

Нарушения кардио- и гемодинамики при эндотоксическом шоке

Одним из тяжелейших осложнений инфекционных заболеваний и хирургических вмешательств является септический шок, смертность при котором достигает, по данным некоторых авторов, 50 % [8]. Ключевую роль в развитии клинической картины септического шока играют глубокие и часто необратимые нарушения гемодинамики — снижение артериального давления и сердечного выброса [12].

Экспериментальным эквивалентом септического шока является шок, возникающий при введении в кровь эндотоксинов — продуктов жизнедеятельности микробной клетки. В экспериментальных условиях чаще всего используют эндотоксин *E. coli*, относящийся к грамм-отрицательным микроорганизмам, которые в 60—80 % случаев ответственны за возникновение бактериемии в клинике [18]. Эндотоксин является О-антигеном *E. coli*, полисахаридная часть молекулы которого определяет антигенную специфичность, а липидная ее часть (липид А) — биологическую активность [12].

Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования, механизмы нарушений кровообращения и деятельности сердца при септическом шоке остаются недостаточно изученными. Особенно противоречивы данные о характере влияния эндотоксина на коронарное кровообращение [10] и сократительную функцию миокарда [12, 14]. О характере реакций емкостных сосудов при этой форме шока сведений практически нет.

При развитии септического шока или введении эндотоксина в кровь происходит активация ряда биологически активных веществ, в том числе системы комплемента сыворотки крови и фосфолипазы A_2 [1]. Последняя, воздействуя на фосфолипиды клеточных мембран, потенцирует образование арахидиновой кислоты и ее биологически активных метаболитов — тромбоксана, простагландинов, лейкотриенов.

Известно, что количество простаноидов (простагландинов и тромбоксана) в циркулирующей крови при эндотоксемии увеличивается [9]. Имеются сведения также, что блокада биосинтеза простаноидов при эндотоксическом шоке снижает степень развития гипотензии и смертность [15]. Вместе с тем, гемодинамические механизмы протекторного действия блокаторов биосинтеза простаноидов при эндотоксическом шоке требуют дальнейшего изучения.

В связи с вышеизложенным цель нашей работы состояла в исследовании гемодинамической характеристики эндотоксического шока, выяснении относительной роли сердечного и сосудистого компонентов в его развитии, а также определении роли простаноидов в нарушениях гемодинамики.

Методика

Эксперименты проведены на 16 беспородных собаках под хлоралозно-уретановым (0,07 и 0,3 г/кг соответственно) наркозом. Эндотоксический шок воспроизводили введением в кровь бактериального эндотоксина *E. coli* штамм 06В26 (1,5—2 мг/кг). Эндотоксин был получен в лаборатории биохимии микроорганизмов Института микробиологии и вирусологии АН УССР совместно с сотрудниками этой лаборатории по методу Boivin [2].

С целью изучения непосредственного эффекта эндотоксина на коронарное кровообращение и сократительную функцию миокарда эндотоксин вводили в одну из ветвей левой коронарной артерии — огибающей или нисходящей — в экспериментах без вскрытия грудной клетки. Катетеризацию и аутоперфузию коронарной артерии производили с помощью специально изготовленного тонкостенного жесткого катетера с обтуратором [7], который вводили ретроградно через правую сонную артерию. Об изменениях то-

нуса артериальных сосудов сердца и задней конечности судили по изменениям перфузионного давления в этих сосудистых областях [6]. О характере реакций емкостных сосудов судили, используя методику гемодинамически изолированной задней конечности собаки со стабилизированным притоком и оттоком крови и регистрацией изменений объема крови в экстракорпоральном резервуаре [5].

Для регистрации давления в аорте, левом желудочке и полых венах осуществляли катетеризацию этих областей. Первую производную левожелудочкового давления — dp/dt — и индекс сократимости — $(dp/dt_{\max})/p$ — определяли поударно с помощью специализированного вычислительного устройства «Индекс» [4]. Показатели гемодинамики и сократительной функции сердца регистрировали на чернильно-пишущем многоканальном регистраторе со струйной записью фирмы «Siemens—Elema». Сердечный выброс (СВ) рассчитывали по кривой термодилуции.

