

В. Рыжков
25.11.19.

На правах рукописи



РЫЖКОВ

Иван Александрович

**НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖЕ И ГОЛОВНОМ МОЗГЕ
ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук



Москва – 2019

Работа выполнена в «Научно-исследовательском институте общей реаниматологии им. В.А. Неговского» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ **Мороз Виктор Васильевич**;

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ **Долгих Владимир Терентьевич**.

Официальные оппоненты:

Пирожков Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры патофизиологии.

Свиридов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 001.059.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», адрес: 107031, Россия, г. Москва, Петровка ул., д. 25, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Научно-исследовательского института общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», адрес сайта www.niioamn.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Долгих Владимир Терентьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Геморрагический шок представляет собой крайнюю степень структурно-функциональных расстройств, возникающих в организме в результате острой тяжелой кровопотери, и характеризуется высокой вероятностью развития полиорганной недостаточности и летального исхода [Dutton R.P., 2007; Мороз В.В. и соавт., 2011]. Пусковым звеном патогенеза геморрагического шока является тяжелая гиповолемия, обуславливающая снижение сердечного выброса, развитие артериальной гипотензии и периферической гипоперфузии [Литвицкий П.Ф., 2010; Долгих В.Т., 2019]. В этой связи изучение параметров центральной гемодинамики при кровопотере и шоке, а также их оценка в клинической практике имеют важное теоретическое и практическое значение [Кожура В.Л. и соавт., 2002; Славнов А.А., Долгих В.Т., 2014]. Тем не менее, именно нарушения микроциркуляции, перфузии и оксигенации являются ключевыми патогенетическими факторами развития органной дисфункции при геморрагическом и других видах шока [Косовских А.А. и соавт., 2013; Naumann D.N. et al., 2016; Torres Filho I., 2017].

Даже после реперфузии и восстановления параметров центральной гемодинамики микроциркуляция и клеточный метаболизм могут оставаться нарушенными, что ведет к персистированию органной дисфункции [Александрин В.В. и соавт., 2006; Косовских А.А. и соавт., 2013; González R. et al., 2016]. Более того, в ряде клинических и экспериментальных исследований было продемонстрировано прогностическое значение изменений некоторых параметров микроциркуляции при критических состояниях [Kerger H. et al., 1999; Tachon G. et al., 2014]. Всё это указывает на важность оценки и мониторинга не только параметров макрогемодинамики, но и микроциркуляции, перфузии и оксигенации тканей при шоке.

Для оценки микроциркуляции при критических состояниях в клинической практике и эксперименте используют современные разновидности прижизненной видеомикроскопии [Хугаева В.К., 2013; Eriksson S. et al., 2014]. Однако, метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) позволяет оценить не только перфузию тканей, но и с помощью анализа колебаний локального кровотока (вазомоций, флаксмоций) – активность механизмов регуляции сосудистого тонуса [Stefanovska A., Bracic M., 1999; Козлов В.И. и соавт., 2012; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2013].

С конца XX века отмечается тенденция к ограничению использования препаратов донорской крови для коррекции анемии, в частности, постгеморрагической [Gutierrez G. et al., 2004; Марутян З.Г. и соавт., 2010]. На этом фоне всё большую актуальность приобретают различные технологии кровосбережения, и в частности, аутогемотрансфузия и кровезаменители комплексного действия [Мороз В.В., 1994; Cabrales P. et al., 2007].

Представителем последних является перфторан (ПФ), который не только частично протезирует газотранспортную функцию крови, но и обладает рядом других полезных фармакодинамических свойств: реологическими, гемодинамическими, мембраностабилизирующими и др. [Сухоруков В.П. и соавт., 2008; Мороз В.В. и соавт., 2015]. При этом важное значение имеет не только газотранспортная способность самого кровезаменителя, но и его вклад в оптимизацию доставки кислорода к клеткам [Мороз В.В., 1994; Kozlova E. et al., 2016].

В экспериментальных моделях кровопотери и геморрагического шока методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) исследовали микроциркуляцию в коже [Kaiser M.L. et al., 2011], скелетных мышцах [Schmidt J.A. et al., 1995; Schmidt-Lucke C. et al., 2002], органах брюшной полости [Torres Filho I.P. et al., 2001; Rajk W. et al., 2002], головном мозге [Tonnesen J. et al., 2005; Александрин В.В., 2013] и других органах [Torres Filho I., 2017]. Однако не встретились работы, в которых метод ЛДФ с вейвлет-анализом (англ. wavelet – «малая волна») колебаний локального кровотока применялся бы для сравнительного исследования микрогемодициркуляции при острой кровопотере в разных органах и при разных типах гипоксии. Метод ЛДФ позволяет оценить активность механизмов регуляции сосудистого тонуса [Stefanovska A., Bracic M., 1999; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2013]. Однако данный подход сравнительно редко используется в клинической практике для оценки микроциркуляции у пациентов реанимационного профиля [Knotzer H. et al., 2006; Косовских А.А. и соавт., 2013].

Раствор модифицированного жидкого желатина гелофузин (ГФ) является современным представителем коллоидных растворов, применяемых для коррекции гиповолемии и управляемой гемодилюции. Данные экспериментальных исследований указывают на то, что гипертонические и гиперонкотические растворы лучше восстанавливают микроциркуляцию, чем кристаллоидные растворы [Naumann D.N. et al., 2016]. Тем не менее, некоторые аспекты влияния плазмозаменителей на сосудистый тонус и показатели гомеостаза при геморрагическом шоке остаются малоизученными.

Все вышеизложенное подтверждает сложность, многогранность и недостаточную изученность механизмов нарушения микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных острой кровопотерей, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Расширить представления о патогенезе нарушений микроциркуляции при острой кровопотере и ее коррекции.

Задачи исследования

1. Исследовать изменения микрогемодиализации в головном мозге и коже при острой кровопотере.
2. Сравнить нарушения микрогемодиализации в коже и головном мозге при острой кровопотере.
3. Оценить влияние перфторана на микрогемодиализацию в коже и головном мозге на ранних стадиях острой кровопотери.
4. Выявить особенности изменений микрогемодиализации в коже при циркуляторной и гемической гипоксии, обусловленных острой кровопотерей, и в условиях гемодилюции плазмозамещающим препаратом гелофузин.

Научная новизна

Впервые метод ЛДФ со спектральным анализом колебаний локального кровотока использован для одновременной регистрации параметров микроциркуляции в головном мозге и коже при острой кровопотере и ее коррекции. Данный методический прием позволил установить однонаправленность изменений амплитудно-частотных характеристик колебаний кровотока в головном мозге и коже при острой кровопотере. Установлено, что активация симпатoadренальной системы играет ключевую роль в изменении паттерна колебаний локального кровотока в постгеморрагическом периоде как в коже, так и головном мозге, природа которых различна: увеличение шунтового кровотока в коже и усиление механизмов ауторегуляции кровотока в мозге.

Для объективной оценки тяжести разных типов гипоксии впервые применен новый расчетный показатель транспорта кислорода – коэффициент доставки кислорода к исследуемому участку ткани (D_tO_2). Установлено, что артериальная гипотензия является основным фактором, стимулирующим увеличение амплитуды колебаний локального кровотока в коже при острой кровопотере.

