

Klinická fyziologie oběhového systému – mikrocirkulace

Astapenko D.^{1,2}, Černý V.¹⁻⁵, Řehák D.¹

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci

³Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. LF UK, Praha

⁴Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

⁵Fakulta zdravotnických studií, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

Úvod

Mikrocirkulace představuje spolu s makrocirkulací nedílnou součást oběhového systému. Podílí se na finální distribuci kyslíku a energetických substrátů do tkání a orgánů. Ačkoli neexistuje žádná univerzální definice mikrocirkulace, lze ji obecně nejlépe popsat jako systém cév o malém průměru, které vykazují vysoký poměr plochy povrchu k objemu a umožňují rychlou výměnu látek přes endoteliální vrstvu mezi krví a buňkami dané tkáně či orgánu (bližší popis je uveden níže). V kontextu oboru anesteziologie a intenzivní medicíny je mikrocirkulace považována za kompartment, který s velkou pravděpodobností hraje zásadní roli v patogenezi orgánové dysfunkce v kritických stavech a determinuje stav tzv. hemodynamické koherence [1].

Posouzení stavu mikrocirkulace je nedílnou součástí vyšetření v klinické praxi a spolu s hodnotami krevního tlaku a tepové frekvence tvoří základ hodnocení hemodynamické stability u všech pacientů, kde je tato otázka předmětem klinického zájmu.

Mikroanatomie

Základní součásti mikrocirkulace jsou:

- arteriola
- arteriální část kapiláry
- venózní část kapiláry
- venula
- lymfatické cévy (role lymfatického systému je v posledních letech považována za velmi významnou [2])

Mikrocirkulace z povahy svého názvu dosahuje mikroskopických rozměrů čili je pouhým okem neviditelná. Průměr cév je od 200 do cca 5 µm, nicméně často se popisuje rozměr menší než 20 µm [3]. Nejužší část představuje přechod arteriální strany do venózní, která je užší než průměr erytrocytu a kde dochází k jeho deformaci.

Stěna kapiláry je tvořena endoteliálními buňkami na vnitřní straně pokrytou endoteliálním glykokalyxem (EG) [4]. EG představuje trojroz-

měrná síť proteoglykanů, glykosaminoglykanů a kyseliny hyaluronové do výšky 0,2–0,5 µm. Tato gelovitá vrstva též významně interaguje s proteiny krevní plazmy (Obr. 1a, 1b).

Na vnější straně endotelu se vyskytují pericyty a dále již samotná přilehlá perfundovaná tkáň. V mikrocirkulaci slepě vznikají lymfatické cévy, které drénují tkáňový mok přefiltrovaný z kapilár do intersticia a odvádějí ho ve formě lymfy. Arterioly jsou též inervovány autonomním nervovým systémem.

Endoteliální buňky jsou pevně propojeny tzv. molekulárními spoji, jejichž těsnost závisí na typu tkáně. Např. v mozku jsou tzv. *těsné spoje* (*tight junction*), které zajišťují maximální možnou ochranu intersticia před přímým přestupem látek a buněk z krevního proudu. Mezi endoteliálními buňkami se též vyskytují i tzv. *gap junctions*, které vedou vzruch (elektrický proud). V orgánech, kde je nutná vyšší míra filtrace (např. glomeruly v ledvinách nebo plexus chorioideus v mozkových komorách) se vyskytuje endotel fenestrováný, který má póry po celé své ploše i v mezibuněčných spojkách. Ve slezině a kostní dřeni jsou tyto fenestrace zvětšené do tzv. sinusoid, kde mohou víceméně volně přecházet i samotné krevní elementy.

