

УДК: 616-001.5/005.1+073/092.6

ОЛЕКСІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ БІЛЕЦЬКИЙ, СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ КУРСОВ

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

## **ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ МУЛЬТИОРГАННИХ ВТРУЧАННЯХ**

**Резюме.** Вивчали ендогенну продукцію монооксиду вуглецю (СО) у 23 постраждалих у стані шоку на фоні політравми. Знайдено значне підвищення вмісту в крові карбоксигемоглобіну в період реперфузії. Застосування розчину, що містить бурштинову кислоту, нікотинамід, інозин, метіонін разом із тіаміном, сприяло зменшенню продукції ендогенного СО, який веде до виникнення мітохондріальної дисфункції.

**Ключові слова:** політравма, шок, мітохондріальна дисфункція, монооксид вуглецю, карбоксигемоглобін.

Проблема запобігання та усунення мітохондріальної дисфункції (МД) привертає ретельну увагу численних фахівців з медицини протягом останніх двох десятиріч. Механізми розвитку МД також є численними, проте головним її наслідком є зменшення ефективності енергетичної продукції в мітохондріях. Традиційно як класичний приклад гістотоксичної гіпоксії в монографіях та навчальних посібниках приводять дію ціанідів та чадного газу, які блокують роботу цитохромоксидази, а разом із нею енергопродукцію, навіть в умовах достатнього кисневого забезпечення. Припускається, що зазначені події цілком імовірні в умовах надмірного утворення ендогенного монооксиду вуглецю (СО, чадного газу), що відбувається через активне функціонування гемоксигенази [2, 3, 5]. Джерелами утворення ендогенного СО є гем, що звільняється в процесі руйнування гемоглобіну, компоненти зруйнованих клітинних мембран, мітохондріальні ферменти, що містять гем. Клітинні пошкодження, які мають місце при механічному руйнуванні тканин, наслідки ішемії/реперфузії, геморагічного просочення тканин, гемотрансфузії, інтенсивного утворення агресивних вільних радикалів ведуть до зазначених подій. Не виключено, що подібний ефект має місце в умовах проведення променевої та хіміотерапії [1, 3, 4].

Метою дослідження стала оцінка продукції ендогенного СО у хворих, які зазнали мультиорганних хірургічних утручань, та вивчення можливостей зменшення інтенсивності та тривалості небезпечного зростання вмісту СО в крові за допомогою заходів для усунення МД.

### **МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ**

До дослідження включено 23 постраждалих на політравму, які були оперовані в ургентному порядку одразу після надходження до багатопрофільної міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги. Всі пацієнти під час доправлення до реанімаційної зали лікарні мали ознаки

травматичного шоку I–II ступеня тяжкості. Оцінювалися стан свідомості за шкалою Глазго, функція зовнішнього дихання із проведенням пульсоксиметрії, показники центральної гемодинаміки (ЦГД), включаючи центральний венозний тиск (ЦВТ), перфузійний індекс, показники гемоконцентрації. Про продукцію в організмі постраждалих ендогенного СО судили на основі визначення в крові відсоткового вмісту карбоксигемоглобіну (HbCO) за допомогою фотоплетизмометричного дослідження з використанням червоного та інфрачервоного випромінювання за технологією Masimo Rainbow. Усім постраждалим забезпечена хірургічна корекція під загальною внутрішньовенною багатокомпонентною анестезією з інтубацією трахеї, застосуванням м'язових релаксантів та штучної вентиляції легенів (ШВЛ). Для наркозу були використані кетамін та натрію оксибутират, для знеболювання — фентаніл, а для підсилення нейровегетативної блокади — діазепам. Дози препаратів для загальної анестезії в розрахунку на кілограм маси тіла достовірно не відрізнялися. В 12 пацієнтів контрольної групи основу інфузійної терапії склали фізіологічний розчин, класичний розчин Рінгера, комбінований гіпертонічний розчин на основі шестиатомного спирту сорбіту та натрію лактату, 4 % розчин натрію гідрокарбонату, 4 % розчин желатину полісукцинату в збалансованому полііонному водному розчині та трансфузії еритроцитів. Показанням для трансфузії еритроцитів вважали зменшення показника гематокриту до 0,30 та нижче. В складі інфузійної терапії в 11 пацієнтів основної групи використовувалися ті самі розчини. Проте введення фізіологічного розчину та розчину Рінгера обмежували для того, щоб застосувати рівний обсяг кристалоїдного розчину, що містить бурштинову кислоту, нікотинамід, інозин та метіонін. До того ж, пацієнтам основної групи вже наприкінці операції внутрішньовенно вводили 250 мг тіаміну. Таким чином, в основній групі якнайшвидше було застосовано терапію, що сприяє покращенню процесів тканинного дихання.

