования эндотелиальной дисфункции у шахтеров-подземников / О. С. Золоева, Ю. А. Чурляев, А. В. Екимовских, **С. Л. Кан**, А. А. Косовских, Д. Г. Данцигер // **Медицина в Кузбассе.** – 2012. – № 4. – С. 26–30.

9. Общие закономерности нарушений микроциркуляции при тяжелой сочетанной травме у шахтеров / Е. В. Быкова, А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев, **С. Л. Кан**, К. В. Лукашев, Е. В. Григорьев // **Политравма.** – 2012. – № 4. – С. 52–56.

10. Мороз, В. В. Особенности течения критических состояний у шахтеров / В. В. Мороз, Ю. А. Чурляев, **С. Л. Кан** / **Общая реаниматология.** – 2012. – Т. VIII, № 4. – С. 88–94.

11. Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях / А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев, **С. Л. Кан**, А. Н. Лызлов, Т. В. Кирсанов, А. Р. Вартанян // **Общая реаниматология**. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 18–22.
12. Механизмы дисфункции сосудистого эндотелия у шахтеров / А. В. Екимовских, Ю. А. Чурляев, Н. Н. Елифанцева, **С. Л. Кан**, Д. Г. Данцигер, Л. Ю. Редкокаша // **Сибирский медицинский журнал**. – 2013. – Т. 28, № 3. – С. 28–34.
13. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у шахтеров-подземников / А. В. Платонов, **С. Л. Кан**, Д. Г. Данцигер, В. И. Халепа, Ю. А. Чурляев // **Медицина в Кузбассе**. – 2013. – № 4. – С. 53–58.
14. Оценка гемодинамического статуса у больных с панкреонекрозом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом, как предиктора осложнений фибробронхоскопии / Г. А. Комаров, А. Г. Короткевич, Ю. А. Чурляев, **С. Л. Кан**, П. Г. Ситников // **Медицина в Кузбассе**, 2014. – Т. 13, № 1. – С. 32–37.
15. Сравнительный анализ и коррекция нарушений микроциркуляции при изолированной тяжелой черепно-мозговой и политравме / **С. Л. Кан**, Ю. А. Чурляев, А. А. Косовских, О. Г. Фомкин, Д. Г. Данцигер // **Политравма**. – 2015. – № 3. – С. 31–39.
16. Оценка перфузии при политравме / А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев, **С. Л. Кан**, О. Г. Фомкин, Д. Г. Данцигер, Т. В. Кирсанов // **Политравма**. – 2015. – № 2. – С. 29–36.
17. **Пат. № 2457778** С 1 Российская Федерация, МПК А 61В 5/026. Способ диагностики нарушения микроциркуляции тонкой кишки у пациентов с разлитым перитонитом / Косовских А. А., Чурляев Ю. А., **Кан С. Л.**, Баранов А. И., Токмакова Т. О.; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей. – № 2011118906/14; заявл. 11.05.2011; опубл. 10.08.2012. – Бюл. № 22. – 2 с.
18. **Пат. № 2547997** С 1 Российская Федерация, МПК А 61В 8/06. Способ определения готовности грануляционной ткани ожоговых ран к аутодермопластике / Косовских А. А., Чурляев Ю. А., **Кан С. Л.**, Тузовский А. В., Катунин М. А.; Новокузнецкий государственный институт

усовершенствования врачей. – № 2014109626/14; заявл. 12.03.2014; опубл. 10.04.2015. – Бюл. № 10. – 2 с.

19. Состояние системы микроциркуляции у шахтеров-подземников / О. С. Золоева, Е. В. Быкова, **С. Л. Кан**, А. А. Косовских, А. В. Екимовских // Вестник Кузбасского научного центра: Выпуск № 15 «Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению». – Кемерово, 2012. – С. 58–59.

20. Состояние микроциркуляции при разлитом перитоните / А. А. Косовских, **С. Л. Кан**, Ю. А. Чурляев, А. Г. Афанасьев // Вестник Кузбасского научного центра: Выпуск № 15 «Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению». – Кемерово, 2012. – С. 82 – 84.

21. Central hemodynamics and microcirculation in miners related with the underground work experience / Y. A. Churlyayev, M. Y Verein, A. R. Vartanian, E. V. Bykova, **S. L. Kan**, N. N. Kosyreva // Novinky v anesteziologii a intenzivnej medicíne 2010. – 17 : kongres slovenských anesteziológov s medzinárodnou účasťou. 19–21 máj 2010, Piešťany, 2010. – P. 170–172.

