

ОЦЕНКИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Муминов Бахром Эркинович

Кафедра анестезиологии реаниматологии и экстренной медицинской помощи, Андижанский государственный медицинский институт

Ключевым аспектом обзора является акцент на состояние капиллярного кровотока при критических состояниях. В обзоре обобщены современные сведения о роли эндотелия в регуляции микрокровоотока, проявлении острой эндотелиальной дисфункции у пациентов в критическом состоянии и методах оценки микроциркуляции. Освещены основные методы лечения, применяемые в интенсивной терапии, которые могут оказать влияние на микрокровооток, и обоснована целесообразность разработки и внедрения в практику методов для постоянного мониторинга состояния микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, критическое состояние, механотрансдукция эндотелия

ASSESSMENT OF MICROCIRCULATION IN CRITICAL CONDITIONS (LITERATURE REVIEW)

Muminov Bahrom Erkinovich

**Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medical Care,
Andijan State Medical Institute**

A key aspect of the review is the emphasis on the state of capillary blood flow in critical conditions. The review summarizes current information on the role of endothelium in the regulation of microcirculation, the manifestation of acute endothelial dysfunction in critically ill patients and methods for assessing microcirculation. The main methods of treatment used in intensive therapy, which can affect microcirculation, are highlighted, and the feasibility of developing and putting into practice methods for constant monitoring of the state of microcirculation is justified.

Keywords: microcirculation, endothelial dysfunction, critical conditions, endothelial mechanotransduction

Введение. В настоящее время отмечается повышение интереса к проблеме состояния микроциркуляции у пациентов в критическом состоянии с тяжелой мультиорганной дисфункцией, проявляющейся в том числе выраженной тканевой гипоперфузией. Сосудам микроциркуляторного русла,

и в большей степени капиллярам как дистальному звену кровеносной системы, придается главная роль в обеспечении тканевой трофики. Ввиду особенностей строения капилляров (стенка микрососуда состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, покрытых гликокаликсом), регуляция капиллярного кровотока реализуется посредством артериол и метартериол с непосредственным участием рецепторной и эффекторной систем эндотелия [11].

Таким образом, трансдукторная функция эндотелия является одной из важнейших в обеспечении процессов клеточного питания, обеспечивающих сохранение структуры и функции ткани или органа. Эндотелий постоянно подвергается механическому воздействию гидростатического давления крови на стенку сосуда и напряжения сдвига, возникающего в результате возникновения силы трения, создаваемой кровотоком. В отличие от гидростатического давления, которое имеет радиальный вектор и вызывает растяжение сосудистой стенки, сила трения крови создает напряжение сдвига, тангенциальное к направлению кровотока и оси сосуда [13]. Напряжение сдвига пропорционально вязкости крови и скорости потока и обратно пропорционально диаметру просвета сосуда. В магистральных артериях с высокими значениями линейной скорости напряжение сдвига находится в пределах 10–30 дин/см², в магистральных венах – 1–6 дин/см². Микрососуды, состоящие из одного эндотелия (капилляры), испытывают только напряжение сдвига, и оно в наибольшей степени зависит от линейной скорости капиллярного кровотока, так как эффективная вязкость крови в капиллярах становится близкой к вязкости плазмы. Кровоток, постоянно изменяющийся напряжением сдвига и растяжением стенки, воздействует на эндотелий и гладкомышечные клетки, активизируя механизмы регуляции сосудистого тонуса [3]. Эндотелиальные клетки очень чувствительны даже к незначительным изменениям величины, направления и регулярности напряжения сдвига, вызванного кровотоком. Эти характеристики воспринимаются и трансформируются эндотелием локально, и локальная чувствительность имеет глобальные физиологические последствия. Ключевым комплексом механотрансдукции в ответ на изменение напряжения сдвига являются: PECAM-1, VE-кадгерин, VEGFR2, и, возможно, VEGFR3. Комплекс PECAM-1-VE-кадгерин-VEGFR2B, связанный с цитоскелетом, в сочетании с гликокаликсом является механотрансдуктором, который преобразует механический стимул в каскад биохимических реакций, изменяющих функциональное состояние эндотелия с активацией продукции вазоактивных веществ, что ведет к изменению

