

УДК: 616.16-008.6-06:616-036.11

Могильник А.І.

## СИНДРОМ СИСТЕМНОГО КАПІЛЯРНОГО ВИТОКУ У ПАЦІЄНТІВ В КРИТИЧНИХ СТАНАХ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

*Синдром системного капілярного витоку є патогномонічним для критичних станів та захворювань, що супроводжуються розвитком в організмі синдрому системної запальної відповіді. Синдром системного капілярного витоку в тій чи іншій мірі завжди присутній у переважній більшості випадків критичних станів організму людини. Найбільш сильно він виражений в умовах сепсису і шоку. Під синдромом системного капілярного витоку розуміють прогресуюче патологічне збільшення капілярної проникності, що спостерігається в умовах критичних станів, та веде до втрати рідкої частини крові в інтерстиційний сектор позаклітинного водного простору з подальшим розвитком гіповолемії, гіперперфузії органів і тканин, зменшенням транспорту кисню і швидким формуванням поліорганної дисфункції. В його виникненні головна роль належить порушенню функцій судинного ендотелію і пов'язаним з ним імунним реакціям і цілій низці медіаторів запалення. Відповідно до сучасних уявлень, ендотелій являє собою моношар клітин, що вистеляє внутрішню поверхню судин, і є аутокринним, паракринним й ендокринним органом із численними регуляторними функціями. Ендотелій бере участь у регуляції судинного тонуусу, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезу факторів запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції. При синдромі системної запальної відповіді, що є інтегральною частиною будь-якого критичного стану, незалежно від причини його виникнення, медіатори запалення, що накопичуються діють на лейкоцити і на ендотелій судинної стінки. Біологічно активні речовини, що виділяються активованими лейкоцитами, змінюють структуру і функцію ендотелію та інтерстицію. Наслідком цього впливу є їх структурно-функціональні зміни, які характеризуються послідовними стадіями синдрому системного капілярного витоку, супроводжується підвищенням капілярної проникності для білка і порушенням структури інтерстиційного простору, що веде до стійкого накопичення рідини в інтерстиції, та є поганою прогностичною ознакою.*

Ключові слова: синдром системного капілярного витоку, синдром системної запальної відповіді, дисфункція ендотелію.

НДР ВДНЗУ «УМСА» «Оптимізація якості анестезіологічного забезпечення і інтенсивної терапії хворих з урахуванням вікового та гендерного диморфізму клініко-функціональних, імунних і метаболічних змін», № державної реєстрації 0114U006326.

Синдром системного капілярного витоку (ССКВ) - це втрата внутрішньосудинної рідини до інтерстиційного сектору позаклітинного водного простору. Він є патогномонічним для критичних станів та захворювань, що супроводжуються розвитком в організмі синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ).

Основними клінічними ознаками ССКВ є артеріальна гіпотензія внаслідок гіповолемії, зростання гемоконцентраційних показників, гіпоальбумінемія без альбумінурії та поява генералізованих набряків [13].

ССКВ в тій чи іншій мірі завжди присутній у переважній більшості випадків критичних станів організму людини. Найбільш сильно він виражений в умовах сепсису і шоку [15].

На сучасному етапі вивчення під ССКВ розуміють прогресуюче патологічне збільшення капілярної проникності, що спостерігається в умовах критичних станів, та веде до втрати рідкої частини крові в інтерстиційний сектор позаклітинного водного простору з подальшим розвитком гіповолемії, гіперперфузії органів і тканин, зменшенням транспорту кисню і швидким формуванням поліорганної дисфункції [10].

У виникненні ССКВ головна роль належить порушенню функцій судинного ендотелію і пов'язаним з ним імунним реакціям і цілій низці медіаторів запалення [1].

Проблема порушення функціонального стану судинного ендотелію, активне вивчення якої ве-

деться вже десятиріччя і характеризується значною кількістю публікацій, по сьогоднішній день не втратила своєї актуальності, причому не тільки в силу широкого спектру захворювань, з якими асоційована ендотеліальна дисфункція, не тільки внаслідок різного різноманіття процесів, що знаходяться під контролем судинного ендотелію, але також і внаслідок того, що в сфері дослідження патофізіологічних механізмів, що лежать в основі порушення функціонального стану судинного ендотелію, все ще залишається значна кількість невивчених питань [3].