Fyziologie mikrocirkulace

Systém mikrocirkulace představuje koncovou etapu dodávky kyslíku a je místem vlastní dodávky kyslíku do tkání dle jejich energetické/metabolické aktivity. Dále zde do tkání přechází nutrienty, endokrinní hormony a buňky imunitního systému. Přívod (neboli konvekce) kyslíku a nutrientů do tkání závisí na průtoku v mikrocirkulaci. Míra difuze závisí na tzv. funkční kapilární denzitě (FCD), tedy poměru perfundovaných a neperfundovaných kapilár [5]. FCD je různá dle orgánů (např. 100 % v ledvinách a v srdci, cca 90 % v sublingvální sliznici a velmi variabilní v podkoží) [6].

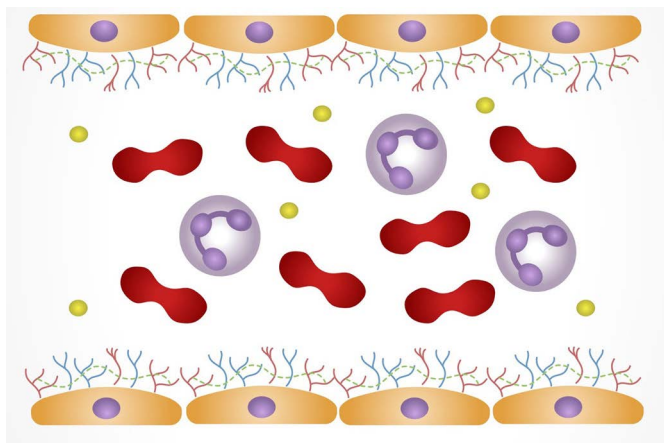
Průtok krve v mikrocirkulaci je regulován buňkami hladké svaloviny arteriol, metabolickou aktivitou přilehlé tkáně a neuro-humorálně. Důležitým mechanismem vazodilatace je smykové tření, které je převáděno EG na endoteliální buňky, které produkují oxid dusnatý (NO). NO zvyší

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

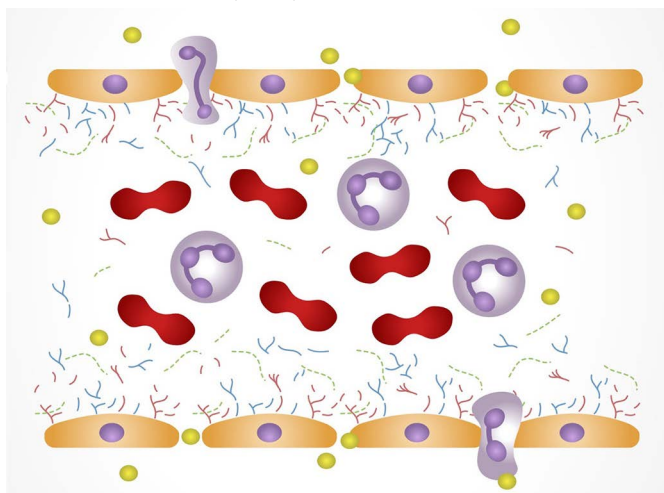
doc. MUDr. David Astapenko, Ph.D., MBA, astapenko.d@seznam.cz

Článek přijat redakcí: 4. 3. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(1):47-49

Obr. 1a. Endoteliální glykokalyx při normálním stavu

Legenda: Stěna kapiláry je tvořena endoteliálními buňkami na vnitřní straně pokrytou endoteliálním glykokalyxem (EG). EG představuje trojrozměrná síť proteoglykanů, glykosaminoglykanů a kyseliny hyaluronové. Tato gelovitá vrstva též významně interaguje s proteiny krevní plazmy

Obr. 1b. Endoteliální glykokalyx při jeho poškození

Legenda: Při poškození endoteliálního glykokalyxu je patrný jeho rozpad (výsledkem je mj. zvýšená koncentrace rozpadových produktů EG v systémové cirkulaci – základ nepřímého hodnocení stavu EG), zvýšená diapedéza imunitních buněk a přesun proteinů do intersticia

koncentraci cyklického guanosin-monofosfátu v buňkách hladké svaloviny a způsobí jejich relaxaci.