сосудистого тонуса [4]. Следовательно, чувствительность к напряжению сдвига является важным физиологическим механизмом, который обеспечивает сохранение оптимальных параметров для обеспечения механической целостности сосудистой стенки и создания оптимальных условий для тканевого гемостаза. Помимо кратковременного вазоактивного ответа на изменение напряжения сдвига также происходит долгосрочная адаптация в виде морфогенеза и ремоделирования сосудов за счет миграции и пролиферации эндотелиальных клеток. Ламинарное напряжение сдвига – необходимое условие для созревания, дифференцировки и обеспечения функциональной состоятельности клеток эндотелия.

Являясь важными механосенсорами в сосудистой системе, эндотелиальные клетки способствуют адаптации к различным механическим сигналам, вызванным потоком крови. Дефекты эндотелиальных механоответов могут нарушать ремоделирование и функции тканей, что приводит к прогрессированию сердечно-сосудистых расстройств. В экспериментальных исследованиях у эндотелиальных клеток, выращенных на средах, выявлены значительные нарушения функций в ответ на изменение потока: снижение синтеза оксида азота, повышенная способность к адгезии лейкоцитов, накопление в цитоплазме холестерина и окисленных липопротеинов низкой плотности, нарушение передачи вазодилатирующих эффекторов гладкомышечным клеткам, повышенный синтез компонентов внеклеточного матрикса (приобретение профибротического фенотипа), склонность к преждевременному старению и апоптозу [13]. Аберрантный сдвиг, критическое снижение или остановка напряжения сдвига приводит к активации сигнальных каскадов, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию, активируют воспаление и повреждение эндотелия. Этот механизм может реализовываться как на регионарном уровне, так и системно (при остановке кровообращения, кардиогенном и гиповолемическом шоках). В то же время повреждение эндотелия при сепсисе, тяжелой вирусной инфекции, интоксикации носит первичный характер и влечет за собой снижение чувствительности к напряжению сдвига, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию [15].

Дисфункция эндотелия является одним из главных патофизиологических механизмов развития тканевой гипоперфузии и мультиорганной дисфункции при критических состояниях [10,11]. При этом коррекция параметров макрогемодинамики вазоактивными препаратами, как правило, не улучшает микрокровоток [12]. Это состояние называют «потерей гемодинамической согласованности», и оно является

одним из основных факторов, определяющих клинический исход у тяжелобольных [13]. Негативные результаты многочисленных исследований, основанных на традиционных подходах так называемой гемодинамической реанимации с целью улучшения перфузии органов у пациентов с септическим шоком и при других критических состояниях, подчеркнули необходимость мониторинга микроциркуляции [7,10]. Основными признаками острой эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе потери гемодинамической согласованности (потери взаимосвязи между системными показателями гемодинамики и состоянием микрокровотока), являются: гетерогенный (неоднородный кровоток), снижение плотности капилляров, снижение скорости капиллярного кровотока, отек интерстиция и экстравазация. Указанные изменения диагностируют при помощи неинвазивных методов микроскопической визуализации: витальной капилляроскопии ногтевого ложа, сублингвальной микроскопии [15]. В клинической практике при оценке тканевой перфузии наиболее часто ориентируются на уровень лактата и значение артерио-венозной разницы по кислороду, однако эти показатели не всегда могут быть достаточно информативными. Например, в условиях шунтирующего кровотока они не отражают реальную степень тканевой гипоксии. Некоторые исследователи считают более информативным показателем, отражающим тканевой метаболизм, разницу по парциальному давлению углекислого газа в центральной венозной и артериальной крови ($PCO_2\ a-v$) [6,9]. Еще одним из важнейших параметров микроциркуляции, который следовало бы оценивать, является вазомоторная функция, то есть реактивность микрососудов. Шок характеризуется гипореактивностью сосудов, в том числе потерей чувствительности к сосудосуживающим препаратам, что приводит к рефрактерной гипотензии, недостаточной перфузии тканей и прогрессированию множественной органной дисфункции [9]. К тому же повреждение эндотелия при шоке приводит к нарушению его секреторной функции в виде угнетения синтеза оксида азота и фактора гиперполяризации, что способствует усугублению нарушения капиллярного кровотока [11]. Оценка вазомоторной функции у пациентов в критическом состоянии может проводиться при помощи функциональных проб: окклюзионной, тепловой, холодовой. Пробы могут выполняться методом лазерной доплеровской флоуметрии или инфракрасной термографии. Несмотря на простоту выполнения и интерпретации, они позволяют получить объективную информацию о реактивности микрососудов и функции эндотелия [4,12,1]. Кроме того, в клиническом арсенале есть много лабораторных маркеров

