

Некоторые механизмы недостаточности кровообращения при септическом шоке

Профилактика и лечение септического шока по-прежнему остаются актуальными задачами современной медицины, что обусловлено высокой летальностью в результате его развития [1, 4, 7]. Невозможность существенно снизить летальность во многом объясняется отсутствием единой точки зрения на механизмы нарушений кардио- и гемодинамики, на последовательность развития сердечной и сосудистой недостаточности при септическом шоке, что отчасти связано со значительными трудностями в изучении механизмов развития септического шока в клинических условиях и с использованием недостаточно адекватных экспериментальных моделей этого процесса. Важность познания механизмов нарушений кровообращения, возникающих при развитии септического шока, не вызывает сомнений. Поэтому целью нашей работы стало изучение механизмов нарушений гемодинамики и сократительной активности миокарда при развитии септического шока.

Методика

Опыты проведены на 20 взрослых беспородных собаках обоего пола массой $12,9 \text{ кг} \pm 1,4 \text{ кг}$ под хлоралозо-уретановым ($0,02$ и $0,2 \text{ г/кг}$ соответственно) наркозом. Все животные были разделены на следующие две группы: I — контрольная, II — опытная (с очагом гнойной инфекции). Очаг моделировали нанесением на верхнюю треть левого бедра кожно-мышечной раны длиной до 10 см и глубиной $2,5\text{--}3,0 \text{ см}$, в полость которой вводили тампон, обильно смоченный 80% -ным раствором фекальных масс животного.

Для оценки кардио- и гемодинамики у животных обеих групп регистрировали и рассчитывали следующие показатели: давление в левом желудочке ($p_{\text{лж}}$), максимальную скорость его подъема и снижения ($dp/dt_{\text{макс}}$ и $dp/dt_{\text{мин}}$), среднее артериальное давление в аорте (САД) и центральное венозное давление (ЦВД) — давление в передней полой вене, время достижения $dp/dt_{\text{макс}} - t_p$, индекс сократимости Верагута — ИВ [14], индекс расслабления — ИР [5]. Ударный и минутный объем крови (УОК и МОК) определяли методом тетраполярной трансторакальной реоплетизмографии по формуле Кубичека [12]. Кроме того, регистрировали электро- и фонокардиограммы. Регистрацию экспериментальных кривых осуществляли с помощью поликардиографа марки «Mingograph-82» (ФРГ — Швеция). Напряжение газов крови и ее pH определяли с помощью микрогазоанализатора марки «Micro Astrup» (Дания).

С целью изучения изменений транскапиллярного обмена жидкости и белков катетеризировали грудной лимфатический проток (ГЛП) проводили пункционную катетеризацию большой подкожной вены левой задней конечности. Измеряли скорость оттока лимфы из ГЛП, концентрацию белка в артериальной и венозной крови и лимфе, гематокрит артериальной и венозной крови. На основании полученных результатов рассчитывали «потери» воды и белка на 100 мл притекающей крови [9], транспорт белка лимфой и отношение концентраций белка в лимфе и плазме венозной крови (отношение лимфа/плазма) [3]. Для определения токсических свойств плазмы крови и лимфы использовали парамечийный тест [6]. Полученные результаты обработаны с помощью параметрического критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В течение первого часа после инфицирования раны у животных значительных изменений САД не происходило. Через 2 ч САД достоверно снизилось (на 32%). В дальнейшем это снижение прогрессировало, и к восьмому часу наблюдения САД составляло лишь 23% исходных значений (рис. 1). У животных этой группы через 1 ч после моделирования гной-

ного очага отмечалось повышение общего периферического сопротивления (ОПС) на 14 %, сменяющееся ко второму часу наблюдения его падением на 23 %. В дальнейшем ОПС продолжало уменьшаться и к восьмому часу наблюдения составило 45,6 % исходного значения. ЦВД начинало снижаться с первого же часа наблюдения, через 2 ч это снижение становилось достоверным. К третьему часу наблюдения на фоне прогрессирующего падения ЦВД и ОПС происходило достоверное снижение МОК, а еще через час — и УОК. Нарушение насосной функции