Проведено две серии опытов. В первой (8 животных) — после введения эндотоксина динамику развития шока прослеживали в течение 2—4 ч. Во второй (8 собак) — за 15 мин до введения эндотоксина внутривенно вводили блокатор биосинтеза простаноидов индометацин (3—5 мг/кг).

В части опытов определяли содержание тромбоксана в циркулирующей крови с помощью стандартных наборов для радиоиммунного анализа.

Результаты и их обсуждение

Внутрикоронарное введение эндотоксина сопровождалось резким нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы, начинающемся через 35—40 с после введения. Весьма характерным было быстрое и прогрессивно нарастающее снижение артериального давления (рис. 1, 2). Уже через 5 мин после введения эндотоксина системное артериальное давление (САД) в среднем было на 39 % ниже исходного — $(132,8 \pm 27,6)$ мм рт. ст. Затем после кратковременного периода стабилизации оно продолжало снижаться, составляя в конце полуторачасового наблюдения $(39,0 \pm 9,3)$ мм рт. ст., или $(29,4 \pm 7,0)$ % исходного значения. В 5 опытах из 8 САД снижалось на 5-й минуте, более чем на 40 %. Столь же значительно снижался сердечный выброс (СВ): на 5-й минуте реакции он уменьшался от $(2,9 \pm 0,6)$ л/мин до $(59,8 \pm 1,5)$ % этого значения — $(1,7 \pm 0,4)$ л/мин, а через 1,5 ч от начала реакции составлял $(1,2 \pm 0,3)$ л/мин, или $(42,4 \pm 12,8)$ % исходного.

Во время эндотоксического шока снижались и показатели кардиодинамики — систолическое давление в левом желудочке и его первая производная (см. рис. 2) в начальный период шока — до $(61,3 \pm 14,4)$ и $(55,2 \pm 14,1)$ % соответственно, а в последующем, через 1,5 ч — $(54,4 \pm 3,3)$ и $(46,6 \pm 17,9)$ %. Индекс сократимости (ИС) также снижался, однако значительно меньше, чем другие показатели кардиодинамики — в среднем на 17 % исходного. Обращает на себя внимание четкая фазность развития нарушений гемодинамики и функции сердца во время эндотоксического шока. Сразу же после внутрикоронарного введения эндотоксина наступает первая фаза: быстрое и весьма интенсивное снижение всех исследуемых показателей сердечно-сосудистой системы. Максимум снижения наблюдается через 5 мин после попадания эндотоксина в кровь. Затем наступает вторая фаза — относительная компенсация гемодинамических показателей, продолжающаяся 30—45 мин, за которой следует третья фаза — прогрессивное снижение основных показателей гемодинамики и сократительной функции миокарда.

Аналогичная фазность наблюдалась и в изменениях тонуса резистивных сосудов бедренной артерии. Перфузионное давление в бедренной артерии резко снижалось в начальную фазу — в первые 5 мин, затем увеличивалось до исходного значения и даже выше в течение 45 мин и вновь снижалось к концу первого часа реакции (см. рис. 2).

Коронарное сосудистое сопротивление во всех экспериментах снижалось вначале реакции и оставалось пониженным на всем ее протяжении. В среднем сосудистое сопротивление уменьшалось на 29 % исходного. Снижение сосудистого сопротивления по форме и времени развития коррелировало в первую фазу шока с падением САД. В 5 из 8

экспериментов внутрикоронарное введение эндотоксина с коротким латентным периодом (порядка 10 с) сопровождалось резко выраженным депрессорным эффектом, продолжавшимся в течение 25—35 с и включившим в себя снижение артериального давления, замедление частоты