Відповідно до сучасних уявлень, ендотелій являє собою моношар клітин, що вистеляє внутрішню поверхню судин, і є аутокринним, паракринним й ендокринним органом із численними регуляторними функціями. Загальна вага ендотелію в людини коливається в межах 1600 – 1900 г. Ендотелій бере участь у регуляції судинного тонуусу, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезу факторів запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції [3].

Бар'єрна роль ендотелію судин як активного органа визначає його головну роль в організмі людини – підтримку гомеостазу шляхом регуляції рівноважного стану протилежних процесів: тонуусу судин (вазодилатація / вазоконстрикція), анатомічної будови судин (синтез / пригнічення факторів проліферації), гемостазу (синтез / гальмування факторів фібринолізу й агрегації

тромбоцитів) та місцевого запалення (продукція про- і антизапальних факторів) [11].

Основною функцією ендотелію є бар'єрно-транспортна, але її здійснення протягом усіх мікросудин відбувається по-різному. Транспорт речовин через ендотелій різних ланок судинного русла відбувається неоднаково. Стінки венозної частини мікроциркуляторного русла більш проникні для білка, ніж стінки інших мікросудин. Проникність посткапілярних венул для води значно перевершує таку у прекапілярів і капілярів. Значні варіації транспорту білка через ендотеліальну вистилку спостерігаються навіть уздовж окремо взятої мікросудини [14].

Транспорт внутрішньосудинної рідини через ендотелій відбувається двома шляхами: безпосередньо через ендотеліальні клітини – через систему їх мікровезикул і трансендотеліальних каналів (транскитоз та трансендотеліальне перенесення) та через міжендотеліальні щілини – ділянки з'єднання ендотеліальних клітин.

Обмін рідини між внутрішньосудинним і інтерстиційним сектором підпорядкований закону Генрі Старлінга, згідно з яким рідини переміщуються відповідно до градієнта тиску, створеного, з одного боку, гідростатичним внутрішньосудинним тиском і колоїдно-осмотичним тиском інтерстиційної рідини, з іншого – гідростатичним тиском інтерстиційного простору і колоїдно-осмотичним тиском плазми крові [9].

Гідростатичний тиск інтерстиційної рідини, як вважали протягом тривалого часу, має бути позитивною величиною, що чинить опір виходу рідини з судини. Експерименти Артура Гайтона показали, що під шкірою між судинами існує негативний присмоктуючий тиск. В нормальних умовах тиск вільної рідини в більшості тканин – від -2 до -7 мм рт. ст. [2].

Дифузія є основним механізмом транскапілярного обміну. Швидкість фільтраційного потоку значно нижче швидкості капілярного потоку крові. Однак швидкість гістогематичного обміну води дуже висока, отже, вона не визначається фільтрацією, а може бути пов'язана лише з дифузією. В результаті обмін власне води в тканинах в основному не відповідає механічно мінливим характеристикам капілярного кровотоку. Величина дифузії прямо залежить від числа функціонуючих капілярів, сумарного градієнта концентрацій розчинених речовин і зворотної швидкості кровотоку в мікроциркуляторному руслі [4].

Механізмами втрати внутрішньосудинної рідини в інтерстицій є: збільшення градієнта гідростатичного тиску в артеріальній частині капіляра, зниження градієнта колоїдно-осмотичного тиску в венозному кінці капіляра, порушення лімфатичного дренажу. Але у формуванні СКВ у пацієнтів в критичних станах витік внутрішньосудинної рідини значно зростає завдяки підвищенню капілярної проникності, що викликається безпосередньо дією медіаторів запалення.