Впервые показано, что перфторан (ПФ) в дозе 3 мл/кг в раннем постгеморрагическом периоде оказывает стимулирующее влияние на функциональную активность эндотелия в сосудах кожи и снижает напряжение компенсаторных механизмов в регуляции церебрального кровотока в условиях гиповолемии. Быстрое восполнение острой кровопотери гелофузином (ГФ) не приводит к устранению гипоксии, однако сопоставимо с аутогемотрансфузией по влиянию на параметры микрогемодиализации в коже и кислотно-основное состояние (КОС) крови.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы расширяют представления о патогенезе острой кровопотери и геморрагического шока, касающиеся регуляции сосудистого тонуса, регионарного кровотока

и микроциркуляции, а также расширяют представления о фармакодинамике ПФ и ГФ, применяемых для коррекции кровопотери. Установлено, что колебательный компонент сосудистого тонуса регулируется независимо от его стационарного компонента и имеет свою специфику при острой кровопотере и геморрагическом шоке.

Новые научные факты о выявленных изменениях параметров микроциркуляции могут использоваться как в научных исследованиях, так и в клинической практике для более всесторонней и дифференцированной оценки сосудистого тонуса, системной и регионарной гемодинамики у пациентов реанимационного профиля. Эти параметры позволяют определять тяжесть и стадию развития патологического процесса, а также оценивать эффективность реанимационных пособий и проводимых лечебных мероприятий.

Положения, выносимые на защиту

1. Кровопотеря в объеме 30% от ОЦК приводит к однонаправленным изменениям в амплитудно-частотном спектре колебаний локального кровотока в коже и головном мозге: резкое увеличение амплитуды колебаний локального кровотока и синхронизация этих колебаний в узком частотном диапазоне, который соответствует нейрогенным механизмам регуляции микроциркуляции.
2. Как для циркуляторной, так и для гемической гипоксии характерно увеличение амплитуды колебаний локального кожного кровотока: при циркуляторной гипоксии это связано с нейрогенными, а при гемической – с миогенными механизмами регуляции микрогемодициркуляции.
3. Внутриаириальное введение ПФ в дозе 3 мл/кг в раннем постгеморрагическом периоде сопровождается двухфазным изменением среднего артериального давления (АД_{ср}): первоначальным повышением с последующим умеренным его снижением. ПФ оказывает стимулирующее влияние на функциональную активность эндотелия в сосудах кожи и снижает напряжение компенсаторных механизмов в регуляции церебрального кровотока в условиях гиповолемии.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на четырех (XVII–XX) ежегодных Всероссийских конференциях с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2015, 2016, 2017, 2018), на конференции «Нейрошкола: черепно-мозговая травма – современные вопросы нейрохирургии, нейроанестезиологии и нейрореабилитации» (Санкт-Петербург, 2018). Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР 22 октября 2019 г. (протокол № 9).

По теме диссертации опубликовано 11 работ: 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ (из них 3 – в журнале, входящем в базу данных Scopus), 6 работ в сборниках научно-практических конференций.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу лаборатории экспериментальных исследований НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР и в учебный процесс кафедры общей патологии (Акт внедрения от 16.10.19 г.) и кафедры анестезиологии и реаниматологии (Акт внедрения от 16.10.19 г.) Института высшего и дополнительного профессионального образования ФНКЦ РР.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, содержащей материал и методы исследования, двух глав, отражающих результаты собственных наблюдений и их обсуждение, заключения, выводов и списка литературы. Описаны перспективы дальнейшей разработки темы. Результаты работы иллюстрированы 6 рисунками и 10 таблицами. Библиографический список включает 171 источник (73 отечественных и 98 зарубежных).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий план исследования

Объектом исследования были беспородные крысы-самцы массой 300–400 г ($n = 60$). Эксперименты проводили в дневное время в условиях температуры окружающей среды – 20–22°C. С целью достижения общей анестезии внутрибрюшинно вводили 4% раствор пентобарбитала в дозе 45 мг/кг с повторными инъекциями в дозе 10 мг/кг каждые 30–40 мин или по требованию. Эвтаназия после окончания эксперимента – пентобарбитал 150 мг/кг внутриаартериально. Проведены две серии экспериментов (рисунки 1 и 2).

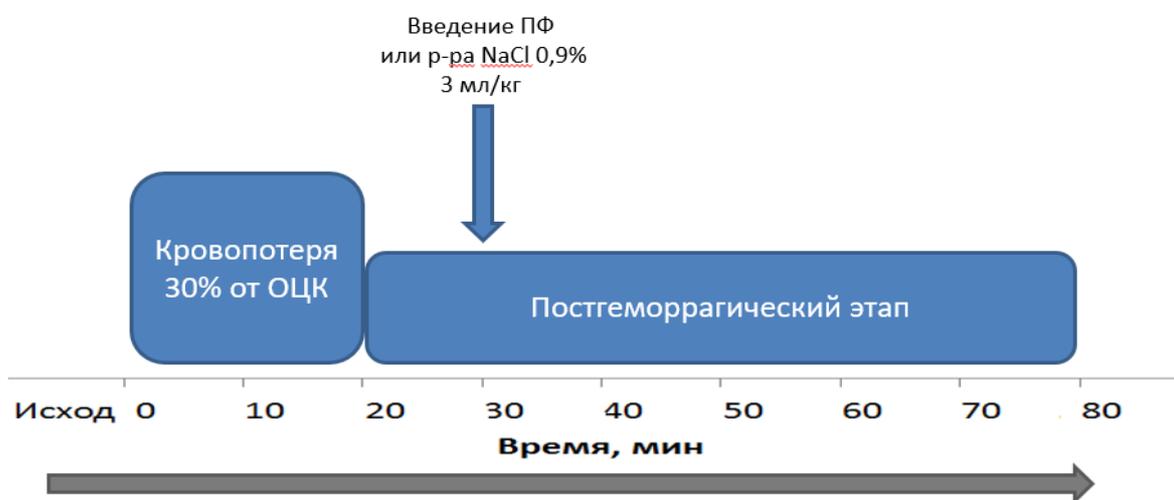


Рисунок 1 – Схема 1-й серии экспериментов



Рисунок 2 – Схема 2-й серии экспериментов

В 1-й серии экспериментов (n=31) методом ЛДФ одновременно регистрировали кожный и мозговой кровоток. Исследовали влияние внутриартериального введения ПФ в дозе 3 мл/кг на показатели микрогемодинамики в коже и мозге в раннем постгеморрагическом периоде. Во 2-й серии экспериментов (n=29) исследовали влияние циркуляторной и гемической гипоксии на микрогемодинамику в коже и на показатели метаболизма животного. Циркуляторную гипоксию вызывали путем острой кровопотери, а гемическую – посредством восполнения кровопотери 4% раствором модифицированного жидкого желатина («Гелофузин», Б.Браун Медикал АГ, Швейцария) с последующей дополнительной гемодилюцией этим же препаратом.