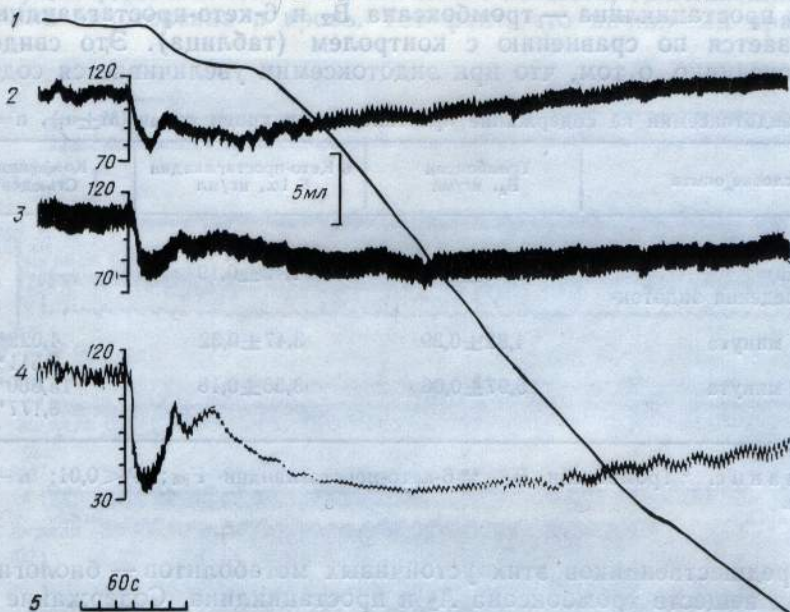


Рис. 1. Депрессорные эффекты при введении эндотоксина:

1 — давление венозного оттока; 2 — перфузионное давление в левой коронарной артерии; 3 — перфузионное давление в бедренной артерии; 4 — системное артериальное давление; 5 — время.

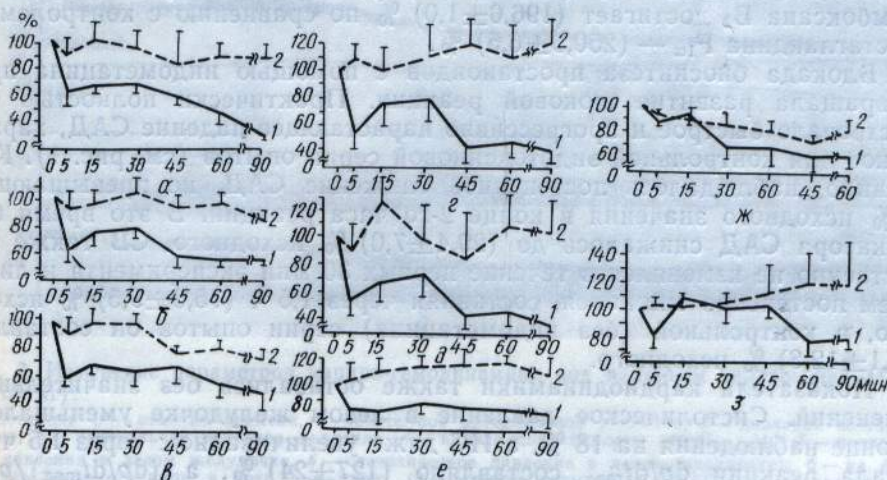


Рис. 2. Влияние эндотоксина на параметры кардио- и гемодинамики в контрольной (с эндотоксином) серии опытов (1) и в серии опытов с предварительным введением индометацина (2):

а — системное артериальное давление; б — давление в левом желудочке; в — минутный объем крови; г — первая производная давления в левом желудочке; д — вторая производная давления в левом желудочке; е — индекс сократимости; ж — перфузионное давление в левой коронарной артерии; з — перфузионное давление в бедренной артерии.

сердечных сокращений и расширение резистивных сосудов системы коронарной и бедренной артерий. По своему характеру этот депрессорный эффект был сходен с кардиогенным депрессорным рефлексом, возникающим при введении в коронарный сосуд вератрина, катехоламинов и АТФ [3].

Во всех экспериментах мы наблюдали выраженное депонирование крови в емкостных сосудах изолированной и перфузируемой задней конечности. Количество крови в экстракорпоральном резервуаре резко

уменьшалось с самого начала реакции. Уже к 15-й минуте оно достигало (30 ± 5) л/кг, а через 1 ч (80 ± 3) мл/кг массы конечности.

