

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Реферат

Гемодинамика при сепсисе

Выполнил: ординатор 2 года
Грязнов Николай Николаевич

Проверил : ДМН, Доцент
Ростовцев Сергей Иванович

Красноярск 2019г.

Оглавление

Введение	3
Патофизиология.....	3
Нарушения водного баланса	6
Нарушения сосудистого тонуса	8
Понижение общего периферического системного сосудистого сопротивления (ОПСС)	8
Повышение общего периферического сосудистого сопротивления	9
Нарушения функции миокарда	10
Обсуждение	13
Заключение	14
Литература	14

Введение

Понимание патофизиологии нарушений кровообращения при сепсисе невозможно без понимания механизмов, которые приводят к его возникновению. В основе сепсиса как генерализованного инфекционно-воспалительного процесса лежит интегральное взаимодействие микроорганизма и макроорганизма, определяемое индивидуальными особенностями последнего. Понимание патогенеза воспаления как системного патологического процесса позволило изменить взгляды на его природу, диагностику и лечение.

При многих критических состояниях, хирургической патологии, травме, болевом синдроме, ожогах меняется реактивность организма. Эти изменения вначале носят защитно-приспособительный, локальный характер. При выраженном локальном воспалении или несостоятельности в основном иммунных механизмов, ограничивающих его течение, такие изменения приобретают генерализованный характер с возможным развитием сепсиса в случае присоединения инфекции.

По мере расшифровки механизмов антиинфекционной защиты и накопления новых данных происходила постепенная трансформация понимания сути этого патологического процесса — от ведущей и единственной роли инфекционного начала к признанию существенного значения реактивности макроорганизма. Более того, уровень развития генетики и молекулярной биологии позволил определить и роль генетической детерминации в развитии сепсиса.

Патофизиология

В 1992 г. на согласительной конференции торакальных хирургов и врачей интенсивной терапии в Чикаго (США) была принята Классификация сепсиса как системного воспалительного ответа организма, в развитии которого определяющую роль играют медиаторы воспаления — цитокины.

Цитокины — основные медиаторы воспалительной реакции — производятся клетками иммунной системы. Главные продуценты цитокинов — Т-клетки, макрофаги, эндотелиоциты, лейкоциты, тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Цитокины прежде всего начинают действовать в очаге повреждения или воспаления, выполняя сначала роль защитных механизмов.

Система высвобождения цитокинов определяется генетически и внешними условиями (тип и интенсивность стресса). Острая фаза воспаления регулируется провоспалительными цитокинами — интерлейкинами (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), фактором некроза опухолей альфа (ФНО-α), а также их эндогенными антагонистами или противовоспалительными цитокинами — ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13.

В нормальных условиях за счет поддержания баланса между про- и противовоспалительными цитокинами создаются условия для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. Эта система контролирует тяжесть воспалительной реакции и степень иммунного ответа. Некоторые из цитокинов (например, ИЛ-12) индуцируют клеточный иммунитет, тогда как другие (например, ИЛ-10) повышают гуморальный иммунитет.

Воспалительный ответ контролируется с помощью баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Преобладание провоспалительных цитокинов может приводить к катаболизму и кахексии. Чрезмерная же продукция противовоспалительных цитокинов может привести к иммуносупрессии и вызвать, например, иммунный паралич и/или инфекционные осложнения.

Многофункциональный провоспалительный цитокин ФНО-α выделяется преимущественно моноцитами — макрофагами, влияет на липидный обмен, иммунитет, кроветворение, гемокоагуляцию и эндотелиальную функцию.

Тип инфекции влияет на характер воспалительной реакции. Эндотоксины (липополисахариды) грамотрицательных бактерий индуцируют выработку ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, в то время как экзотоксин грамположительных бактерий повышает уровень ИЛ-8 намного больше. Кроме того, при септическом шоке вырабатываются цитокины иного профиля, чем при тяжелом сепсисе. Вирусные инфекции продуцируют профили, отличные от производимых бактериями.