повреждения и дисфункции эндотелия: оксид азота и его метаболиты, асимметричный диметиларгинин (АДМА), эндотелин-1 (ЭТ-1), метаболиты арахидоновой кислоты (простаглицлин (ПЦ), или простаглицдин-12), эпоксиэйкозатриеновые кислоты (ЕЕТ), фактор фон Виллебранда (WF), тромбомодулин (ТМ, CD141), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), вазогин-1(VASH-1), молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1, С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, пресепсин, нейтрофил CD64, проадреномедуллин. Однако оценки единичных показателей недостаточно для составления объективного представления о состоянии эндотелия и микроциркуляторного русла у пациентов в критическом состоянии. Для получения наиболее полной информации о состоянии микроциркуляции необходимо использовать совокупность диагностических методов, включая клинические неинвазивные косвенные, такие как оценка времени наполнения капилляров (время исчезновения «белого пятна»), показатель пятнистости кожи и температурный градиент между ядром и периферией. Дополнительная микроскопическая оценка, выполнение функциональных тестов и лабораторной диагностики позволят объективно оценивать состояние микроциркуляции в динамике, что является чрезвычайно важным для патогенетической терапии подобных состояний.

Устранение дисфункции микроциркуляции. Протоколы и конкретные рекомендации по лечению дисфункции микроциркуляции на сегодняшний день отсутствуют. Вместе с тем современные представления об этиологии и патогенезе острого повреждения эндотелия при различных критических состояниях свидетельствуют о возможности значительно улучшать прогноз заболевания за счет целенаправленного воздействия. Некоторые методы лечения, применяемые в интенсивной терапии, хотя и не являются специфическими для улучшения микроциркуляции, однако оказывают на нее существенное влияние. При этом неправильное или несвоевременное их применение может приводить к значительному ухудшению имеющихся расстройств микрокровотока. В идеале терапия, направленная на ее коррекцию, должна воздействовать на один или несколько патогенетических механизмов, участвующих в развитии микроциркуляторных нарушений. Важным фактором обратимости повреждения эндотелия является временной. Раннее начало патогенетического лечения и/или устранение этиологического фактора, повлекшего за собой развитие критического состояния, напрямую связано с улучшением прогноза заболевания. Однако значительная часть пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии на момент поступления имеет как первичное, так и вторичное повреждение эндотелия с

развитием мультиорганной дисфункции, требующей поддержки или даже замещения жизненно важных функций.

Распространенным подходом, предполагающим улучшение микрокровотока, является инфузионная терапия, направленная на восстановление системной гемодинамики [13]. Ряд исследований продемонстрировали, что проведение инфузионной терапии может улучшать перфузию тканей, увеличивая долю перфузируемых капилляров и уменьшая неоднородность перфузии. Важно отметить, что в исследованиях микроциркуляторные эффекты были относительно независимыми от системных эффектов. Положительный эффект от проведения инфузионной терапии, например, при сепсисе, в основном наблюдают в ранней фазе (в течение 24 часов после постановки диагноза), тогда как более позднее (после 48 часов) введение инфузионных растворов не приводит к улучшению микроциркуляции даже при увеличении сердечного выброса [8,12]. Этот подход может быть полезен не только в качестве лечебного, но и в качестве диагностического приема для оценки обратимости нарушений микроциркуляции.