Экспериментальная модель острой кровопотери

Использовали модель острой фиксированной по объему кровопотери (30% от ОЦК). ОЦК крысы рассчитывали, как 6,5% от массы тела [Fülör A. et al., 2013]. Катетеризировали хвостовую артерию. Кровь забирали шприцем, содержащем 0,5 мл гепаринизированного физиологического раствора (50 ЕД/мл), тремя равными порциями (по 10% от ОЦК) на протяжении 20 мин в 1-й серии экспериментов и на протяжении 12 мин во 2-й серии экспериментов. В 1-й серии экспериментов перфторан (ОАО НПФ «Перфторан», Россия) или раствор NaCl 0,9% (в контрольной группе) вводили внутриартериально на 10-й мин постгеморрагического периода в дозе 3 мл/кг. Во 2-й серии экспериментов на этапе реинфузии одной группе животных вводили гелофузин (ГФ) в объеме 30% от ОЦК в течение 10 мин с целью моделирования гемической гипоксии. Затем в этой же группе проводили дополнительную гемодилюцию гелофузином (15-25% от ОЦК в зависимости от уровня АД и общего состояния животного). Крысам контрольной группы осуществляли аутогемотрансфузию без дополнительной гемодилюции.

Методы исследования микрогемодиализации в коже и головном мозге крысы

Локальный кровоток в коже и головном мозге крысы регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью двухканального аппарата ЛАКК-02 НПП «ЛАЗМА» (Москва), программное обеспечение версии 3.0.2.384. В 1-й серии экспериментов выполняли краниотомию в левой теменной области. Световой зонд № 1 устанавливали над внутренней поверхностью правого уха крысы, зонд № 2 – над подготовленным трепанационным отверстием. Запись ЛДФ-граммы осуществляли одновременно в коже и мозге в течение 8–10 мин в исходном состоянии, в постгеморрагическом этапе (до введения перфторана или раствора NaCl 0,9%), а также на 15-й, 30-й и 50-й мин постгеморрагического периода. Во 2-й серии экспериментов краниотомию не проводили. Световой зонд №1 устанавливали над внутренней поверхностью правого уха. Запись ЛДФ-граммы осуществляли в исходном состоянии, после второго забора крови (20% от ОЦК), на постгеморрагическом, реперфузионном этапах и на этапе гемодиализации.

Для амплитудно-частотного анализа колебаний локального кровотока (флаксмоций) использовали математический аппарат вейвлет-преобразования [Stefanovska A., Vracic M., 1999]. Определяли следующие параметры: среднее значение показателя микроциркуляции (M, пф. ед.); максимальная (доминирующая) амплитуда колебаний кровотока (A_{max} , пф. ед.) и соответствующая ей частота (F_{max} , Гц) в частотном диапазоне 0,01–0,4 Гц (несет в себе информацию об основных механизмах активной регуляции тонуса сосудов); максимальные амплитуды колебаний кровотока в частотных диапазонах эндотелиальных (A_e , пф. ед.; 0,01–0,04 Гц), нейрогенных (A_n , пф. ед., 0,04–0,15 Гц) и собственно миогенных (A_m , пф. ед., 0,15–0,4 Гц) механизмов регуляции микрогемодиализации [Li Z. et al., 2006].

Методы прямого измерения артериального давления, газового состава и КОС крови

Среднее артериальное давление (AD_{cp}) в хвостовой артерии измеряли с помощью монитора PM-9000 Express (Mindray, Китай) в периоды записи ЛДФ. Во 2-й серии экспериментов газовый состав и КОС артериальной крови (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, BE, sO₂), а также показатель гематокрита (Ht, %) и концентрацию гемоглобина (Hb, г/дл.) определяли на анализаторе i-STAT (Эбботт Поинт оф Кеа Инк., США) с использованием картриджа с реагентом i-STAT CG8+ Cartridge. Для количественной оценки тяжести гипоксии использовали коэффициент доставки кислорода (D_tO_2) к исследуемому участку ткани:

$D_tO_2 = M \times 134 \times Hb \times S_aO_2$ (пф.ед. x г/дл.), где M – среднее значение показателя микрогемодиализации за время регистрации ЛДФ, пф.ед.; Hb – концентрация гемоглобина в

артериальной крови животного, г/дл.; S_aO_2 – кислородное насыщение гемоглобина артериальной крови, в долях единицы.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0. Для оценки достоверности различий соответствующих показателей между группами использовали критерий U Манна–Уитни, изменения отдельного показателя внутри группы – парный критерий Т Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для выявления корреляционной связи между исследуемыми показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена. Величины представлены в виде: Me (25%; 75%).

В таблице 1 приведены данные, отражающие объем исследования и использованные методы.

Т а б л и ц а 1 – Общая характеристика исследования

Экспериментальные процедуры и методы исследования	Количество животных (n)	Серия экспериментов, группы животных
Острая фиксированная по объему кровопотеря (30% от ОЦК)	60	Во всех проведенных экспериментах
Инфузия перфторана в дозе 3 мл/кг	16	1-я серия экспериментов (опытная группа)
Инфузия р-ра NaCl 0,9% в дозе 3 мл/кг	15	1-я серия экспериментов (контрольная группа)
Аутогемотрансфузия (реинфузия забранной крови в объеме 30% от ОЦК)	9	2-я серия экспериментов (контрольная группа)
Инфузия гелофузина в дозе 30% от ОЦК	18	2-я серия экспериментов (опытная группа)
Процедура дополнительной гемодилюции гелофузином	18	2-я серия экспериментов (опытная группа)
Прямое измерение артериального давления	60	Во всех проведенных экспериментах
Одновременная регистрация локального кровотока в коже и головном мозге методом ЛДФ	31	1-я серия экспериментов
Регистрация локального кровотока в коже методом ЛДФ (без краниотомии)	29	2-я серия экспериментов
Вейвлет-анализ колебаний кровотока на уровне микроциркуляции	60	Во всех проведенных экспериментах
Определение газового состава и КОС артериальной крови	26	2-я серия экспериментов

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушения микроциркуляции в коже и головном мозге при острой кровопотере

Основные результаты данного раздела исследования приведены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2 – Артериальное давление, локальный кровоток в коже и головном мозге и амплитудно-частотная характеристика его колебаний при острой кровопотере (n=31).

Этапы эксперимента	Кожа			Головной мозг			АД _{ср} , мм рт. ст.
	М, пф. ед.	А _{max} , пф. ед.	F _{max} , Гц	М, пф.ед.	А _{max} , пф.ед.	F _{max} , Гц	
Исходное состояние	6,5 (4,6; 8,2)	0,11 (0,07; 0,13)	0,06 (0,03; 0,17)	18,6** (17,0; 23,0)	0,19** (0,16; 0,23)	0,16** (0,1; 0,24)	105 (100;115)
Постгеморрагический этап	2,3●●(1,8; 4,3)	0,41●● (0,19; 0,75)	0,04●● (0,04; 0,04)	15,4●●** (13,5; 20,0)	1,0●●** (0,8; 1,5)	0,09●●** (0,08; 0,1)	41●● (35; 46)

Примечание: ●● – $p \leq 0,01$ по сравнению с исходным значением этого показателя. ** – $p \leq 0,01$ по сравнению с соответствующим показателем в коже в тот же период наблюдения; **Здесь и в таблице 7:** пф. ед. – перфузионные единицы; М – среднее значение показателя микроциркуляции, пф. ед.; А_{max} – максимальная амплитуда флуксуций в диапазоне 0,01–0,4 Гц, пф. ед.; F_{max} – частота флуксуций, соответствующая А_{max}, Гц; АД_{ср} – среднее артериальное давление, мм рт. ст.