Местное действие цитокинов проявляется в процессе заживления острых ран, который проходит несколько перекрывающихся фаз (провоспалительную и противовоспалительную): гемостаз, воспаление, пролиферацию, ангиогенез и разрешение. Воспалительная фаза включает инфильтрацию нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами, которые секретируют факторы роста и цитокины. Эти медиаторы, действуя локально, активизируют все стадии заживления ран через хемотаксический, митогенный и другие эффекты. Их концентрации

снижаются в течение ближайших нескольких суток. Два типа цитокинов уравнивают друг друга, при этом провоспалительные цитокины стимулируют иммунные клетки, чтобы предупредить инфекцию, тогда как противовоспалительные модулируют их действие и способствуют заживлению.

Концентрация цитокинов пропорциональна выраженности стресса. Нормальная концентрация ключевых провоспалительных цитокинов в крови обычно не превышает 5—10 пкг/мл. При выраженном повреждении и локальном воспалении или несостоятельности механизмов, ограничивающих его течение, некоторые цитокины (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6) оказывают длиннодистантные действия за пределами очага. В этих случаях их содержание в крови может в десятки и сотни раз превышать нормальные значения.

Увеличение в кровотоке уровня ФНО-а и ИЛ-1 становится тем механизмом, который запускает каскад основных звеньев сепсиса: увеличение синтеза эндогенного вазодилатора оксида азота (NO), активация коагуляционного каскада, угнетение фибринолиза, повреждение коллагеновой матрицы легких и повреждение эндотелия сосудов.

Фактор некроза опухоли альфа и ИЛ-1 приводят к миграции лейкоцитов к очагу воспаления, синтезу ими факторов адгезии (интегрины, селектины), секреции протеаз, лейкотриенов, свободных радикалов, эндотелинов. Все это вызывает повреждение эндотелия сосудов и увеличение их проницаемости.

Альбумин из капилляров выходит в интерстиций, в результате чего развивается синдром «капиллярной утечки». В свою очередь, «утечка» жидкости из капилляров приводит к гиповолемии. Синтез оксида азота обуславливает вазодилатацию и развитие септического шока, а иногда и рефрактерную гипотензию, устойчивую к инфузионной и вазопрессорной терапии.

Фактор некроза опухоли альфа угнетает естественные антикоагулянты (протеин С, антитромбин III и т. д.). Поскольку цитокины обладают прокоагулянтной активностью, их действие приводит к развитию гиперкоагуляции и диссеминированному сосудистому свертыванию крови (ДВС-синдрому), а впоследствии — к полиорганной недостаточности (ПОН).

Вторичные гуморальные факторы системного воспалительного ответа включают практически все эндогенные биологически активные вещества

(БАВ): ферменты, гормоны, продукты и регуляторы метаболизма (всего более 200 БАВ). Цитокины тесно взаимодействуют с эндокринной системой, существенно повышая уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Кроме того, цитокины осуществляют свое действие через местные паракринные, аутокринные и юкстакринные, а также эндокринные механизмы.

Таким образом, ответ на повреждение и сепсис включает как нейроэндокринные, так и иммуновоспалительные реакции, реализуемые через цитокины, которые регулируют процессы иммунного ответа и воспалительную реактивность организма. В первую очередь все это выражается в изменении физиологии кровообращения и вызывает нарушение:

- водного баланса;
- сосудистого тонуса;
- функции миокарда.

В конечном итоге все три патогенетических звена нарушений кровообращения при сепсисе приводят к несоответствию между доставкой и потреблением кислорода с развитием тканевой гипоксии и мультиорганной дисфункции.

Нарушения водного баланса

Потеря жидкости на начальных стадиях сепсиса может проявляться относительной гиповолемией, то есть потерей или перераспределением внеклеточной жидкости, циркулирующей в сосудах. При этом объем внеклеточной жидкости, находящейся в интерстиции, может быть нормальным или даже повышаться.

Как уже было отмечено, при развитии системного воспалительного ответа в систему циркуляции поступает большое количество цитокинов, действие которых приводит к повышенному синтезу оксида азота (NO), что, в свою очередь, влечет за собой вазодилатацию. Объем циркулирующей крови (ОЦК), то есть та часть внеклеточной жидкости, которая принимает участие в перфузии тканей, перераспределяется в дилатированные сосуды, венозный возврат или преднагрузка уменьшается.