© О. В. Білецький, С. В. Курсов, 2017

Ще під час доправлення пацієнтів до реанімаційної зали, в першу чергу, за допомогою об'ємної підтримки ЦГД кристалоїдними та синтетичними колоїдними плазмозамінниками, намагалися забезпечити в них рівень систолічного артеріального тиску (АТ) в межах 80–90 мм Hg, а потім підтримували його при транспортуванні та під час операції до надійної хірургічної зупинки кровотечі. Забезпечувався моніторинг ЦГД, сатурації капілярної крові киснем ( $SpO_2$ ), перфузійного індексу та відсоткового вмісту в крові HbCO. Всі хірургічні втручання закінчилися успішно. Пацієнтів з операційної транспортували до відділення інтенсивної терапії (ВІТ), де тривала ШВЛ. 11 хворим основної групи на першу добу після операції прицільно продовжували вводити препарати для усунення МД у тих самих пропорціях. Отже, ці пацієнти, крім традиційних компонентів інтенсивної терапії, отримували на добу: бурштинової кислоти — 4220 мг, нікотинамідну — 200 мг, інозину — 800 мг, метіоніну — 600 мг, тіаміну — 250 мг. Матеріали дослідження було проаналізовано за допомогою методів математичної статистики з використанням програми Medstat (Україна, №10858).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У постраждалих на політравму з моменту надходження до реанімаційної зали в стані травматичного шоку показник відсоткового вмісту в крові HbCO у процесі проведення рідинної ресусцитації змінювався односпрямовано разом із показниками АТ, перфузійного індексу та частково зі  $SpO_2$ . У численній кількості постраждалих під час перебування в реанімаційній залі вміст HbCO в крові був у межах норми ( $\leq 2\%$ ). Під впливом швидкого надходження до судинного русла плазмозамінників, зростання АТ та перфузійного індексу, тобто в процесі реперфузії, відбувалося швидке зростання вмісту HbCO в крові. У найбільш тяжких випадках було зареєстровано підвищення вмісту гемоглобіну, що був зв'язаним із СО, до 25–30%. Примітно, що показник  $SpO_2$  при цьому часто відповідав нормі (96–99%). Отже, гемоглобін може одночасно приєднувати молекули кисню та молекули СО. Фотоплетизмометрична технологія дозволяє впевнено констатувати зазначену особливість газового обміну в організмі. Сума відсоткового вмісту кисню та СО в крові легко перевищує 100%.

Рівень вмісту HbCO в крові у процесі реперфузії зростає тим більше, чим більш тяжкими були розладнання ЦГД у постраждалих на самому ранньому шпитальному етапі — при надходженні до реанімаційної зали. Найвищі показники відсоткового вмісту в крові HbCO у пацієнтів з політравмою було зареєстровано в операційній під час проведення хірургічних утручань. Після забезпечення надійного гемостазу та відновлення повноцінної тканинної перфузії, про що свідчили зростання систолічного АТ до 110–120 мм Hg, підвищення перфузійного індексу до 4–5%, повна нормалізація та стабілізація  $SpO_2$ , відмічалася зменшення відсоткового вмісту HbCO в крові.

На фоні проведення якісної респіраторної підтримки надлишок СО легко і швидко виводиться з організму через легені. Проте інтенсивність його ендогенної продукції може залишатися вельми високою. Протягом наступних першої-другої доби після операції зберігається висока імовірність повторного зростання вмісту в крові HbCO, що й було багаторазово зареєстровано в нашому дослідженні. Повторному збільшенню вмісту HbCO в крові сприяють гемотрансфузії, і особливо реінфузія крові. Навіть на фоні нормальних показників вмісту в крові HbCO реінфузія веде до його швидкого підвищення до 10–14% і більше.