Další důležité funkce EG jsou antioxidantce (váže např. superoxid-dismutázu), antiagregace (váže antitrombin III), transport tekutin, imunitní dohled, hemostáza a homeostáza v přilehlých tkáních. EG je tímto důležitou součástí kapilární bariéry, nicméně pro její funkci není zřejmě nezbytně nutným [7].

Mechanismy dysfunkce mikrocirkulace

Termínem mikrocirkulační šok můžeme označit situaci, kdy vznikne dysfunkce mikrocirkulace na podkladě ztráty integrity vaskulární bariéry – endoteliální dysfunkce. Ta je spojená s degradací EG, poruchou mikroregulace, protrombotickým fenotypem a dysbalancí mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními faktory.

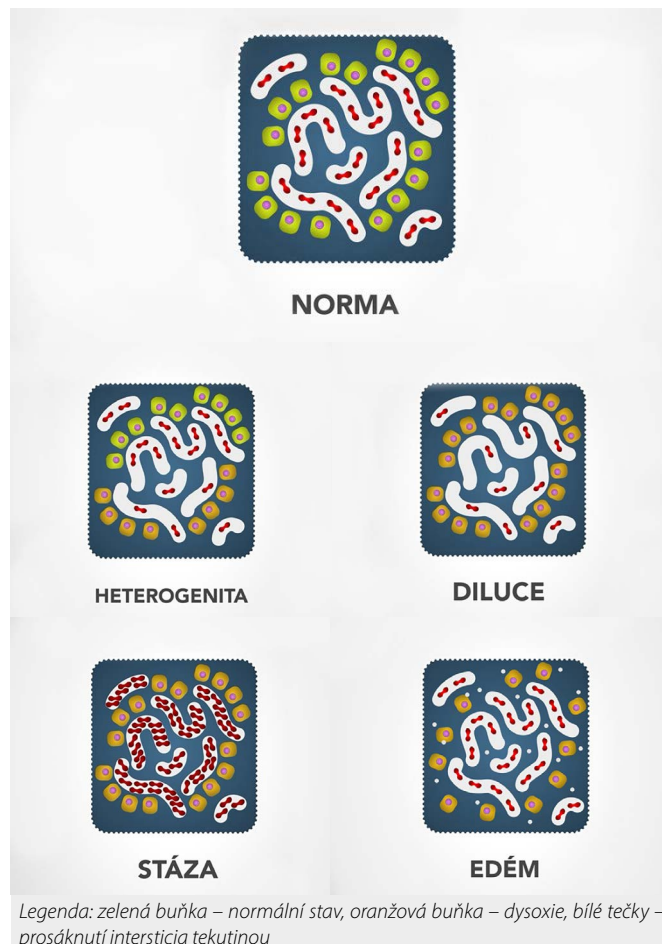
Typickým příkladem syndromu endoteliální dysfunkce je septický šok, kde je prokázáno, že normalizací parametrů makrohemodynamiky nemusí docházet ke zlepšení funkce mikrocirkulace a kdy přetrvává její dysfunkce – hovoříme o ztrátě hemodynamické koherence [8]. Na poruše utilizace

kyslíku tkáněmi u sepse se podílí mikrovaskulární zkraty [9], na jejichž existenci bychom měli myslet při nálezů vysoké saturace centrální žilní krve (hodnoty kolem 80 %) a hyperlaktatemie.

V kritických stavech, zejména v sepsi, dochází též k poruše filtrace skrze kapilární stěnu, a to nejen degradací EG. Významným, a zatím ne zcela prozkoumaným mechanismem, který se na poruše mikrocirkulace v kritických stavech podílí je lymfatický systém. Lymfatické cévy v kritickém stavu přestávají fungovat, a tím brání drenáži tkáňového moku do venózní krve [10]. Výsledkem je prohloubení negativního tlaku v samotném intersticiu, což samo o sobě působí proti fyziologické cirkulaci tekutin a jejich přesuny mezi kompartmenty – uvedený stav je nejčastěji popisován u popálenin [11]. U sepse je tento jev navíc způsoben konformační změnou proteinů tkáňového intersticia působením zánětlivých mediátorů [12, 13].