Применение бета-адреномиметиков может улучшать перфузию микрососудов, увеличивая не только конвективный, но и диффузионный транспорт, причем эти эффекты не связаны с изменениями системных показателей гемодинамики [6,15]. Например, группой исследователей методом сублингвальной микроскопии показано, что при введении в течение 2 часов небольших доз добутамина у пациентов с септическим шоком увеличивается число перфузируемых капилляров (от $48 \pm 15\%$ до $67 \pm 11\%$, $p < 0,001$) и улучшаются другие показатели микроциркуляции, в частности снижается уровень лактата. Причем эти эффекты также не были связаны с изменениями показателей системной гемодинамики, такими как сердечный индекс или артериальное давление [6]. В аналогичном исследовании, в которое было включено 23 пациента с септическим шоком, С. Enrico et al. (2012) [10] не обнаружили существенного влияния на микроциркуляцию добутамина (в частности, в среднем доля перфузируемых капилляров была $81 \pm 0,21\%$ до назначения добутамина против $83 \pm 19\%$ после его введения, $p = 0,45$). В то же время у пациентов с исходно более тяжелыми нарушениями микрокровотока параметры микроциркуляции в целом улучшались (доля перфузируемых капилляров у них до и после применения добутамина составила соответственно $57 \pm 0,3\%$ и $72 \pm 0,26\%$, $p = 0,005$). Аналогичные эффекты выявлены при применении милринона и левосимендана [5,7].

Вазопрессорная терапия также может оказывать различное влияние на микроциркуляцию. Коррекция выраженной гипотензии с помощью вазопрессоров до достижения уровня среднего артериального давления приблизительно 65 мм рт. ст. может приводить к улучшению микроциркуляции. Однако повышение значения среднего артериального давления до более высокого уровня (75–85 мм рт. ст. и выше) при использовании вазопрессоров может, наоборот, сопровождаться ухудшением микроциркуляции. Следует отметить, что эти данные имели большую индивидуальную вариабельность и получены в исследованиях с небольшим числом пациентов [8,11]. Следует заметить, что, как и при использовании добутамина, повышение артериального давления при помощи вазопрессорной терапии нарушало подъязычную микроциркуляцию у пациентов с исходно сохраненным микрокровооток, тогда как в наиболее тяжелых случаях наблюдали улучшение микроциркуляции [8]. Сосудорасширяющие лекарственные препараты потенциально могут также улучшать микроциркуляцию, поскольку локальная дилатация может способствовать увеличению притока крови к капиллярам и их рекрутированию, а снижение плотности сосудов и тромбирование капилляров могут быть результатом чрезмерной вазоконстрикции питающего сосуда [5,9]. В то же время в рандомизированном исследовании, включавшем 70 пациентов с септическим шоком, не было выявлено улучшающего влияния нитроглицерина на микроциркуляцию [2]. Однако применение нитроглицерина при кардиогенном шоке со строгим подходом к дозированию, по данным den C. A. Uil et al. (2009), оказывало положительное влияние на микрокровооток [7]. Модуляция эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) представляется одним из перспективных способов воздействия на микроциркуляцию, в том числе и у пациентов в критическом состоянии. eNOS активно участвует в регуляции кровотока на микроциркуляторном уровне, ее стимуляция приводит к увеличению перфузии в тканях. Тетрагидробиоптерин (BH4) является важным кофактором эндотелиальной eNOS, а соотношение BH4 и дигидробиоптерина определяет продукцию оксида азота. У здоровых добровольцев, подвергшихся воздействию низких доз эндотоксина, введение BH4 восстанавливало реакцию кровотока предплечья на ацетилхолин. Свойство BH4 восстанавливать эндотелиальную функцию наблюдалось также у пациентов с тяжелой гипергликемией и реперфузионным повреждением [14]. С учетом положительного влияния на эндотелий повышения напряжения сдвига кровотока перспективными для внедрения в практику лечения пациентов в критическом состоянии являются