На постгеморрагическом этапе отмечалось развитие выраженной артериальной гипотензии: АД_{ср} снизилось до 41 (35; 46) мм рт. ст. На этом фоне М в коже уменьшилось на 65% от исходных значений, в то время как в мозге только на 17%. Это указывает на относительную сохранность церебральной микроциркуляции после кровопотери. Использование пентобарбитала в качестве анестетика, возможно, стало дополнительным фактором поддержания мозгового кровотока при развитии выраженной артериальной гипотензии. В то же время после кровопотери отмечалась однонаправленная динамика амплитудно-частотных характеристик флуксуций: в обоих исследуемых органах после кровопотери происходило резкое увеличение А_{max} (в 3,7 раза в коже и в 5,2 раза в головном мозге) и снижение F_{max}. Другими словами, колебания локального кровотока на уровне микроциркуляции усиливались по амплитуде и замедлялись. Происходило не только «замедление» колебаний кровотока, но и их синхронизация в относительно узкой полосе частот: для кожи около 0,04 Гц, для мозга около 0,09 Гц. Так коэффициент вариации для F_{max} в исходном состоянии составил 83±0,9% и 53±1,2% в коже и мозге, соответственно. В постгеморрагическом периоде этот показатель снизился до 35±0,2% в коже и 21±0,3% в пиллярных сосудах ($p < 0,001$).

Нейрогенные и гуморальные факторы регуляции сосудистого тонуса играют важную роль в увеличении амплитуды колебаний кровотока и синхронизации вазомоций в артериолах сосудистого бассейна [Sakurai T., Terui N., 2006]. В постгеморрагическом

периоде пиковая амплитуда колебаний кровотока чаще всего находилась в рамках нейрогенного частотного диапазона (0,04 – 0,15 Гц) в обоих исследуемых регионах, что свидетельствует о ключевой роли симпатических адренергических влияний в активации флаксмоций как в головном мозге, так и в периферических тканях при острой кровопотере.

Вейвлет-анализ колебаний кровотока в «специализированных» частотных диапазонах (таблица 3) показал, что на постгеморрагическом этапе отмечалось выраженное увеличение амплитуды флаксмоций в нейрогенном частотном диапазоне (A_n) и в головном мозге, и в коже, в то время как амплитуда флаксмоций в других частотных диапазонах не претерпевала статистически значимых изменений.

Т а б л и ц а 3 – Максимальные амплитуды колебаний локального кровотока в коже и головном мозге в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном частотных диапазонах при острой кровопотере, Me (25%; 75%)

Этап эксперимента	Амплитуда флаксмоций в коже, пф. ед.			Амплитуда флаксмоций в мозге, пф.ед.		
	$A_э$	A_n	A_m	$A_э$	A_n	A_m
Исходное состояние	0,09 (0,06; 0,12) n=31	0,08 (0,06; 0,11) n=31	0,08 (0,06; 0,11) n=31	0,15 * (0,12; 0,18) n = 28	0,18 * (0,15; 0,22) n = 28	0,17 * (0,16; 0,20) n = 28
Постгеморрагический этап	0,11 (0,07; 0,15) n=25	0,36● (0,15; 0,75) n=26	0,08 (0,05; 0,11) n=26	0,17 * (0,14; 0,28) n = 27	1,0●* (0,81; 1,48) n = 28	0,20 * (0,16; 0,24) n = 28

Примечание: ● – $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным значением этого показателя; * – $p \leq 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в коже в тот же период наблюдения;

Здесь и в таблице 6: пф. ед. – перфузионные единицы; $A_э$ – максимальная амплитуда флаксмоций в эндотелиальном диапазоне (0,01–0,04 Гц), пф. ед.; A_n – максимальная амплитуда флаксмоций в нейрогенном диапазоне (0,04–0,15 Гц), пф. ед; A_m – максимальная амплитуда флаксмоций в миогенном диапазоне (0,15–0,4 Гц), пф. ед.

Отчетливое доминирование в вейвлет-спектре ЛДФ-граммы осцилляций эндотелиального и/или симпатического генеза свидетельствует о преобладании кровотока в артериолах и артериоло-веноулярных анастомозах (АВА) исследуемого региона. В частности, в коже увеличение амплитуд эндотелийзависимых и нейрогенных колебаний кровотока при уменьшении миогенных является индикатором снижения сопротивления сосудистой сети и активации путей нутритивного (шунтового) кровотока [Крупаткин А.И., 2018]. Из этого можно заключить, что появление высокоамплитудных флаксмоций в коже акральных отделов тела в условиях кровопотери является признаком централизации кровообращения и шунтирования крови по артерио-венозным анастомозам (АВА).

Сложнее объяснить с этих позиций аналогичную динамику амплитудно-частотного спектра колебаний локального церебрального кровотока в постгеморрагическом периоде.

Известно, что для сосудистого бассейна головного мозга не характерно наличие истинных АВА, а симпатические адренергические влияния имеют относительно небольшое значение в регуляции церебрального кровотока в норме [Mohrman D.E., Heller L.J., 2010]. После кровопотери увеличение амплитуды флаксмоций в головном мозге происходило именно в частотном диапазоне симпатической адренергической регуляции (таблица 3), но, в отличие от кожи, на фоне лишь умеренного снижения перфузии (таблица 2). Несмотря на однонаправленную динамику амплитудно-частотных характеристик флаксмоций в исследуемых органах в постгеморрагическом периоде, не выявлена корреляционная связь между A_{\max} в коже и головном мозге ($r = -0,16$). Это обстоятельство в сочетании с данными литературы указывает на то, что нейрогенная регуляция микроциркуляции имеет свою специфику в разных органах. С учетом известных особенностей мозгового кровообращения (отсутствие истинных АВА, хорошо развитая ауторегуляция, нейрососудистое сопряжение) увеличение амплитуды нейрогенных колебаний тонуса пиальных артериол в постгеморрагическом периоде является проявлением ауторегуляции кровотока в условиях тяжелой артериальной гипотензии.

Нарушения микроциркуляции в коже при циркуляторной и гемической гипоксии

По мере нарастания кровопотери $AD_{\text{ср}}$, M в коже, Ht и D_tO_2 прогрессирующе снижались. На этом фоне колебания локального кровотока в коже усиливались по амплитуде и замедлялись по частоте (таблица 4).

Т а б л и ц а 4. Артериальное давление, локальный кровоток в коже и амплитудно-частотная характеристика его колебаний на разных этапах острой кровопотери. Ме (25%; 75%)

Этапы исследования	M , пф. ед.	F_{\max} , Гц	A_{\max} , пф. ед.	$AD_{\text{ср}}$ мм рт. ст.	Ht , %	D_tO_2
Исходное состояние	12,0 (11,1; 14,5) n = 29	0,13 (0,06; 0,22) n = 29	0,14 (0,11; 0,15) n = 29	112 (103; 118) n = 29	38 (37; 39) n = 29	196 (163; 240) n = 29
Кровопотеря (20% ОЦК)	6,1 ● (4,9; 7,7) n = 29	0,07 ● (0,05; 0,08) n = 22	0,18 ● (0,11; 0,29) n = 22	48 ● (40; 64) n = 29	32 ● (31; 35) n = 7	97 ● (84; 119) n = 7
Постгеморрагический этап (30% ОЦК)	5,3 ● (3,0; 7,5) n = 29	0,06 ● (0,05; 0,07) n = 29	0,35 ● (0,19; 0,62) n = 29	36 ● (32; 43) n = 29	30 ● (28; 32) n = 27	71 ● (44; 100) n = 26

Примечание: ● – $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным значением этого показателя.