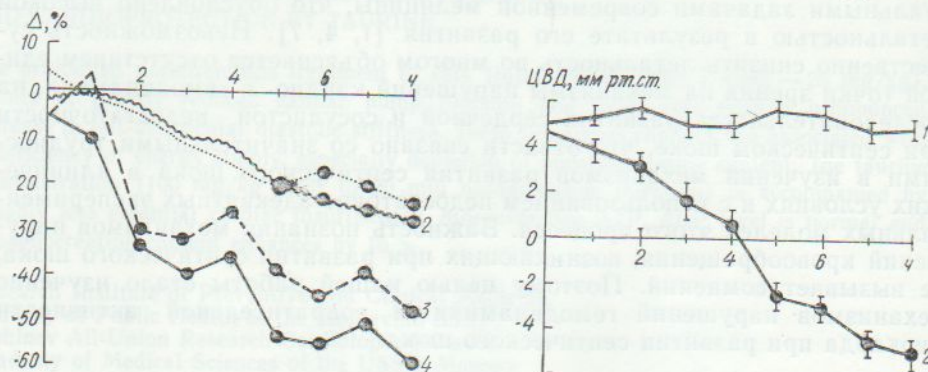


Рис. 1. Сдвиг изменений основных показателей гемодинамики у собак с гнойной раной по сравнению с животными контрольной группы:

1 — минутный объем крови (МОК); 2 — ударный объем крови (УОК); 3 — общее периферическое сопротивление (ОПС); 4 — среднее артериальное давление (САД). Здесь и на рис. 2, 3 — черные кружки означают достоверность различий ($P < 0,05$) по сравнению с контролем.

Рис. 2. Динамика давления в передней полой вене (ЦВД) у собак контрольной группы (1) и группы с очагом гнойной инфекции (2).

сердца в этот период происходило, вероятно, за счет ограничения венозного возврата крови к сердцу, так как сократительная функция миокарда оставалась относительно стабильной (рис. 2).

С пятого часа наблюдения в условиях продолжающегося падения сердечного выброса и развития выраженной гипотонии было зарегистрировано угнетение сократительной активности миокарда, что проявлялось в увеличении t_p (на 50 %), снижении $dp/dt_{\max}$ и $dp/dt_{\min}$ (на 48 и 25 % соответственно), ИВ и ИР (на 40 и 25 % соответственно). В дальнейшем эти нарушения прогрессировали, и к восьмому часу наблюдения эти показатели кардиодинамики составляли: t_p — 175 %, $dp/dt_{\max}$ — 34 %, $dp/dt_{\min}$ — 45 %, ИВ — 38 %, ИР — 42 % своих исходных значений. Необходимо отметить, что столь выраженное угнетение сократительной функции миокарда у животных с очагом гнойной инфекции не сопровождалось явлениями застоя в полых венах (рис. 3). Напротив, вопреки ожиданиям, на протяжении всего периода наблюдения происходило значительное падение ЦВД. Это свидетельствовало о сочетании у этих животных ограничения венозного возврата крови к сердцу с недостаточностью сократительной функции миокарда. Причиной ограничения венозного возврата крови к сердцу может быть как ее депонирование, так и выраженная экстравазация жидкой части крови.

У животных контрольной группы длительная фиксация и наркоз не приводили к существенным изменениям показателей кардио-и гемодинамики. Это указывает на очаг гнойной инфекции как на причину развития наблюдаемых нарушений гемодинамики и деятельности сердца. О существенном увеличении токсического воздействия на ткани органов сердечно-сосудистой системы животных развития гнойного процесса свидетельствовал прогрессирующий рост токсичности плазмы крови, выражающийся ее способностью уменьшать продолжительность жизни парameций от 394 с ± 28 с до 208 с ± 17 с ($P < 0,001$). Продолжительность жизни животных опытной группы составила 8,2 ч $\pm 0,3$ ч.

Изменения параметров транскапиллярного обмена жидкости и белков у здоровых наркотизированных животных и у животных с очагом гнойной инфекции во время развития септического шока ($M \pm m$)