Зростання концентрації HbCO в крові до показників, що цілком притаманні для гострої екзогенної інтоксикації СО, було знайдено в усіх без винятку постраждалих, яких було доправлено до клініки у стані травматичного шоку. Використання у складі рідинної ресусцитації бурштинової кислоти та інших заходів, що сприяють покращенню тканинного дихання, не сприяло зменшенню патологічного зростання відсоткового вмісту HbCO в крові під час операції та в перші 3–4 години після її закінчення. У пацієнтів контрольної групи максимальний вміст HbCO в крові становив  $25,17 \pm 2,17\%$ . У пацієнтів основної групи цей показник сягав  $24,64 \pm 1,86\%$  ( $p = 0,54$ ). Проте в процесі проведення ретельного моніторингу у ВІТ було встановлено, що наступної доби у хворих, яким внутрішньовенно застосовували комплекс заходів для усунення МД, вміст HbCO в крові виявився меншим. У контрольній групі знайдено максимальне зростання вмісту HbCO до  $13,23 \pm 2,17\%$ . У постраждалих основної групи воно становило  $11,64 \pm 2,62\%$  ( $p = 0,039$ ). Тривалість підвищення в крові вмісту HbCO у постраждалих основної групи також виявилася меншою. Повна нормалізація наставала раніше на 8–10 годин. Ми проаналізували можливість виникнення зазначених результатів за рахунок різної частоти та обсягу гемотрансфузій, але відкинули це пояснення. Адже пацієнтам основної та контрольної груп було перелито приблизно однакову кількість еритроцитів. Отже, включення до складу рідинної ресусцитації бурштинової кислоти разом із комплексом вітамінів та амінокислоти метіоніну сприяло зменшенню небезпечного утворення ендогенного СО в умовах травматичного пошкодження, шоку та реперфузії.

## ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з мультиорганими пошкодженнями мають високий ризик формування мітохондріальної дисфункції вже тільки за рахунок посиленої патологічної продукції ендогенного монооксиду вуглецю, чому сприяють шок, крововтрата та феномен ішемії/реперфузії.

2. Застосування у складі рідинної ресусцитації розчину, що містить бурштинову кислоту, комплекс вітамінів та амінокислоту метіонін, сприяє зменшенню продукції ендогенного монооксиду вуглецю, і тим самим може обмежити тяжкість мітохондріальної дисфункції, що характерна для постраждалих, які переносять шок.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці цієї статті.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Білецький О. В. Карбоксигемоглобін як маркер тяжкості реперфузійних пошкоджень при травматичній хворобі / О. В. Білецький, С. В. Курсов // Медицина невідкладних станів. — 2016. — № 4. — С. 153.
2. Кукоба Т. В. Гемоксигеназа та монооксид вуглецю: захист чи пошкодження клітин? / Т. В. Кукоба, О. О. Мойбенко // Фізіол. журн. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 79–92.
3. Курсов С. В. Монооксид углерода: физиологическое значение и токсикология / С. В. Курсов // Медицина невідкладних станів. — 2015. — № 6. — С. 9–16.
4. Kao L. W. Toxicity Associated with Carbon Monoxide / L. W. Kao, K. A. Nanagas // Clinics in Laboratory Medicine. — 2006. — Vol. 26, N 1. — P. 99–125.
5. Wu L. Carbon Monoxide: Endogenous Production, Physiological Functions, and Pharmacological Applications / L. Wu, R. Wang // Pharmacological Reviews. — 2005. — Vol. 57, N 4. — P. 585–630.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2017.

А. В. БЕЛЕЦКИЙ, С. В. КУРСОВ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАЗВИТИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МУЛЬТИОРГАНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ**

**Резюме.** Изучали эндогенную продукцию монооксида углерода (CO) у 23 пострадавших в состоянии шока при политравме. Обнаружено значительное повышение содержания в крови карбоксигемоглобина в период реперфузии. Применение раствора, содержащего янтарную кислоту, никотинамид, инозин, метионин вместе с тиаминном, способствовало уменьшению продукции эндогенного CO, который приводит к возникновению митохондриальной дисфункции.

**Ключевые слова:** политравма, шок, митохондриальная дисфункция, монооксид углерода, карбоксигемоглобин.

O. V. BILETSKIY, S. V. KURSOV

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

**PREVENTION OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN MULTIORGAN SURGICAL INTERVENTIONS**

**Abstract.** The study was focused on the endogenous production of carbon monoxide (CO) and enrolled 23 patients with shock in polytrauma. A significant increase in the content of carboxyhemoglobin in the blood during reperfusion has been revealed. The use of a solution containing succinic acid, niacin, inosine, methionine in combination with thiamine has been found out to contribute to decreased production of endogenous CO, which leads to development of mitochondrial dysfunction.

**Keywords:** multiple trauma, shock, mitochondrial dysfunction, carbon monoxide, carboxyhemoglobin.

**Контактна інформація:**

Білецький Олексій Володимирович

асистент кафедри медицини невідкладних станів і медицини катастроф ХМАПО, канд. мед. наук,

завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії для постраждалих з політравмою КЗОЗ «ХМКЛШНМД»

тел.: +38 (099) 321-07-24