Здесь и в таблице 5: M – среднее значение показателя микроциркуляции, пф. ед.; A_{\max} – максимальная амплитуда флаксмоций в диапазоне 0,01–0,4 Гц, пф. ед.; F_{\max} – частота флаксмоций, соответствующая A_{\max} , Гц; $AD_{\text{ср}}$ – среднее артериальное давление, мм рт. ст. Ht – показатель гематокрита артериальной крови, %; D_tO_2 – коэффициент доставки кислорода к исследуемому участку ткани (пф. ед. x г/дл.).

Для выявления возможной взаимосвязи между снижением М, АД_{ср}, D_tO₂ и увеличением A_{max} при острой кровопотере был проведен корреляционный анализ. Оказалось, что лишь между A_{max} и АД_{ср} величина коэффициента корреляции достоверно отличалась от нуля (p<0,05) и составила r = - 0,38. Такая слабая, но достоверная корреляция позволяет заключить, что именно артериальная гипотензия в наибольшей степени является пусковым фактором увеличения амплитуды флуксуций нейрогенного генеза в коже.

В группе животных, где вводили ГФ, кровоток (М) восстановился до исходного уровня на реперфузионном этапе и оставался на том же уровне после дополнительной гемодилюции, а АД_{ср} и D_tO₂ хотя и увеличились по сравнению с постгеморрагическим этапом, но не достигали своих исходных значений (таблица 5).

Т а б л и ц а 5 – Артериальное давление, локальный кровоток в коже и амплитудно-частотная характеристика его колебаний при острой кровопотере и ее восполнении кровью и ГФ. Ме (25%; 75%)

Этапы эксперимента		М, пф.ед.	F _{max} , Гц	A _{max} , пф. ед.	АД _{ср} мм рт.ст.	Нт, %	D _t O ₂
Исходное состояние		11,4 (9,7; 14,2) n = 18	0,14 (0,06; 0,25) n = 18	0,12 (0,11; 0,15) n = 18	111 (104; 117) n = 18	38 (37; 39) n = 17	190 (156; 205) n = 17
Кровопотеря (20% ОЦК)		5,3 ● (3,3; 6,3) n = 18	0,07 ● (0,06; 0,08) n = 12	0,22 ● (0,12; 0,39) n = 12	46,5 ● (40; 58) n = 18	33 ● (32; 35) n = 6	94 ● (84; 98) n = 6
Постгеморрагический этап (30% ОЦК)		5,0 ●+ (2,9; 6,3) n = 18	0,06 ●+ (0,05; 0,07) n = 18	0,36 ●+ (0,18; 0,72) n = 18	33 ●+ (32; 35) n = 18	30 ●+ (28; 30) n = 15	61 ●+ (38; 83) n = 15
Реперфузи- онный этап	Опытная группа (инфузия гелофузина)	13,6 + (10,0; 15,3) n = 18	0,1 (0,02; 0,24) n = 17	0,17 ●+ (0,12; 0,21) n = 17	85,5 ●+ (80; 100) n = 18	23 ●+ (20; 24) n = 17	116 ●+ (93; 155) n = 17
	Контрольная группа (реинфузия крови)	12,4+ (9,6; 21,0) n = 8	0,18+ (0,03; 0,23) n = 8	0,16+ (0,12; 0,19) n = 8	105 +* (102; 116) n = 8	34,5●+* (33; 36,5) n = 8	173 +* (124; 353) n = 7
Этап гемодилюции (опытная группа)		12,8 # (11,0; 14,5) n = 18	0,2 # (0,12; 0,26) n = 17	0,14 ● (0,14; 0,20) n = 17	88,5 ● # (80; 90) n = 18	19 ●+# (18; 20) n = 15	114 ●+ (66; 122) n = 15

Примечание: ● – p ≤ 0,05 по сравнению с исходным значением этого показателя; + – p ≤ 0,05 по сравнению со значением этого показателя на предыдущем этапе исследования; # – p ≤ 0,05 по сравнению со значением этого показателя на этапе «Кровопотеря 20% ОЦК»; * – p ≤ 0,05 по сравнению со значением этого показателя в опытной группе на том же этапе.

На этапе гемодиллюции наблюдалось дальнейшее снижение H_t и D_tO_2 . На этом фоне A_{max} оставалась умеренно повышенной по сравнению с исходными значениями (таблица 5).

Таким образом, как острая кровопотеря (циркуляторная гипоксия), так и гемодиллюция (гемическая гипоксия) характеризовались снижением D_tO_2 относительно исходных значений. Для более четкого доказательства различного влияния циркуляторной и гемической гипоксии на исследуемые показатели микрогемодиллюции в опытной группе был проведен сравнительный анализ этапов «кровопотеря 20% ОЦК» и «гемодиллюция», т.к. животные на этих этапах не различались по показателю D_tO_2 (таблица 5). A_{max} на обоих этапах увеличилась по сравнению с исходными значениями. В то же время F_{max} после кровопотери находилась, преимущественно, в нейрогенном частотном диапазоне, а на этапе гемодиллюции – в миогенном частотном диапазоне. Подтверждением этого служит анализ амплитуд флуксуций в нейрогенном (A_n) и миогенном (A_m) частотных диапазонах в опытной группе (таблица 6). На постгеморрагическом этапе A_n была существенно выше, чем в исходном состоянии. На этапе гемодиллюции A_n снова снизилась и не отличалась от исходных значений, а A_m стала выше, чем в исходном состоянии.

Т а б л и ц а 6 – Максимальные амплитуды флуксуций в нейрогенном и миогенном частотных диапазонах в исходном состоянии, на постгеморрагическом этапе и этапе гемодиллюции в опытной группе (n=18). Ме (25%; 75%)

Показатели	A_n , пф. ед.	A_m , пф. ед.
Исходное состояние	0,11 (0,11; 0,14)	0,11 (0,10; 0,14)
Постгеморрагический этап	0,36 (0,18; 0,72) ●	0,08 (0,07; 0,10) ●
Этап гемодиллюции	0,12 (0,11; 0,19) +	0,14 (0,13; 0,19) ●+

Примечание: ● – $p \leq 0,05$ – по сравнению с исходным значением этого показателя; + – $p \leq 0,05$ по сравнению со значением этого показателя на постгеморрагическом этапе. A_n – максимальная амплитуда флуксуций в нейрогенном диапазоне (0,04–0,15 Гц), пф. ед; A_m – максимальная амплитуда флуксуций в миогенном диапазоне (0,15–0,4 Гц), пф. ед.

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что в условиях гемической гипоксии собственная миогенная активность сосудистой стенки доминирует среди механизмов регуляции микрогемодиллюции в коже. При циркуляторной гипоксии, как это было показано и в 1-й серии экспериментов, доминируют симпатические адренергические влияния.