V mikrocirkulaci samotné může dojít ke čtyřem následujícím stavům, které byly odvozeny od pozorování mikrocirkulace v sublingvální oblasti (obr. 2) [14]:

- heterogenita kapilární denzity, heterogenita průtoku mikrocirkulací a mikrovaskulární zkraty (klinický příklad – sepsi)
- diluční anémie (klinický příklad – hemoragický šok s tekutinovou resuscitací)
- oblenění či stáza v mikrocirkulaci (klinický případ – vysoké dávky vazopresorů nebo vysoký centrální žilní tlak, kdy vzniká tzv. tamponáda mikrocirkulace)
- otok se zvýšenou vzdáleností pro difuzi, snížená kapilární denzita i FCD (klinický příklad – otoky tkání při přetížení tekutinami)

Obr. 2. Patologické nálezy v mikrocirkulaci, intersticiu a metabolický stav buněk

Tab. 1. Postupy s pozitivní modulací mikrocirkulace u různých typů pacientů

Intervence	Fenotyp pacienta	Mechanismus efektu	Citace
Albumin	Hypovolemický pacient	Protektce endoteliální bariéry	[17]
Sulodexid	Pacient s angiopatií	Protektce EG	[18]
Vodík	(experimentální lék)	Antioxidans	[19]
Cytosorb	Septický šok s renálním selháním	Snížení hladin cytokinů a mediátorů zánětu	[20]
Aktivovaný protein C	Sepse, septický šok	Blokáda inflamatorního účinku trombinu	[21]
Methylenová modř	Distruční šok	Snížení NO	[22]
Kalciferol	Diabetická polyneuropatie	Antioxidans	[23]
HAT terapie	Septický šok	Antioxidans, antiinflamace	[24]

Legenda: EG – endoteliální glykokalyx, NO – oxid dusný, HAT – hydrokortizon, askorbát, thiamin

Intervence s cílem ochrany či zvratu poruchy mikrocirkulace

Postupy optimalizace makrohemodynamických parametrů se opakovaně ukázaly být neúčinné ve snaze zvrátit dysfunkci mikrocirkulace a pro dosažení hemodynamické koherence. V posledních desetiletích byly studovány různé intervence s cílem ovlivnění mikrocirkulace – náhradní roztoky, vazoaktivní látky a inotropika, případně jiná farmaka. Tekutinová terapie může významně ovlivnit stav mikrocirkulace v obou směrech – pozitivně v situacích, kdy jsou podávány s cílem optimalizace srdečního výdeje, negativně, pokud jejich podání vede k jejich kumulaci

LITERATURA

- Bakker J. Lactate levels and hemodynamic coherence in acute circulatory failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016;30(4):523-30.
- Petrova TV, Koh GY. Organ-specific lymphatic vasculature: From development to pathophysiology. *J Exp Med J Exp Med.* 2018;215(1):35-49.
- Güven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif Karger Publishers.* 2020;49(1-2):143.
- Cerný V, Astapenko D, Brettner F, et al. Targeting the endothelial glycocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(5):343-57.
- Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003;7(5):359-73.
- Nolte D, Zeintl H, Steinbauer M, et al. Functional capillary density: an indicator of tissue perfusion? *Int J Microcirc Clin Exp.* 1995;15(5):244-49.
- Guerci P, Ergin B, Uz Z, et al. Glycocalyx Degradation Is Independent of Vascular Barrier Permeability Increase in Nontraumatic Hemorrhagic Shock in Rats. *Anesth Analg.* 2019;29(2):598-607.
- Hayes MA, Timmins AC, Yau E, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330(24):1717-22.
- Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1369-77.
- Dull RO, Hahn RG. Hypovolemia with peripheral edema: What is wrong? *Crit Care.* 2023;27(1):206.
- Lund T, Wiig H, Reed RK. Acute postburn edema: role of strongly negative interstitial fluid pressure. *Am J Physiol.* 1988;255(5 Pt 2).
- Reed RK, Rubin K. Transcapillary exchange: role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):211-17.
- Dargent A, Dumargne H, Labrèyre M, et al. Role of the interstitium during septic shock: a key to the understanding of fluid dynamics? *J Intensive Care.* 2023;11(1):44.
- Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;2015;19 Suppl 3:S8.
- Jhanji S, Stirling S, Patel N, et al. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit*