Определение содержания простаноидов в крови собак при эндотоксемии показало, что количество стабильных метаболитов тромбксана A_2 и простациклина — тромбксана B_2 и 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$ увеличивается по сравнению с контролем (таблица). Это свидетельствует, очевидно, о том, что при эндотоксемии увеличивается содержа-

Влияние эндотоксемии на содержание простаноидов в крови собак ($M \pm m$), $n=4$

Условие опыта	Тромбксан B_2 , нг/мл	6-Кето-простагландин $F_{1\alpha}$, нг/мл	Коэффициент Стьюдента
Интактные животные (контроль)	$3,11 \pm 0,7$	$1,42 \pm 0,19$	
После введения эндотоксина			
10-я минута	$4,82 \pm 0,39$	$3,47 \pm 0,32$	4,022*
			5,511**
30-я минута	$5,97 \pm 0,06$	$3,56 \pm 0,18$	15,860*
			8,177**

Примечание. * Тромбксин B_2 , ** 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$; $P < 0,01$; n — число измерений.

ние и предшественников этих устойчивых метаболитов — биологически активных веществ тромбксана A_2 и простациклина. Содержание простациклина при эндотоксиновом шоке увеличивается больше, чем содержание тромбксана в обоих указанных временных промежутках: на 10-й минуте количество тромбксана B_2 увеличивается на $(53,0 \pm 6,0)$ %, простагландин $F_{1\alpha}$ — на $(142,0 \pm 0,11)$ %; на 30-й минуте содержание тромбксана B_2 достигает $(196,0 \pm 1,0)$ % по сравнению с контролем, а простагландин $F_{1\alpha}$ — $(250,5 \pm 6,5)$ %.

Блокада биосинтеза простаноидов с помощью индометацина предотвращала развитие шоковой реакции. Практически полностью отсутствовало быстрое и прогрессивно нарастающее падение САД, характерное для контрольной эндотоксиновой серии опытов (см. рис. 1). Как правило, наблюдалось постепенное снижение САД, не превышающее 16 % исходного значения в конце 2-го часа реакции. В это время без блокатора САД снижалось до $(29,4 \pm 7,0)$ % исходного. СВ также существенно не изменялся в течение первых 30 мин эксперимента и лишь затем постепенно снижался, составляя через 1,5 ч $(75,0 \pm 9,5)$ % исходного, в контрольной (без индометацина) серии опытов он составлял $(42,1 \pm 12,8)$ % исходного.

Показатели кардиодинамики также оставались без значительных изменений. Систолическое давление в левом желудочке уменьшалось в конце наблюдения на 18 %, а ИС даже увеличивались: через 1,5 ч от начала реакции $dp/dt_{\max}$ составляло (127 ± 24) %, а $(dp/dt_{\max})/p$ — $(116 \pm 6,0)$ % исходного.

Сопротивление кровотоку бедренных и коронарных резистивных сосудов изменялось неодинаково. Сопротивление бедренных артерий, не изменяясь в течение первых 15 мин после введения эндотоксина, в дальнейшем медленно нарастало, достигая $(120,0 \pm 18,0)$ % исходного. Вместе с тем следует отметить, что вазодилататорная реакция сосудов сердца при эндотоксемии, хотя существенно и уменьшалась в экспериментах с блокадой биосинтеза простаноидов индометацином, но не исчезала полностью (см. рис. 2).

Проведенные результаты свидетельствуют о том, что в различные фазы эндотоксинового шока преобладающее значение в развитии нарушений кровообращения имеют различные гемодинамические механизмы. Первичный депрессорный эффект (резкое, но кратковременное снижение САД, брадикардия, расширение коронарных и бедренных со-

судов), наступающий через 5—10 с и продолжающийся 35—40 с после внутрикоронарного введения эндотоксина, по-видимому имеет рефлексный характер и, по всей вероятности, обусловлен действием на рецепторы сердца биологически активных веществ, выделяющихся при попадании эндотоксина в кровь. Тот факт, что начальный кратковре-