Для оценки влияния амплитуды флуксуций на уровень локального кровотока в коже были выделены две подгруппы животных в зависимости от индивидуальных значений A_{max} на постгеморрагическом этапе. В одну подгруппу вошли эксперименты, в которых A_{max} не превышала нижнего квартиля ($A_{max} \leq 0,19$ пф. ед.), а в другую подгруппу – эксперименты, в которых A_{max} была больше верхнего квартиля ($A_{max} \geq 0,62$ пф. ед.). Оказалось, что в

подгруппе животных с низкой амплитудой флуксуций M и D_tO_2 были меньше, чем в подгруппе с высокими значениями A_{max} . Сочетание более высокого кровотока с тенденцией к меньшему AD_{cp} в подгруппе с $A_{max} \geq 0,62$ пф. ед. (33 vs 41 мм рт. ст.) указывает на меньшее сосудистое сопротивление у крыс с высокой амплитудой флуксуций. Это предположение подтверждается данными литературы [Meuer C. et al., 2002]. Активация вазомоций и флуксуций при кровопотере может быть попыткой микроциркуляторного русла оптимизировать перфузию и оксигенацию тканей в условиях ограниченной доставки кислорода к ним [Intaglietta M., 1990]. В то же время необходимо учитывать, что увеличение амплитуды флуксуций нейрогенного генеза в коже уха, где имеются АВА, свидетельствует о преимущественно шунтовом (а не нутритивном) характере кровотока по крупным артериолам и АВА [Крупаткин, А. И., 2018]. Таким образом, большие значения перфузии в коже при активации вазомоций и флуксуций после кровопотери могут быть обусловлены увеличением шунтового кровотока.

Влияние ПФ на микроциркуляцию в коже и головном мозге при острой кровопотере

В 1-й серии экспериментов введение препаратов увеличивало AD_{cp} относительно предыдущего этапа исследования в обеих группах. В группе ПФ прирост AD_{cp} был существенно больше, чем в группе с ФР (таблица 7). Однако уже на 30-й минуте постгеморрагического этапа межгрупповые различия по этому показателю нивелировались за счет отчетливого снижения AD_{cp} в группе ПФ. Двухфазное изменение AD_{cp} в группе ПФ можно объяснить нелинейной фармакокинетикой препарата: сорбцией молекул оксида азота мицеллами ПФ после его введения (что приводит к вазоконстрикции и увеличению АД) и усилением процессов окисления оксида азота в мицеллах препарата с образованием S-нитрозотиолов, обладающих вазодилатирующим действием по мере снижения концентрации ПФ в крови [Rafikova O. et al., 2004]. Однако в нашей работе введение ПФ сопровождалось не только подъемом АД, но и увеличением M , что вряд ли можно объяснить только усилением вазоконстрикции.

После введения препаратов динамика локального кожного кровотока (M) совпадала с изменениями AD_{cp} (таблица 7). Амплитудно-частотный анализ флуксуций сосудов кожи показал, что после введения ПФ A_{max} резко снизилась по сравнению с предыдущим этапом и лишь незначительно превышала значения этого показателя в исходном состоянии. Однако на протяжении всего последующего постгеморрагического этапа значения A_{max} оставались повышенными относительно исходного значения в обеих группах.

Т а б л и ц а 7 – Амплитудно-частотная характеристика колебаний локального кровотока в коже и мозге при введении перфторана или р-ра NaCl 0,9% на 10-й мин постгеморрагического этапа. Me (25%; 75%)

Этапы эксперимента	Группа	Кожа			Мозг			АД _{ср} , мм рт.ст.
		М, пф. ед.	F _{max} , Гц	A _{max} , пф. ед.	М, пф. ед.	F _{max} , Гц	A _{max} , пф. ед.	
Исходное состояние	ФР	6,0 (4,3; 8,1)	0,07 (0,03; 0,13) n = 13	0,08 (0,07; 0,11) n = 13	18,5 (16,4; 21,9)	0,15 (0,11; 0,19) n = 13	0,20 (0,18; 0,21) n = 13	110 (100; 118)
	ПФ	6,5 (5,2; 9,7)	0,06 (0,03; 0,17) n = 16	0,11 (0,08; 0,14) n = 16	19,4 (17,3; 23,4)	0,21 (0,10; 0,29) n = 15	0,18 (0,16; 0,28) n = 15	103 (98; 115)
Постгеморрагический этап (до введения ФР/ПФ)	ФР	2,2● (1,9; 3,8)	0,04 ● (0,04; 0,04) n = 14	0,32 ● (0,16; 0,75) n = 14	15,1● (13,6; 20,0)	0,09 ● (0,07; 0,10) n = 15	1,14 ● (0,73; 1,79) n = 15	42● (38,5; 51,5)
	ПФ	2,0● (1,6; 2,6)	0,04 (0,04; 0,05) n = 11	0,52 ● (0,23; 0,77) n = 11	16,1● (13,3; 20,1)	0,09 ● (0,09; 0,10) n = 13	0,95 ● (0,81; 1,28) n = 13	40● (35; 45)
Постгеморрагический этап, 15 мин (после введения ФР/ПФ)	ФР	2,6●◆ (1,9; 4,0)	0,04 (0,03; 0,05) n = 14	0,21 ● (0,11; 0,46) n = 14	18,1 (13,9; 20,2)	0,11 ◆ (0,10; 0,12) n = 15	1,9 ● (0,92; 2,10) n = 15	60●◆ (50; 65)
	ПФ	4,6●◆* (4,0; 5,6)	0,05 (0,03; 0,07) n = 15	0,13 ●◆ (0,09; 0,18) n = 15	17,9◆ (16,3; 22)	0,12 ●◆ (0,06; 0,14) n = 15	0,26 ◆* (0,18; 0,40) n = 15	86●◆* (80; 91)
Постгеморрагический этап, 30 мин	ФР	3,4● (2,3; 5,3)	0,04 (0,04; 0,06) n = 13	0,15 ● (0,11; 0,24) n = 13	19,0◆ (14,6; 21,0)	0,11 ◆ (0,10; 0,13) n = 14	0,96 ●+ (0,48; 1,57) n = 14	63●+ (60; 80)
	ПФ	4,1● (2,9; 6,1)	0,03 (0,02; 0,04) n = 14	0,16 ● (0,10; 0,43) n = 14	18,0 (15,9; 24,0)	0,11 ● (0,07; 0,11) n = 13	0,34 ◆+* (0,30; 0,52) n = 13	65●+ (58; 74)
Постгеморрагический этап, 50 мин	ФР	3,3● (2,9; 4,9)	0,04 (0,03; 0,07) n = 12	0,21 ● (0,12; 0,26) n = 12	19,5◆ (15,0; 21,0)	0,12 ◆ (0,09; 0,13) n = 14	0,80 ●+ (0,33; 1,09) n = 14	78● (68; 82)
	ПФ	3,6● (2,5; 5,0)	0,04 (0,03; 0,07) n = 14	0,14 ● (0,10; 0,40) n = 14	18,9 (16,7; 24,4)	0,12 ●◆ (0,09; 0,12) n = 15	0,30 ● ◆+* (0,24; 0,52) n = 15	70● (66; 80)

Примечание: ● – $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным значением этого показателя в той же группе; ◆ – $p \leq 0,05$ по сравнению с постгеморрагическим этапом (до введения ФР/ПФ) в той же группе; + – $p \leq 0,05$ по сравнению с постгеморрагическим этапом, 15 мин (после введения ФР/ПФ) в той же группе; * – $p \leq 0,05$ по сравнению с группой ФР на том же этапе исследования. ПФ – группа животных с введением перфторана; ФР («физраствор») – группа животных с введением р-ра NaCl 0,9%.