Группа животных, период наблюдения	«Потеря» артериальной кровью				Скорость				Отношение: лимфа/плазма, усл. ед.	Р
	воды, мл/100 мл	Р	белка, мг/100 мл	Р	лимфооттока, мкл/мин·кг	Р	транспортира белка, мг/мин·кг	Р		
Контрольная группа животных: до введения нар-коза после введения наркоза	+7,47±0,84	—	+0,23±0,05	—	36,1±6,0	—	1,36±0,10	—	0,62±0,02	—
	+4,00±1,80	—	+0,22±0,08	—	26,2±5,2	—	1,24±0,09	—	0,62±0,05	—
	+3,16±1,80	—	+0,24±0,07	—	25,8±5,6	—	1,18±0,07	—	0,61±0,03	—
	+5,16±1,22	—	+0,20±0,06	—	26,0±6,2	—	1,10±0,06	—	0,62±0,03	—
	+3,36±1,22	—	+0,13±0,05	—	26,3±4,9	—	1,11±0,07	—	0,63±0,05	—
	+1,24±2,21*	—	+0,04±0,02	—	26,2±4,2	—	1,08±0,08	—	0,63±0,05	—
	+0,27±0,98*	—	+0,03±0,01*	—	21,4±4,2	—	1,12±0,13	—	0,64±0,07	—
	-3,02±2,12*	—	+0,03±0,01*	—	20,8±2,7*	—	1,09±0,11	—	0,65±0,07	—
	-4,83±2,12*	—	-0,07±0,01*	—	16,5±3,7*	—	0,92±0,08*	—	0,64±0,07	—
Опытная группа животных: до инфуцирования после инфуцирования	+6,47±1,61	>0,05	+0,26±0,02	>0,05	37,8±4,1	>0,05	1,74±0,08	>0,05	0,61±0,02	>0,05
	+2,14±0,83*	<0,05	+0,10±0,02*	<0,01	51,8±5,1	<0,01	1,86±0,03	<0,05	0,65±0,03	>0,05
	-0,09±0,91*	<0,01	-0,03±0,02*	<0,01	44,0±4,1	<0,05	2,06±0,09	<0,05	0,68±0,06	>0,05
	-4,19±2,14*	<0,01	-0,32±0,16*	<0,001	44,6±2,9	<0,05	2,32±0,06*	<0,01	0,69±0,04	>0,05
	-4,12±2,12*	<0,01	-0,33±0,14*	<0,001	40,6±4,9	<0,05	2,44±0,11*	<0,01	0,74±0,05*	>0,05
	-5,21±2,41*	<0,01	-0,32±0,16*	<0,01	43,8±5,2	<0,05	2,34±0,09*	<0,01	0,78±0,05*	>0,05
	-5,81±2,23*	<0,01	-0,35±0,07*	<0,01	41,6±5,5	<0,05	2,58±0,04*	<0,001	0,08±0,02*	>0,05
	-6,24±2,42*	<0,05	-0,39±0,09*	<0,01	41,2±5,6	<0,05	2,70±0,03*	<0,001	0,81±0,03*	>0,05
	-7,83±1,26*	<0,05	-0,46±0,19*	<0,01	48,0±1,6	<0,01	2,88±0,09*	<0,001	0,78±0,03*	>0,05

* Различия достоверны ($P < 0,05$) по сравнению с исходными значениями показателей.

Вполне вероятно, что уменьшение сократительной активности миокарда у животных с очагом гнойной инфекции могло быть следствием ограничения коронарной перфузии [1, 4] и (или) отрицательного инотропного влияния бактериальных токсинов [2].

С первого же часа наблюдения развитие гнойного процесса у животных сопровождалось значительными «потерями» жидкой части плазмы и белков из сосудистого русла (таблица). Достоверных изменений скорости оттока лимфы по сравнению с исходными значениями не было, однако, если сопоставить полученные в группе инфицированных жи-

вотных результаты с результатами измерения скорости лимфооттока у животных контрольной группы, то можно отметить достоверное ее увеличение. Транспорт белка лимфой возрастал, отношение: лимфа/плазма также увеличивалось, что было обусловлено высокой концентрацией белка в лимфе. Более значительному росту скорости лимфооттока, что должно было бы происходить при высокой транссудации жидкос-

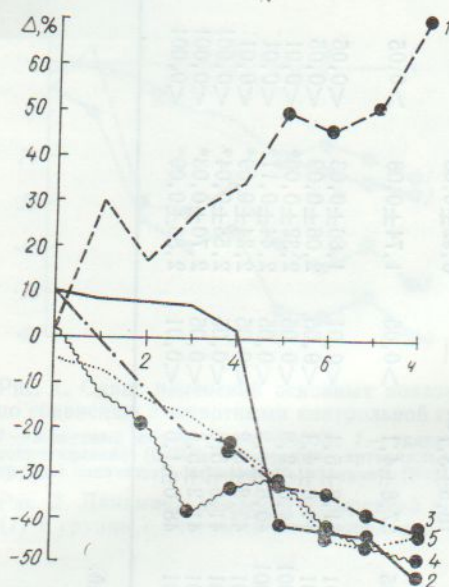


Рис. 3. Сдвиг изменений основных показателей кардиодинамики у собак с гнойной раной по сравнению с животными контрольной группы (0-й уровень):

1 — время достижения $dp/dt_{\text{макс}}$; 2 — максимальная скорость подъема давления в левом желудочке ($P_{\text{лж}}$); 3 — индекс сократимости Верагута; 4 — индекс расслабления; 5 — максимальная скорость снижения $P_{\text{лж}}$.

ти и белков в интерстициальное пространство, по-видимому, препятствовало известное угнетающее действие микробных токсинов на моторную активность лимфатических сосудов [9, 10].