care Med. 2009; 37(6):1961-66.

in organismu a následně ke vzniku otoků. Vazopresory mohou svým vazokonstrikčním efektem zhoršit již vzniklou dysfunkci mikrocirkulace [15], inodilatátory (např. dobutamin) měly v některých studiích příznivý efekt [16]. Tabulka 1 ukazuje přehled nejčastěji studovaných farmakologických intervencí ve vztahu k ovlivnění poruchy mikrocirkulace, ani zde nelze žádný postup označit za doporučený k širokému použití. V poslední době je předmětem zájmu albumin, kde je prokázán určitý protektivní vliv [17]. Současný stav odborného poznání neumožňuje formulovat výsledky studií sledujících vliv výše uvedených skupin intervencí do jednoznačného doporučení pro klinickou praxi z pohledu resuscitace mikrocirkulace nebo její protektce.

Závěr

Znalost struktury a funkce mikrocirkulace přispívá zásadním způsobem k pochopení jejího klinického významu a vztahu k makrocirkulaci. I přes rozvoj technologií umožňující přímé „bed-side“ vyšetření mikrocirkulace v reálném čase zůstává základním nástrojem posuzování stavu mikrocirkulace klinické vyšetření, případně v kombinaci s posouzením markerů tkáňové hypoperfúze – laktát, deficit bazí.

Síla důkazů získaných studiemi hodnotících efekt různých intervencí zaměřených na zlepšení stavu mikrocirkulace je v současnosti nízká a neumožňuje formulovat žádné jednoznačné doporučení do klinické praxe. Rozhodujícím faktorem prevence nevratné poruchy mikrocirkulace je (a vždy bude) včasná identifikace tkáňové hypoperfúze a neodkladné zahájení postupů vedoucích k jejímu odstranění.

Care Med. 2009; 37(6):1961-66.

- Uil CA Den, Lagrand WK, Ent M Van Der, et al. Conventional hemodynamic resuscitation may fail to optimize tissue perfusion: an observational study on the effects of dobutamine, enoximone, and norepinephrine in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *PLoS One.* 2014;9(8):e103978.
- Astapenko D, Zrzavecky M, Gorska D, et al. Modulation of the capillary leakage by exogenous albumin in a rat model of endothelial glycocalyx damage. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2023;1-9.
- Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia Springer-Verlag.* 2010;53(12):2646-55.
- Astapenko D, Hyspler R, Ticha A, et al. Protection of the endothelium and endothelial glycocalyx by hydrogen against ischaemia-reperfusion injury in a porcine model of cardiac arrest. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2023;85(2):135-46.
- Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, et al. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care.* 2019;23(1):317.
- Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, et al. Activated protein C improves the visceral microcirculation by attenuating the leukocyte-endothelial interaction in a rat lipopolysaccharide model. *Crit Care Med.* 2005;33(2):368-72.
- Maurin C, Portran P, Schweizer R, et al. Effects of methylene blue on microcirculatory alterations following cardiac surgery: A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(4):333-41.
- Karonova T, Stepanova A, Bystrova A, et al. High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).* 2020;12(9):1-10.
- Wang J, Song Q, Yang S, et al. Effects of hydrocortisone combined with vitamin C and vitamin B, versus hydrocortisone alone on microcirculation in septic shock patients: A pilot study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2023;84(2):111-23.