Анализ колебаний кожного кровотока в специализированных частотных диапазонах (A_3 , A_H , A_M) показал, что снижение A_{max} на 15-й минуте постгеморрагического этапа в группе ПФ произошло за счет уменьшения A_H в 4 раза ($p < 0,05$). Такое снижение амплитуды флаксмоций, по-видимому, связано с более высоким подъемом АД и кожного кровотока после введения ПФ по сравнению с ФР. Также сразу после введения препаратов в обеих группах A_3 увеличилась в 1,4 раза, но только в группе ПФ A_3 оставалась незначительно но статистически достоверно ($p < 0,05$) повышенной (в 1,2 раза) относительно исходных значений на протяжении оставшегося времени постгеморрагического этапа (30-я и 50-я мин). Активация флаксмоций эндотелиального генеза на постгеморрагическом этапе указывает на стимулирующее действие ПФ на функциональную активность эндотелия в условиях гиповолемии.

После введения препаратов церебральный кровоток увеличился до исходных значений и на протяжении всего постгеморрагического периода не различался между группами (таблица 7). Вейвлет-анализ колебаний локального мозгового кровотока показал, что на 15-й минуте постгеморрагического этапа A_{max} в группе ПФ резко снизилась, вернувшись к своим исходным значениям. Этого феномена не наблюдалось в контрольной группе, где после введения ФР A_{max} оставалась значительно выше исходных значений (таблица 7). В дальнейшем A_{max} в группе ПФ продолжала оставаться ниже, чем в контроле несмотря на то, что группы на этих этапах не различались по уровню артериального давления и мозгового кровотока. На протяжении всего постгеморрагического этапа в обеих группах значения F_{max} находились в пределах нейрогенного частотного диапазона. Анализ амплитуд флаксмоций в специализированных частотных диапазонах (A_3 , A_H и A_M) показал, что на 15-й минуте постгеморрагического этапа A_H была в 9 раз выше в группе ФР по сравнению с группой ПФ ($p < 0,05$), где значения этого показателя снизились до исходного уровня после введения препарата. В группе ФР A_H оставалась выше, чем в группе ПФ на протяжении всего постгеморрагического этапа (в 1,9 раза на 50-й минуте, $p < 0,05$). Увеличение амплитуды флаксмоций во многих сосудистых бассейнах является местным проявлением компенсаторных процессов организма в условиях риска развития гипоксии [Aalkjær C., Boedtkjer D., 2011]. Исходя из этого, можно заключить, что введение ПФ

уменьшало напряжение компенсаторных механизмов в регуляции мозгового кровотока в условиях гиповолемии.

Влияние ГФ и аутогемотрансфузии на газовый состав и КОС крови при острой кровопотере

Влияние ГФ и аутогемотрансфузии на АД_{ср}, Нt и параметры микрогемодиализации в коже при восполнении кровопотери этими инфузионными средами приведено в таблице 5. В частности показано, что, несмотря на умеренную артериальную гипотензию и выраженную анемию (особенно на этапе гемодилюции), применение ГФ для восполнения кровопотери приводило к восстановлению параметров кожной микрогемодиализации (M и F_{max}, за исключением A_{max}) до исходных значений и в этом плане было сопоставимо по эффектам с реинфузией аутокрови. Для КОС артериальной крови в исходном состоянии был характерен умеренный респираторный ацидоз (гиперкапния), компенсированный повышением ВЕ, в результате чего рН оставалось в пределах нормальных значений (таблица 8).

Т а б л и ц а 8 – Кислотно-основное состояние, газовый состав артериальной крови и частота дыхания при кровопотере и ее восполнении гелофузином и аутокровью

Этап эксперимента		рН	pCO ₂	pO ₂	ВЕ	S _a O ₂	ЧД
Исходное состояние		7,39 (7,37; 7,40) n = 25	52,6 (51,2; 58,0) n = 25	77,0 (71,0; 82) n = 26	5,0 (5,0; 7,0) n = 25	94,0 (94,0; 96,0) n = 25	64 (60;72) n = 29
Постгеморрагический этап (30% ОЦК)		7,36● (7,34; 7,38) n = 24	43,0● (39,0; 46,6) n = 24	96,0● (92,0; 103,0) n = 24	- 1,5● (- 4,0; 0,5) n = 24	97,0● (97,0; 97,5) n = 24	60 (54; 74) n = 29
Реперфузионный этап	Опытная группа (инфузия Гелофузина)	7,36 ● (7,32; 7,38) n = 16	52,3 # (49,4; 55,8) n = 16	82,5 # (76,5; 88,5) n = 16	3,0●#* (2,0; 5,0) n = 16	95,0 # (94,0; 96,0) n = 17	64 (58; 72) n = 18
	Контрольная группа (реинфузия крови)	7,36 (7,34; 7,38) n = 8	59,7 ●# (54,8; 63,2) n = 8	77,5 # (70,0; 82,0) n = 8	7,0 # (6,0; 8,5) n = 8	93,5 # (92,0; 96,0) n = 8	56 (44; 64) n = 8
Этап гемодилюции (опытная группа)		7,39 #+ (7,36; 7,42) n = 15	48,0●#+ (44,5; 50,9) n = 15	90,0●# (81,0; 101,0) n = 15	4,0●# (3,0; 5,0) n = 15	97,0●#+ (95,0; 97,0) n = 15	62 (52; 68) n = 18

Примечание: ● – $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным состоянием; # – $p \leq 0,05$ по сравнению с постгеморрагическим этапом; * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой на том же этапе эксперимента; + – $p \leq 0,05$ по сравнению с реперфузионным этапом в опытной группе. рСО₂ – парциальное напряжение СО₂ в артериальной крови, мм рт. ст.; рО₂ – парциальное напряжение О₂ в артериальной крови, мм рт. ст.; ВЕ – избыток/дефицит оснований в артериальной крови, ммоль/л; S_aO₂ – кислородное насыщение гемоглобина артериальной крови, %; ЧД – частота дыхания, мин⁻¹.

На постгеморрагическом этапе КОС и газовый состав артериальной крови характеризовались снижением рН, рСО₂ и ВЕ с развитием компенсированного или субкомпенсированного метаболического ацидоза, но улучшением оксигенации в виде повышения рО₂ и S_aO₂. Введение аутокрови (контрольная группа) на реперфузионном этапе привело к существенному увеличению рСО₂ (с превышением исходных значений) и ВЕ (вернулся к исходным значениям). Значения рН не отличались от исходных величин. Одновременно произошло снижение рО₂ и S_aO₂ до исходного уровня. Инфузия ГФ (опытная группа) приводила к одновременному увеличению рСО₂ и ВЕ по сравнению с постгеморрагическим этапом. Однако, если рСО₂ на реперфузионном этапе не отличалось от исходного состояния, то рН и ВЕ оставались ниже своих исходных значений. Также после инфузии ГФ рО₂ и S_aO₂ снизились до исходных значений (таблица 8). Таким образом, в обеих группах выявлялись однонаправленные сдвиги в КОС и газовом составе крови. Несмотря на то, что в группе с инфузией ГФ рН и ВЕ не вернулись к своим исходным значениям, данные показатели были сопоставимы между группами, а выявленные межгрупповые различия в значительной степени объясняются разным биохимическим составом инфузируемых сред: аутокровь содержит анестетик и буферные основания, а ГФ вызывает снижение концентрации этих веществ за счет гемодилюции.