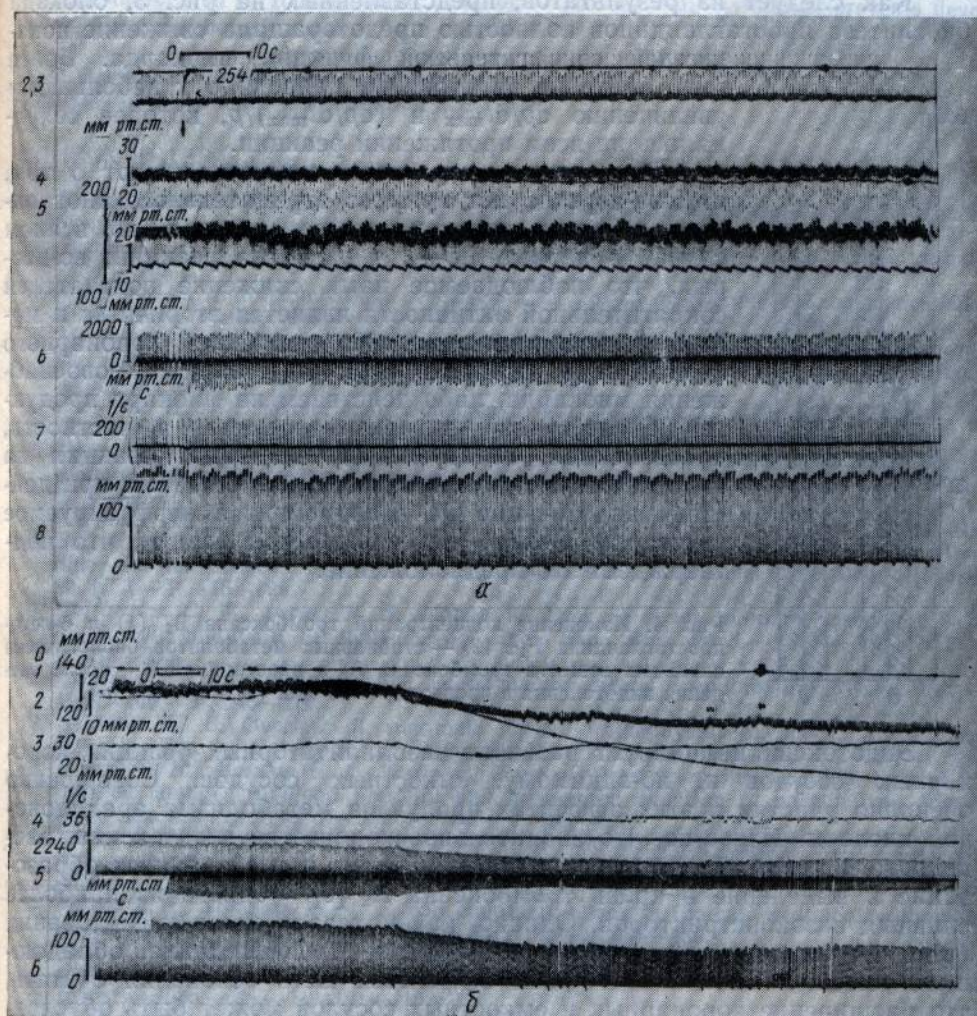


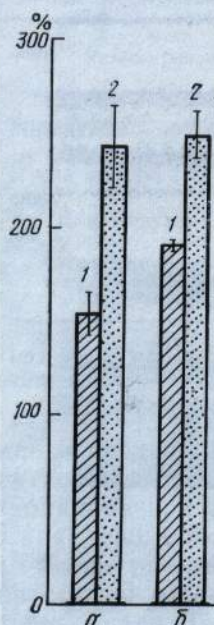
Рис. 3. Изменение параметров кардио-гемодинамики под влиянием эндотоксина (1,5—2,5 мл/кг):

а — контроль (0 — отметка времени, 1 — системное артериальное давление, 2 — давление венозного оттока, 3 — центральное венозное давление, 4 — индекс сократимости $(dp/dt_{max})/p$, 5 — производная давления в левом желудочке, 6 — систолическое давление в левом желудочке); б — на фоне блокады индометацином в дозе 3—4 мг/кг: (0 — отметка времени, 1 — ЭКГ — I-е отведение, 2 — ЭКГ — 2-е отведение, 3 — центральное венозное давление, 4 — системное артериальное давление, 5 — давление венозного оттока, 6 — производная давления в левом желудочке, 7 — индекс сократимости — V_{pm} , 8 — систолическое давление в левом желудочке).