С четвертого часа наблюдения у животных опытной группы к нарушениям гемодинамики и транскапиллярного обмена присоединялись выраженная артериальная гипоксемия и метаболический ацидоз. К восьмому часу наблюдения значения pO_2 и pH артериальной крови составили $29,1 \text{ мм рт. ст.} \pm 1,9 \text{ мм рт. ст.}$ и $7,099 \text{ мм рт. ст.} \pm 0,001 \text{ мм рт. ст.}$ соответственно ($P < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что описываемый процесс имеет характерные признаки шоковой реакции: гипотония, гипоксемия, метаболический ацидоз. Наличие первичного гнойного очага приближает эту модель к реальным клиническим условиям, что позволяет ее использовать для изучения механизмов нарушения кровообращения при септическом шоке. Вероятно, в развитии этих нарушений (на примере модели) существенную роль играют такие медиаторы шока, как простагландины, лейкотриены, тромбоцитарноактивирующий фактор и др. [8, 11, 13], которые при введении животным способны в значительной мере воспроизводить наблюдаемую нами картину изменений кардио- и гемодинамики. Особенно выражены в условиях предлагаемой нами модели септического процесса явления экстравазации жидкой части крови. Как результат резкого увеличения сосудистой проницаемости они начинаются раньше всех других изменений гемодинамики и могут быть основной причиной большинства нарушений системного кровообращения. Выход значительных объемов жидкой части крови во внесосудистое пространство резко уменьшает внутрисосудистый объем крови, что наряду с венодилатацией может быть решающим моментом для развития ограничения венозного возврата крови к сердцу и падения артериального давления. Определенный вклад в развитие гипотонии вносит

также и наблюдаемое нами снижение сосудистого сопротивления. Сочетание ограничения венозного возврата крови к сердцу с выраженной гипотонией приводит в итоге к нарастающему со временем падению сердечного выброса и угнетению сократительной функции миокарда. Такими нам представляются механизмы нарушений кардио-и гемодинамики при генерализации гнойного процесса и развитии септического шока.

A. S. Khromov, V. F. Sagach, A. V. Dmitrieva, L. B. Doloman

SOME MECHANISMS OF CIRCULATION FAILURE AT SEPTIC SHOCK

The main parameters of hemodynamic and myocardial contractile activity, transcapillary fluid and proteins exchange have been studied in healthy and infected anaesthetized dogs with source of purulent infection during septic shock development. Besides, blood gas tension, pH and toxicity of blood and lymph are determined as well. It is shown that damage of microcirculation promoting tissue hypoxia and endogenous intoxication, is responsible for the initiation of decompensating disturbance of circulation at pus process generalization.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Белокуров Ю. Н., Граменицкий А. Б., Молодкин В. М. Сепсис.— М.: Медицина, 1983.— 128 с.
2. Велков З. А., Лолов Р. В., Николов Н. А. Влияние эндотоксина на сердечно-сосудистую систему // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1989.— № 1.— С. 45—49.
3. Евтушенко А. Я., Разумов А. С., Иванова Н. А. Роль нарушений транкапиллярного обмена в развитии постреанимационной патологии // Анест. и реан.— 1987.— № 1.— С. 50—52.
4. Лыткин М. И., Костин Э. Д., Костюченко А. Л., Терешин И. М. Септический шок.— Л.: Медицина, 1980.— 240 с.
5. Меерсон Ф. З., Капелько В. И. Современные представления о механизме сокращения и расслабления сердечной мышцы // Успехи физиол. наук.— 1978.— № 4.— С. 21—41.
6. Пафомов Г. А., Ширинова М. Н., Бурдыча Ф. А. Экспресс-метод для выявления токсических свойств крови и лимфы с помощью параметрий при экзо- и эндогенных отравлениях // Сов. медицина.— 1980.— № 1.— С. 42—45.
7. Раны и раневая инфекция / Под. ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко.— М.: Медицина, 1981.— 688 с.
8. Сагач В. Ф. Механизмы нарушений кардио- и гемодинамики иммунного генеза: Дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1986.— 48 с.
9. Селезнев С. А., Назаренко Т. И., Зайцев В. С. Клинические аспекты микрогемодиализации.— Л.: Медицина, 1985.— 208 с.
10. Ellias R., Johnston M., Hayashi A. et al. Decreased lymphatic pumping after intravenous endotoxin administration in sheep // Amer. J. Physiol.— 1987.— 253, N 6, Pt. 2.— P. H1349—H1357.
11. Feuerstein G., Hallenbeck I. Leukotriene in health and diseases // FASEB J.— 1987.— № 1.— P. 186—192.
12. Kubicek W., Patterson R., Witsoe D. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1970.— 170, № 2.— P. 724—732.
13. Lefer A. M. Eicosanoids as mediators of ischemia and shock // Fed. Proc.— 1985.— 44, № 2.— P. 275—280.
14. Veragut P., Krayenbuhl H. Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed-chest dogs // Cardiologia.— 1965.— 47, № 2.— P. 96—112.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР,
Киев

Материал поступил
в редакцию 17.05.90