22. Изменения микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом / **С. Л. Кан**, М. Ю. Вереин, А. А. Косовских, Е. В. Быкова, А. Р. Варганян // Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии : материалы научно-практической конференции, 8 декабря 2010 г. – Москва, 2010. – С. 41–44.

23. Дисфункция эндотелия при комах, обусловленных ишимическими инсультами / П. Г. Ситников, **С. Л. Кан**, М. Ю. Вереин, А. В. Екимовских, Н. Н. Епифанцева // Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии : материалы научно-практической конференции, 8 декабря 2010 г. – Москва, 2010. – С.80–83.

24. Состояние микрогемодинамики у пациентов с абдоминальным сепсисом / **С. Л. Кан**, А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев, А. Р. Варганян, Н. В. Шлейхер, А. Н. Романов // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии : материалы VIII Всероссийского Байкальского конгресса // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2011. – № 28. – С. 31–32.

25. Коррекция нарушений микроциркуляции при критических

состояниях, обусловленных тяжелой сочетанной травмой / **С. Л. Кан**, А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев, В. С. Соколовский, Ю. И. Михайловичев // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии : сборник материалов X Всероссийского Байкальского конгресса. – Иркутск, 2013. – С. 27–28.

26. Коррекция нарушений микроциркуляции при тяжелой сочетанной травме / **С. Л. Кан**, А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев, А. Ю. Подкорытова // Многопрофильная больница: проблемы и решения : сборник материалов XVII юбилейной Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2013. – С. 50–51.

27. **Кан, С. Л.** Коррекция нарушений микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных разлитым гнойным перитонитом / **С. Л. Кан**, Ю. А. Чурляев, А. А. Косовских // Многопрофильная больница: интеграция специальностей : сборник материалов XVIII Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2014. – С. 32–34.

28. **Кан, С. Л.** Коррекция нарушений микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных разлитым гнойным перитонитом / **С. Л. Кан**, Ю. А. Чурляев, А. А. Косовских // Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии. Клиническая фармакология с позиции врача анестезиолога-реаниматолога : сборник материалов X межрегиональной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2013. – С. 156–159.

29. **Кан, С. Л.** Нарушения микроциркуляции и функции эндотелия при критических состояниях, обусловленных изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой / **С. Л. Кан**, А. А. Косовских // Медицина XXI века : сборник материалов IV научно-практической конференции молодых ученых. – Новокузнецк, 2014. – С. 37–39.

30. Косовских, А. А. Расстройства микроциркуляции при тяжелой сочетанной травме у шахтеров / А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев, **С. Л. Кан** // Медицина XXI века : сборник материалов IV научно-практической конференции молодых ученых. – Новокузнецк, 2014. – С. 47–49.

31. Платонов, А. В. Роль эндотелия в процессе формирования долгосрочной адаптации системы микроциркуляции у шахтеров-подземников к вредным условиям труда / А. В. Платонов, **С. Л. Кан**, Ю. А. Чурляев //

Медицина XXI века : материалы IV научно-практической конференции молодых ученых. – Новокузнецк, 2014. – С. 72 –74.

32. Коррекция расстройств микроциркуляции при абдоминальном сепсисе / А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев, **С. Л. Кан**, О. Г. Фомкин // Медицина XXI века : сборник материалов V научно-практической конференции молодых ученых. – Новокузнецк, 2015. – С. 67–68.

33. Коррекция микроциркуляторных нарушений при политравме / Т. В. Кирсанов, **С. Л. Кан**, А. А. Косовских, Ю. А. Чурляев // Медицина XXI века : сборник материалов V научно-практической конференции молодых ученых. – Новокузнецк, 2015. – С. 57–59.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЧД	– внутричерепное давление
ДВС-синдром	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИВСВЛ	– индекс внесосудистой воды легких
ИОПСС	– индекс общего периферического сосудистого сопротивления
ЛДФ	– лазерная доплеровская флуометрия
МТ	– миогенный тонус
НТ	– нейрогенный тонус
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ПМ	– показатель микроциркуляции
СИ	– сердечный индекс
СКО	– среднее квадратичное отклонение
ТСТ	– тяжелая сочетанная травма
ТЧМТ	– тяжелая черепно-мозговая травма
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭТ	– эндотелин 1-21
Kv	– коэффициент вариации
NO	– оксид азота (активные метаболиты)
vWF	– фактор Виллебранда