Уменьшение преднагрузки приводит к стимуляции барорецепторов на аорте и каротидных тельцах, которая, в свою очередь, запускает активность симпатoadреналовой системы (САС) и вызывает выброс

катехоламинов в системный кровоток. Развивается тахикардия, которая на самых ранних стадиях развития системного воспаления носит компенсаторный характер.

У пациентов без сердечной недостаточности увеличение минутного объема кровообращения (МОК) за счет тахикардии ведет к увеличению производительности сердца. При таких условиях, согласно уравнению Бернулли, центральное венозное давление (ЦВД) становится отрицательным, следовательно, снижается гидростатическое давление (ГСД) в венозном отделе капилляра.

Снижение ГСД влечет за собой увеличение притока жидкости из интерстиция в капилляр. Таким образом организм пытается восполнить относительную потерю жидкости в результате вазодилатации, обусловленной системным воспалением. До тех пор, пока этот механизм обеспечивает относительные потери ОЦК, диурез у таких пациентов будет нормальным или даже повышенным (при значительной тахикардии и нормальном или повышенном артериальном давлении (АД)), что может привести к общей дегидратации организма при отсутствии адекватного восполнения.

Итак, при сепсисе наблюдается интересный феномен: ОЦК, стремясь к увеличению, подпитывается из интерстиция, который опорожняется. Если этот вариант изменения гемодинамики будет продолжаться без возмещения потерь в интерстиций, подпитываться организму станет не из чего и в таком случае разовьется абсолютная гиповолемия, при которой отмечается снижение объема жидкости в обоих секторах внеклеточной жидкости, то есть в сосудах и интерстиции. При абсолютной гиповолемии или истинном снижении объема жидкости происходит потеря воды и солей. Чаще всего такие потери встречаются при абдоминальном сепсисе, заболеваниях желудочно-кишечного тракта или кровопотере.

При присоединении инфекции к системному воспалению развивается сепсис, одним из общих клинических критериев которого является артериальная гипотензия: систолическое АД (САД) менее 90 мм рт. ст. или АД_{ср} менее 70 мм рт. ст., или понижение САД более чем на 40 мм рт. ст. (2 стандартных отклонения САД) от возрастной нормы у взрослых пациентов; отеки и положительный водный баланс в размере 20 мл/кг воды более чем за 24 ч.

Гипотензия с отеками и положительным водным балансом является следствием перехода части жидкости из капилляров обратно в интерстиций. Капилляры становятся патологически проницаемыми

вследствие поражения их эндотелия продуктами распада и токсинами бактерий с развитием так называемого синдрома «капиллярной утечки». Альбумин из капилляров перемещается в интерстиций, увлекая за собой жидкость, что еще больше усугубляет гиповолемию.

Переход сепсиса в более тяжелую стадию характеризуется еще большим прогрессированием нарушений водного баланса, что будет сопровождаться олигоанурией (темп диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 2 ч, несмотря на адекватное восполнение жидкости) и гипоперфузией тканей. При снижении доставки кислорода к тканям развивается тканевая гипоксия, признаком которой будет являться гиперлактатемия в венозной крови более 2 ммоль/л.

На этой стадии сепсиса опорожнение капилляров клинически проявляется «симптомом пятна», когда при надавливании на кожу остается белое пятно более 2 с. При появлении этих признаков врач должен понимать, что ситуация продолжает усугубляться, развивается синдром ПОН, проводимая терапия неэффективна или малоэффективна. В данное время необходимо искать причину ухудшения состояния и пересматривать тактику лечения пациента.

Таким образом, в патогенезе сепсиса нарушения водного баланса играют одну из первостепенных ролей. Поэтому, учитывая первоочередность развития нарушений водного баланса у пациентов с сепсисом, врач должен понимать экстренность и правильность назначения инфузионной терапии.

Нарушения сосудистого тонуса

Понижение общего периферического системного сосудистого сопротивления (ОПСС)

Поврежденный цитокинами эндотелий сосудов начинает вырабатывать оксид азота, который является вазодилататором, в результате чего происходит снижение системного сосудистого сопротивления. В тяжелых случаях, при наличии большого количества медиаторов воспаления, в кровотоке развивается тяжелая гипотензия, называемая септическим шоком. Патологическая вазодилатация резко снижает скорость кровотока, особенно на уровне капилляров.