После процедуры дополнительной гемодилюции по сравнению с реперфузионным этапом в опытной группе ВЕ значимо не изменился, а рН несколько увеличилось за счет умеренного снижения рСО₂. При этом вновь отмечалась тенденция к улучшению оксигенации артериальной крови: рО₂ и S_aO₂ были выше, чем в исходном состоянии. Частота дыхания на протяжении эксперимента существенно не изменялась и не различалась между группами на реперфузионном этапе.

Таким образом, восполнение острой кровопотери ГФ, несмотря на развитие гемодилюции, гемической гипоксии и неполное восстановление артериального давления, сопровождается сопоставимыми с реинфузией аутокрови изменениями КОС и газового состава артериальной крови. При этом инфузия как аутокрови, так и ГФ характеризуется восстановлением перфузии кожи и отсутствием межгрупповых различий по амплитудно-частотным характеристикам флуксуций. Динамика амплитудно-частотного спектра колебаний кожного кровотока указывает на снижение напряженности активных механизмов регуляции микроциркуляции после восполнения кровопотери как аутокровью, так и ГФ.

ВЫВОДЫ

1. В раннем постгеморрагическом периоде происходит выраженное снижение перфузии кожи (на 65%), резкое увеличение амплитуды колебаний локального кожного кровотока (в 3,7 раза), а также синхронизация этих колебаний в узком частотном диапазоне (медиана - 0,04 Гц), соответствующем нейрогенным механизмам регуляции микроциркуляции.

2. В раннем постгеморрагическом периоде наблюдается умеренное снижение перфузии головного мозга (на 17%), резкое увеличение амплитуды колебаний локального церебрального кровотока (в 5,2 раза), а также синхронизация этих колебаний в узком частотном диапазоне (медиана - 0,09 Гц), соответствующем нейрогенным механизмам регуляции микроциркуляции.

3. Активация симпатoadреналовой системы играет ключевую роль в изменении паттерна колебаний локального кровотока в постгеморрагическом периоде, однако функциональное значение этих изменений микроциркуляции в коже и головном мозге различно: увеличение шунтового кровотока в коже и усиление механизмов ауторегуляции кровотока в мозге.

4. Внутриаrтериальное введение ПФ в дозе 3 мл/кг в раннем постгеморрагическом периоде сопровождается двухфазным изменением АД: первоначальным повышением с последующим умеренным его снижением. На этом фоне ПФ оказывает стимулирующее влияние на функциональную активность эндотелия в сосудах кожи и снижает напряжение компенсаторных механизмов в регуляции церебрального кровотока в условиях гиповолемии.

5. Как для циркуляторной, так и для гемической гипоксии характерно увеличение амплитуды колебаний локального кожного кровотока: при циркуляторной гипоксии это связано с нейрогенными, а при гемической – с миогенными механизмами регуляции. Артериальная гипотензия является основным патогенетическим фактором, стимулирующим увеличение амплитуды колебаний локального кожного кровотока при острой кровопотере.

6. Восполнение острой кровопотери (30% от ОЦК) гелофузином, несмотря на развитие гемодилуции и неполное восстановление артериального давления, сопровождается восстановлением кожной перфузии, а также сопоставимыми с реинфузией аутокрови изменениями КОС и газового состава артериальной крови.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Рыжков, И. А.** Влияние перфторана на амплитудно-частотный спектр колебаний мозгового кровотока при геморрагической гипотензии и в реперфузионном периоде / И. А. Рыжков, И. С. Новодержкина, Ю. В. Заржецкий // *Общая реаниматология*. – 2015. – Т. 11. – № 4. – С. 14-22. DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-14-22
2. **Рыжков, И. А.** Влияние перфторана на регуляцию кожного кровотока при острой кровопотере (экспериментальное исследование) / И. А. Рыжков, И. С. Новодержкина, Ю. В. Заржецкий // *Общая реаниматология*. – 2015. – Т. 11. – № 6. – С. 19-27. DOI:10.15360/1813-9779-2015-6-19-27
3. **Рыжков, И. А.** Влияние перфторана на регуляцию мозгового кровотока при острой кровопотере. / И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий, И. С. Новодержкина // *Материалы XVII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»*. – М., 2015.
4. **Рыжков, И. А.** Влияние перфторана на состояние кожного кровотока при острой кровопотере. / И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий, И. С. Новодержкина // *Материалы XVIII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»*. – М., 2016.
5. **Рыжков, И. А.** Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере / И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий, И. С. Новодержкина // *Общая реаниматология*. – 2017. – Т. 13. – № 6. – С. 18-27. DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-18-27
6. **Рыжков, И. А.** Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере / И. А. Рыжков, И. С. Новодержкина, Ю. В. Заржецкий // *Материалы XIX Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»*. – М., 2017. – С. 53-54.
7. **Рыжков, И. А.** Влияние циркуляторной и гемической гипоксии на микроциркуляцию в коже / И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – № 2. – С. 64–70. DOI:10.24884/1682-6655-2018-17-2-64-70
8. **Рыжков, И. А.** Эффективность применения раствора модифицированного жидкого желатина и аутокрови для восполнения острой кровопотери (экспериментальное исследование) / И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий, И. В. Молчанов // *Анестезиология и реаниматология*. – 2018. – № 4. – С. 75-81. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806175
9. **Ryzhkov, I. A.** Cutaneous microcirculation during circulatory and hemic hypoxia / I. A. Ryzhkov, Yu.V. Zarzhetsky // *The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology*. – Saint Petersburg, 2018. – P. 231.
10. Заржецкий Ю. В. Физиологическая роль флуксуций при острой кровопотере / Ю. В. Заржецкий, **И. А. Рыжков** // *Материалы XX Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»*. – М., 2018. – С. 46-47.
11. **Рыжков, И. А.** Сравнительная оценка инфузии Гелофузина и аутокрови для восполнения острой кровопотери. / И. А. Рыжков, Ю. В. Заржецкий // *Материалы XX Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»*. – М., 2018. – С. 88-89.

Список сокращений и условных обозначений

АВА – артериоло-венозные анастомозы

АД_{ср} – среднее артериальное давление

ГФ - гелофузин

КОС – кислотно-основное состояние

ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПФ – перфторан

ФР – «физраствор» (раствор NaCl 0,9%)

A_{max} – максимальная (доминирующая) амплитуда колебаний кровотока

A_э – максимальная амплитуда колебаний кровотока в эндотелиальном частотном диапазоне

A_н – максимальная амплитуда колебаний кровотока в нейрогенном частотном диапазоне

A_м – максимальная амплитуда колебаний кровотока в собственно миогенном частотном диапазоне

D_tO₂ – коэффициент доставки кислорода к исследуемому участку ткани

F_{max} – частота максимальной (доминирующей) амплитуды колебаний кровотока

M – среднее значение показателя микроциркуляции

S_aO₂ – кислородное насыщение гемоглобина артериальной крови