Поряд з цим вирішальне значення при екст-

равазації рідини має її транскитоз – транспорт в піноцитотичних везикулах прямо через цитоплазму ендотеліоцитів, а не між ними. Коли за якимось медіатором визнають такий ефект, як підвищення проникності, це означає, що даний агент збільшує інтенсивність транскитозу, сприяє утворенню транскитотичних везикул або прискорює їх переміщення до зовнішньої сторони клітини її цитоскелетом з подальшою екструзією. В даний час загально визнаним є ототожнення мікропіноцитотичних везикул і великих ендотеліальних пор.

Не виключено, що і дрібні пори, особливо в капілярах, – це символічна назва одного з різновидів транскитотичного механізму рідинного транспорту. В цьому випадку транскапілярні каналіці являють собою електронно-мікроскопічний еквівалент піноцитотичних везикул, що злилися між собою [6].

У фізіологічних умовах лейкоцит практично не контактує з судинним ендотелієм. Це зумовлено функціонуванням трьох механізмів: високою швидкістю переміщення лейкоцита всередині кровотоку, що обмежує контакт форменого елемента з ендотелієм, синтез ендотелієм певної кількості оксиду азоту, що відштовхує лейкоцити та виділення неактивованим ендотелієм Fas-ліганда, який забезпечує апоптоз лейкоцита без викиду ним біологічно активних речовин [7].

При ССЗВ, що є інтегральною частиною будь-якого критичного стану, незалежно від причини його виникнення, медіатори запалення, що накопичуються, діють і на лейкоцит, і на ендотелій судинної стінки. Наслідком цього впливу є їх структурно-функціональні зміни, які характеризуються наступними послідовними стадіями.

Стадія ковзання, під час якої активовані медіаторами запалення ендотелій виділяє біологічно активні речовини (E-селектини), які уповільнюють швидкість переміщення лейкоцита в кровотоці, і він починає затримуватись біля таких ділянок ендотелію.

Стадія ущільнення, на якій відбувається взаємодія молекул міжклітинного контакту, що виділяються активованим ендотелієм, зі своїми контрінтегринами на активованих ССЗВ лейкоцитах, завдяки чому останні щільно прилипають до ендотелія.

Стадія трансміграції: лейкоцит переміщується в субендотеліальні структури де виділяє велику кількість біологічно активних речовин, що володіють захисною функцією. Вони елімінують патологічний агент, який став причиною ССЗВ [5].

Підтверджує біологічну значимість процесів взаємодії активованого ендотелія судин і лейкоцитів те, що у випадку нездатності лейкоцитів до трансміграції в субендотеліальні структури пацієнт гине від інфекційних ускладнень чи захворювань. Але біологічно активні речовини, що виділяються активованими лейкоцитами, змінюють структуру і функцію ендотелію та інтерсти-

цію, а при ССЗВ цей процес носить системний характер [12].

Порушення структури і функції ендотелію та інтерстицію при цьому характеризуються наступними процесами.

1. Підвищується судинна проникність для рідин, що містять білок, в результаті чого патогенетично ССКВ розцінюється як синдром білково-капілярного витоку.

2. Порушується структура колагенового матриксу, внаслідок чого зменшується величина гідростатичного тиску тканин, та інтерстицій постійно накопичує в собі рідину. Накопичена інтерстицієм білокмістка рідина формує своєрідні рідинні інфільтрати, вплинути на які простим маніпулюванням тисками, що складають основу уявлень Г. Старлінга, неможливо.

3. Руйнуються структура і функції лімфатичної системи, що є додатковим механізмом порушення евакуації рідини з інтерстицію в судинний сектор [8].

### Висновки

У хворих в критичних станах розвивається ССКВ, який асоціюється з новими закономірностями обміну рідини між судинним сектором і інтерстиційним простором.

ССЗВ, внаслідок взаємодії активованих лейкоцитів і ендотелію судин, супроводжується підвищеною капілярною проникністю для білка, порушенням структури інтерстиційного простору і лімфатичного дренажу, що веде до стійкого накопичення рідини в інтерстиції, порушення функції органів і систем, та є поганою прогностичною ознакою.