Перераспределение жидкости в расширенные сосуды приводит к снижению ОЦК, несмотря на увеличенный или нормальный объем внеклеточного пространства. Такое перераспределение жидкости обычно возникает на фоне значительного снижения системного сосудистого сопротивления или дисфункции эндотелиального барьера, или того и другого, как в случае сепсиса, и часто сочетается с увеличенным сердечным выбросом (СВ) на ранних стадиях. Увеличенный сердечный выброс поддерживается тахикардией из-за повышения симпатической активности, которая носит сначала компенсаторный, а впоследствии уже патологический характер.

Тахикардия приводит к повышению сердечного выброса. При этом АД может оставаться нормальным или даже повышенным. Вариант кровообращения, при котором постнагрузка или ОПСС понижено, а СВ повышен, называется гиперкинетическим. Гиперкинетический вариант кровообращения характерен для «теплой» фазы септического шока. Кожные покровы пациента при этом остаются теплыми из-за сохраненной перфузии.

Гипотензия в данном случае не устраняется введением жидкости. В этой ситуации, также исходя из первичности патогенетических механизмов, необходимо применение вазопрессоров. Инфузионная терапия нужна, но она вторична, поскольку без устранения первичной вазодилатации будет малоэффективной и несёт риски электролитных нарушений и гипергидратации лёгких.

Такая тактика уже нашла отражение в современных рекомендациях по более раннему применению вазопрессоров. При этом рекомендуется оценивать эффективность и безопасность инфузионной терапии, контролируя ЧСС и ЦВД при инфузии малых объёмов (200—500 мл). Но даже патогенетическая терапия вазопрессорами не всегда эффективна, так как на фоне «гуморальной бури» чувствительность артериол к катехоламинам настолько снижается, что не помогают даже большие дозы экзогенных катехоламинов. Именно с этим связано то, что методы детоксикации рекомендуют начинать проводить даже при гипотонии: доказано, что детоксикация увеличивает чувствительность к катехоламинам.

Повышение общего периферического сосудистого сопротивления

Прогрессирование нарушения функции эндотелиоцитов приводит к выработке тромбоксана А₂, который стимулирует агрегацию тромбоцитов.

Тканевой фактор, тромбопластин, выделяющийся из поврежденных органов и тканей, влечет запуск коагуляционного каскада. Оба механизма приводят к тромбообразованию. В первую очередь блокируются мелкие сосуды и капилляры, развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) и происходит блок микроциркуляции тромбами.

При несостоятельности кровообращения доставка кислорода перестает соответствовать потребностям, и развивается метаболический ацидоз за счет гиперпродукции лактата. Клиренс лактата печенью, почками и мышцами на ранних стадиях еще остается нормальным, но при прогрессировании гипоперфузии и тканевой гипоксии этих механизмов компенсации недостаточно.

При усилении тканевой гипоксии усиливается анаэробный гликолиз с повышенной продукцией лактата, которая усиливает ацидемию. Ацидемия оказывает депрессивное влияние на миокард и вызывает паралич пре- и посткапиллярных сфинктеров, делая кровоток в капиллярах несостоятельным. Развивается сладж, или застой, форменных элементов крови в капиллярах.

Гемодинамическая ситуация при этом резко изменяется, — постнагрузка резко повышается, так как значительно уменьшается количество проходимых капилляров. Вместе с уменьшением емкости сосудистого русла уменьшается и ОЦК, жидкость из закупоренных тромбами капилляров перемещается в интерстиций, что еще больше усугубляет отеки. Повышение ОПСС сопровождается увеличением нагрузки на миокард, что приводит к уменьшению СВ.

Артериальное давление при этом прогрессивно снижается. Это уже «поздний», или «холодный», септический шок, при котором кожные покровы пациента холодные. На данной стадии септического шока развивается гипокинетический вариант кровообращения, для которого характерны увеличение ОПСС и уменьшение СВ. Кожные покровы пациента при этом холодные на ощупь.