физические методы, модулирующие кровоток. В одном из недавних экспериментальных исследований продемонстрировано успешное применение наружного пневматического пульсирующего устройства, оказывающее механическое воздействие на грудную клетку, что позволило улучшить результаты выживания лабораторных животных после длительной остановки кровообращения [7]. Температурный фактор также может быть отнесен к простым, но весьма важным лечебным мерам. Результаты исследований подтверждают, что локальное тепловое воздействие на периферический микрокровооток (согревание конечностей) способствует увеличению напряжения сдвига и улучшению функции эндотелия. К сожалению, можно констатировать, что имеющиеся визуальные методы оценки микроциркуляции в клинической практике являются весьма трудоемкими. Это обстоятельство объясняет превалирование экспериментальных исследований в этой области и затрудняет их внедрение в рутинную работу для динамического контроля состояния микрокровоотока и эффективности воздействия на него лечебных мероприятий [14].

Заключение. Оценка состояния капиллярного кровотока при критических состояниях – важная составляющая лечебной тактики. Исследования последних лет акцентируют внимание на роль эндотелия в регуляции микрокровоотока, проявления острой эндотелиальной дисфункции, имеющей большое значение в развитии множественной органной дисфункции. Потеря гемодинамической согласованности, при которой микрокровооток мало зависит от макрогемодинамических показателей, диктует необходимость разработки методов динамического объективного контроля состояния микроциркуляторного русла для полноценной оценки эффективности применяемых при интенсивной терапии методов лечения.

Литература:

1. Binggeli C., Spieker L. E., Corti R. et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, No 1. – P. 71–77. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00505-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00505-9).
2. Boerma E. C., Koopmans M., Konijn A. et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo-controlled trial // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38. – P. 93–100. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b02fc1>.

3. Chatterjee S. Endothelial mechanotransduction, redox signaling and the regulation of vascular inflammatory pathways // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 524. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00524>.
4. Coon B. G., Baeyens N., Han J. et al. Intramembrane binding of VE-cadherin to VEGFR2 and VEGFR3 assembles the endothelial mechanosensory complex // *J Cell Biol.* – 2015. – Vol. 208, No 7. – P. 975–986. <https://doi.org/10.1083/jcb.201408103>.
5. Исмаилов О.А. Центральная венозная катетеризация и встречаемое осложнение. Случаи из практики // *Экономика и социум.* – 2024. – №. 9 (124). – С. 908-912.
6. Садикова М. А. и др. Сравнительная оценка методов общей и регионарной анестезии при травматологических операциях // *Журнал им. НВ Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* – 2025. – Т. 14. – №. 1. – С. 96-103.
7. Худойназаров У.М., Исмаилов О.А. ОСОБЕННОСТИ ИНФУЗИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ В ТЯЖЁЛОМ СОСТОЯНИИ // *Экономика и социум.* – 2025. – №. 5-1 (132). – С. 1535-1540.
8. Dubin A., Pozo M. O., Casabella C. A. et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. R92. <https://doi.org/10.1186/cc7922>
9. Edul V. S., Ferrara G., Pozo M. O. et al. Failure of nitroglycerin (glyceryl trinitrate) to improve villi hypoperfusion in endotoxaemic shock in sheep // *Crit Care Resusc.* – 2011. – Vol. 13, No 4. – P. 252–261. PMID: 22129287.
10. Enrico C., Kanoore Edul V. S., Vazquez A. R. et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock // *J Crit Care.* – 2012. – Vol. 27, No 6. – P. 630–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.08.002>.
11. Georger J. F., Hamzaoui O., Chaari A. et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1882–1889. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2013-3>.
12. Ghiadoni L., Versari D., Giannarelli C. et al. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol.14, No 35. – P. 3715–3722. <https://doi.org/10.2174/138161208786898761>.
13. Hamlin S. K., Strauss P. Z., Chen H. M. et al. Microvascular fluid [resuscitation in circulatory shock // *Nurs Clin North Am.* – 2017. – Vol. 52, No 2. – P. 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.01.006>.
14. Ihlemann N., Rask-Madsen C., Perner A. et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial dysfunction induced by an oral glucose challenge in healthy subjects //

Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2003. – Vol. 285, No 2. – P. H875–82.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00008.2003>.

15. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation // Crit Care. – 2015. – Vol. 19, Suppl 3. – S8.
<https://doi.org/10.1186/cc14726>.