Дотепер не знайдені механізми впливу на патологічну надлишкову рідину інтерстиційного сектору як прояв інтерстиційного набряку, що супроводжує ССКВ при критичних станах, та ефективні засоби корекції цього синдрому в інтенсивній терапії.

*Перспективи подальших досліджень.* Поглиблене вивчення цього аспекту критичних станів

виявляє нові питання, на вирішення яких ми спрямуємо подальші дослідження. Крім того актуальним залишається пошук ефективних засобів корекції ССКВ в терапії критичних станів.

### Література

1. Могильник А.І. Дисфункція ендотелію та порушення мікроциркуляції в пацієнтів на перитонеальному діалізі / А. І. Могильник // Актуальні питання сучасної медицини. – 2009. – Т. 9, вип. 4 (28), частина 2. – С. 141.
2. Могильник А. І. Ендотеліальна дисфункція, стан мікроциркуляції та їх зв'язок із транспортними властивостями перитонеальної мембрани й резидуальною функцією нирок у пацієнтів на перитонеальному діалізі / А. І. Могильник // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. – № 4 (28). – С. 40 – 44.
3. Могильник А. І. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію / А. І. Могильник, О. Г. Шумейко // Актуальні питання сучасної медицини. – 2013. – Т. 13, вип. 2 (42)– С. 268 – 272.
4. Bassingthwaite J.B. Blood-Tissue Exchange via Transport and Transformation by Capillary Endothelial Cells / J.B. Bassingthwaite, C.Y. Wang, I.S. Chan // Circ. Res. – 1989. – Vol. 65, Suppl. 4. – P. 997-1020.
5. Calvano S.E. Experimental Human Endotoxemia: A Model of the Systemic Inflammatory Response Syndrome? / E.S. Calvano, S.M. Coyle // Surg. Infect. (Larchmt). – 2012. – Vol. 13, Suppl. 5. – P. 293-299.
6. Davies P.F. Mediation of pinocytosis in cultured arterial smooth muscle and endothelial cells by platelet-derived growth factor / P.F. Davies, R. Ross // J. Cell Biol. – 1978. – Vol. 79, Suppl. 3. – P. 663-671.
7. Dieterich H. J. Leukocyte-endothelial interaction and hydro-xyethyl starch: specific effects in capillary leak / H.J. Dieterich, H.A. Haeblerle, B. Nohe; Yearbook of intensive care and emergency medicine. – Berlin: Springer-Verlag, 2004. – P. 714-721.
8. Fishel R.S. Vessel injury and capillary leak / R.S. Fishel, C. Are, A. Barbul // Crit. Care Med. – 2003. – V. 31, Suppl. 8. – P.502-511.
9. Flammer A. J. The Assessment of Endothelial Function – From Research into Clinical Practice / A. J. Flammer, T. Anderson, D.S. Celestine, M. A. Creager // Circulation. – 2012. – Vol. 126, Suppl. 6. – P. 753-767.
10. Cordemans C. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance [Electronic resource] / C.Cordemans, I. Delaet, N.V. Regemortel, [et al.] // Annals of Intensive Care. – 2012. – Vol. Suppl. 2. – Access mode: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/S1/S1>.
11. Lusher T. F. Biology of the endothelium / T. F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10, Suppl. 11. – P. 3-10.
12. Marx G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage / G. Marx // Europ. J. Anaesthesiol. – 2003. – Vol. 20, Suppl. 6. – P. 429-442.
13. Mehta D. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability / D. Mehta, A.B. Malik // Physiological Reviews – 2006. – Vol. 86. – P. 279-367.
14. Peramaiyan R. The Vascular Endothelium and Human Diseases / R. Peramaiyan, R. Thamaraiselvan, T. Jayakumar [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2013. – Vol. 9, Suppl. 10. – P. 1057-1069.
15. Su J. The Current Opinions of Capillary Leak Syndrome / J. Su, Y. Zhang, W. Hu // Open Journal of Clinical Diagnostics. – 2015. – Vol. 5 – P.14-19.

### Реферат

СИНДРОМ СИСТЕМОЙ КАПИЛЛЯРНОЙ УТЕЧКИ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Могильник А. И.