Нарушения функции миокарда

Альфа- и бета-адренорецепторы в миокарде угнетаются оксидом азота, вырабатываемым поврежденными сосудами. Активность самих катехоламинов снижается в результате окисления супероксидазой. В миокарде уменьшается плотность бета-адренорецепторов, нарушается

транспорт кальция внутрь клетки, а также снижается чувствительность миофибрилл к кальцию.

В результате всех этих процессов происходит снижение инотропной и хронотропной функций миокарда. Несмотря на высокий уровень катехоламинов, повреждение адренергического ответа альфа- и бета-рецепторов оксидом азота и цитокинами вызывает понижение чувствительности адренорецепторов и подавляет передачу сигнала на уровне пострецепторов.

В дальнейшем адренергический ответ «притупляется» нейрональным апоптозом миокардиоцитов в кардиоваскулярных автономных центрах и инактивацией катехоламинов свободными радикалами кислорода.

Таким образом, нарушение регуляции α - и β -рецепторов является одним из ведущих механизмов септической кардиоваскулярной дисфункции, которая требует дополнительного экзогенного введения катехоламинов для поддержания органной перфузии. Иногда необходимы чрезмерные дозы допамина и норадреналина, чтобы достичь терапевтических целей. Экзогенные катехоламины в дальнейшем также повышают ЧСС и риск развития тахикардии.

Тахикардия при сепсисе классически считается основным компенсаторным механизмом для поддержания адекватного сердечного выброса. Нарушения хронотропной функции миокарда выражаются в развитии патологической тахикардии, которая уже не носит компенсаторный характер. Такая тахикардия, как правило, резистентна даже к интенсивной жидкостной терапии из-за поврежденного хронотропного эффекта.

При проведении так называемой мезатоновой пробы (подкожное или болюсное внутривенное введение небольших доз мезатона) тахикардия не уменьшается при повышении ОПСС мезатоном, а сердечный выброс, наоборот, снижается еще больше. Патологическое повышение ЧСС может быть также результатом действия входных сигналов из периферических симпатических афферентных волокон, которые активируются метаболическими сигналами в периферических тканях при тканевой ишемии и воспалении, которые типично развиваются при септическом шоке.

В итоге непосредственное влияние оксида азота и цитокинов на миокардиоциты водителя ритма повреждает хронотропный эффект миокарда. Оксид азота изменяет процесс нескольких ионных потоков и

тем самым может стимулировать синоатриальный узел. Такая стимуляция впоследствии вносит весомый вклад в развитие синусовой тахикардии при септическом шоке. Таким образом, патологическая тахикардия при сепсисе является ранней манифестацией миокардиальной дисфункции.

Нарушения сократимости миокарда выражаются в снижении СВ и усугублении гипотензии. Сердце преодолевает повышенную постнагрузку и работает в режиме гиперстимуляции за счет тахикардии. В условиях метаболического ацидоза и тканевой гипоксии, как правило, быстро развивается декомпенсация сердечной недостаточности, которая клинически выражается в резком повышении ЦВД на фоне тахикардии, поскольку ЦВД является критерием производительности сердечной мышцы, а не уровня волемии.

ЦВД может повыситься при увеличении давления в малом круге кровообращения при ИВЛ и поражении легких, что также необходимо учитывать при его измерении. В данной ситуации необходимо подключать инотропную поддержку для обеспечения оптимальной доставки кислорода к тканям. Критерием адекватности доставки кислорода и соответствия потребностям организма является уровень лактата в венозной крови.

Действие цитокинов опосредует стрессовую реактивность организма, выражающуюся в активации симпатoadреналовой системы, высвобождении кортизола и адренкортикотропного гормона. Это также приводит к повреждению хронотропного эффекта в миокарде. Чем выраженнее воспаление, тем сильнее стрессовый ответ нейроэндокринной системы. Поскольку в миокарде большинство рецепторов составляют β -адренорецепторы, сердце — основной орган-мишень, подвергающийся избыточной адреностимуляции. Сверхстимуляция в дальнейшем поддерживается за счет высокого уровня катехоламинов, вырабатываемых в пищеварительном тракте, лимфоцитах, макрофагах и нейтрофилах.