менный депрессорный эффект исчезает после введения эндотоксина, свидетельствует в пользу предположения о том, что кардиогенный рефлекс обусловлен образованием и действием на рецепторы сердца простаноидов. Известно, что раздражение рецепторов сердца внутрикоронарным введением простаглицлина сопровождается развитием кардиогенного депрессорного рефлекса [13]. Резко выраженная гипотензия в свою начальную фазу в первые 30 мин, по-видимому, в большей мере обусловлена вазодилататорными реакциями и, в частности, депонированием крови на периферии сосудистого русла. Это приводит к резкому уменьшению венозного возврата и снижению сердечного выброса. На-

ряду с этим наблюдается снижение показателей сократительной функции миокарда. Однако наибольшей интенсивности это снижение достигает к концу первого часа реакции. Вероятно, при эндотоксемии в патологический процесс постепенно вовлекается миокард, что соответствует данным других авторов [12].

Как следует из результатов, представленных на рис. 3, блокада биосинтеза простагландинов полностью предотвращала снижение показателей сократительной функции миокарда. Более того, введение эндотоксина приводило к небольшому увеличению $dp/dt_{\max}$ и $(dp/dt_{\max})/p$, которое сохранялось на всем протяжении реакции.



Полученные результаты свидетельствуют о том, что, во-первых, нет прямого отрицательного инотропного действия эндотоксина на миокард, во всяком случае в первые 1,5—2 ч развития реакции; во-вторых, что наблюдаемое нами снижение показателей сократительной активности является вторичным и может быть обусловлено либо снижением коронарного кровотока и, следовательно, нарушением кровоснабжения миокарда, либо действием на миокард продуктов биологически активных веществ, в частности, простаноидов, образующихся во время реакции на эндотоксин. Подобный эффект получен нами при действии эндотоксина на изолированное перфузируемое раствором Кребса сердце морской свинки, что подтверждает это предположение.

Рис. 4. Изменение концентраций тромбоксана В₂ (1) и 6-кето-простагландина F₁α (2) — стабильных метаболитов биологически активных веществ тромбоксана А₂ и простаглицлина — после введения эндотоксина в кровь: через 10 мин (а) и 30 мин (б).

Эндотоксин инициирует развитие вазодилататорных реакций коронарных сосудов и, по-видимому, емкостных сосудов. Совершенно очевидно участие в этих эффектах продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Известно, что значительное количество эндотоксина, введенного в кровь, фиксируется на тромбоцитах, что активирует образование и выделение в кровь тромбоксана А₂ [9] — одного из наиболее сильных вазоконстрикторов. Однако, как показали наши исследования (рис. 4), сильнее активируется образование простаглицлина, обладающего мощным вазодилататорным эффектом. Есть основания считать, что расширение коронарных и емкостных сосудов может быть обусловлено преобладающим образованием простаглицлина, которое сохраняется во время реакции на эндотоксин. В пользу этого предположения свидетельствует то обстоятельство, что блокада биосинтеза простаноидов значительно снижает дилататорные реакции коронарных сосудов и начальную (в течение первых 30 мин) стадию депонирования крови, а это, вероятно, предотвращает развитие шока. Нарастание депонирования крови в дальнейшем развитии реакции на эндотоксин и соответствующего снижения СВ и САД ко 2-му часу наблюдения свидетельствует о существовании других механизмов эндотоксиновой гипотензии.

L. I. Kvochina, V. N. Kotsyuruba, A. A. Moibenko, L. A. Grabovsky

DISTURBANCES OF CARDIO- AND HEMODYNAMICS DURING ENDOTOXIC SHOCK

Relative significance of cardiac and vessel components as well as the role of arachidonic acid metabolites in the development of endotoxic shock have been investigated in two series of experiments on the mongrel dogs. It is determined that endotoxin exerts no direct negative inotropic influence on the myocardium: blood pool in peripheral capaci-