**Ключевые слова:** синдром системной капиллярной утечки, синдром системного воспалительного ответа, дисфункция эндотелия.

Синдром системной капиллярной утечки является патогномоничным для критических состояний и заболеваний, сопровождающихся развитием в организме синдрома системного воспалительного ответа. Синдром системной капиллярной утечки в той или иной степени всегда присутствует в подавляющем большинстве случаев критических состояний организма человека. Наиболее сильно он выражен в условиях сепсиса и шока.

Под синдромом системной капиллярной утечки понимают прогрессирующее патологическое увеличение капиллярной проницаемости, наблюдаемое в условиях критических состояний, и ведущее к потере жидкой части крови в интерстициальный сектор внеклеточного водного пространства с последующим развитием гиповолемии, гипоперфузии органов и тканей, уменьшением транспорта кислорода и быстрым формированием полиорганной дисфункции. В его возникновении главная роль принадлежит нарушению функций сосудистого эндотелия и связанным с ним иммунным реакциям и целым рядом медиаторов воспаления.

Согласно современным представлениям, эндотелий представляет собой монослой клеток, который выстилает внутреннюю поверхность сосудов, и является аутокринным, паракринным и эндокрин-

ным органом с многочисленными регуляторными функциями. Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции.

При синдроме системного воспалительного ответа, который является интегральной частью любого критического состояния, независимо от причины его возникновения, медиаторы воспаления, которые накапливаются, действуют на лейкоцит и на эндотелий сосудистой стенки. Биологически активные вещества, выделяемые активированными лейкоцитами, меняют структуру и функцию эндотелия и интерстиция. Следствием этого влияния является их структурно-функциональные изменения, которые характеризуются последовательными стадиями синдрома системной капиллярной утечки, сопровождается повышением капиллярной проницаемости для белка и нарушением структуры интерстициального пространства, что ведет к устойчивому накоплению жидкости в интерстиции, и является плохим прогностическим признаком.

### **Summary**

SYSTEMIC CAPILLARY LEAKAGE SYNDROME IN PATIENTS IN CRITICAL CONDITION

Mogylnyk A. I.

Key words: systemic capillary leakage syndrome (SCLS), systemic inflammatory response syndrome (SIRS), endothelial dysfunction

The syndrome of systemic capillary leakage is pathognomic sign of critical conditions and diseases accompanied by the development of the systemic inflammatory response (SIRS). The syndrome of systemic capillary leakage is to some extent always present in the overwhelming majority of critical cases. It is the most pronounced in conditions of sepsis and shock.

The systemic capillary leakage syndrome (SCLS) is a loss of intravascular fluid towards the interstitial sector of extracellular body water. SSCC is understood as a progressive pathological increase in capillary permeability observed under critical conditions. It leads to the loss of the liquid part of the blood into the interstitial sector of the extracellular water space with the subsequent development of hypovolemia, hypoperfusion of organs and tissues, a decrease in oxygen transport and the rapid formation of multiple organ dysfunctions. The crucial role in its development is due to the disruption of the functions of a vascular endothelium and the associated immune responses, as well as to a number of inflammatory mediators. According to modern conceptions, the endothelium is a monolayer of cells that lines the inner surface of the vessels. It is an autocrine, paracrine and endocrine organ with numerous regulatory functions. Endothelium is involved in the regulation of vascular tone, haemostasis, immune response, migration of blood cells to the vascular wall, the synthesis of inflammatory factors and their inhibitors, and performs barrier functions. In SIRS, which is an integral part of any critical condition, regardless of the cause; when accumulating, inflammatory mediators act on the leukocytes and the endothelium of the vascular wall. Biologically active substances, which are released by activated leukocytes, change the structure and function of the endothelium and interstitial space. The consequences of this influence result in structural and functional changes, which are characterized by sequential stages of SCLS. Subsequent increase in the capillary permeability of the protein and impairment of the structure of the interstitial space leads to a stable accumulation of fluid in the interstitial space, which is considered as a poor prognostic sign.