При сепсисе развивается автономная сердечная нейропатия, которая выражается в нарушении баланса между парасимпатической и симпатической системами. При повышении тонуса блуждающего нерва на фоне тахикардии у пациентов периодически может развиваться и брадикардия.

Цитокины и токсины бактерий играют центральную роль в нарушении нервных взаимодействий при передаче эфферентных, афферентных и центральных сигналов в автономной нервной системе. Оксидрадикальный

стресс также вносит свой вклад в аутоповреждения в автономной нервной системе каждого органа, в том числе сердца.

Обсуждение

В ходе многоцентрового эпидемиологического когортного проспективного исследования, охватившего 14 364 пациента, 28 отделений реанимации и интенсивной терапии Европы, Израиля и Канады, установлено, что пациенты с сепсисом составляют 17,4% (сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок) от всех больных, прошедших через интенсивный этап лечения, при этом в 63,2% случаев сепсис стал осложнением госпитальных инфекций.

Во всех случаях сепсис являлся основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии некоронарного профиля и занял 11-е место среди всех причин летальности. Данные по распространённости сепсиса в различных странах значительно варьируют: в США — 300 случаев на 100 тыс. населения (Angus D., 2001), во Франции — 95 случаев на 100 тыс. населения (Episepsis, 2004), в Австралии и Новой Зеландии — 77 на 100 тыс. населения (ANZICS, 2004).

Отечественные данные по эпидемиологии сепсиса отсутствуют. Оставаясь ведущей причиной летальности в ОРИТ в развитых странах, в клиниках Республики Казахстан нередко в посмертном и патологоанатомическом диагнозе сепсис не выставляется как осложнение основного заболевания или перенесенной операции.

Причиной этому является плохая осведомленность не только врачей, но и патологоанатомов о современных критериях диагностики и патоморфологической верификации сепсиса, а также отсутствие самых простых знаний об этой патологии. До сих пор даже врачи, непосредственно имеющие отношение к лечению инфекции, называют сепсис «эндогенной интоксикацией».

Нередко клиницисты ждут результатов бактериологического подтверждения инфекции, не зная, что на современном этапе достаточно просто предположения наличия инфекции и двух или более клинико-лабораторных критериев системного воспалительного ответа. Это приводит к значительной задержке лечения и, соответственно, плохим его результатам. Возможно, по этой причине даже в развитых странах

летальность от сепсиса превосходит по цифрам летальность от сердечно-сосудистых и других социально значимых заболеваний.

Ограничения в снабжении и оснащении стационаров нередко делают реализацию результатов лечения сепсиса проблематичной, тем не менее, такие важные компоненты лечения, как инфузионная терапия, раннее назначение вазопрессоров, своевременное назначение инотропных препаратов и вазодилататоров, кислородотерапии базируются на знании патофизиологии нарушений кровообращения и осуществимы в любой больнице. Процесс обучения и изменения мышления позволяет добиться более позитивных результатов в борьбе против самой частой причины смерти у пациентов в отделениях интенсивной терапии по всему миру.

Заключение

Патологические изменения кровообращения при сепсисе неразрывно взаимосвязаны и развиваются последовательно. Тяжесть этих нарушений обусловлена выбросом в кровь большого количества биологически активных веществ, называемых цитокинами.

Знание клиницистами патофизиологии этих нарушений позволит своевременно распознавать и адекватно проводить их коррекцию. Это, несомненно, приведет к улучшению клинических результатов лечения и снижению смертности от сепсиса. Врачам необходимо своевременно подключать вазопрессорную поддержку, не дожидаясь манифестации шока, а также учитывать возможности сердца справляться с жидкостной терапией и гиперстимуляцией катехоламинами при проведении коррекции патологической тахикардии и осуществлении инотропной поддержки.

.

Литература

1. Эдвард Морган-мл. Мэгид С. Михаил Клиническая анестезиология

2. Марино П. Интенсивная терапия
3. Гельфанд А.Г. – Национальное руководство по интенсивной терапии
4. Лебединский А.В. Кровообращение и анестезия