

УДК 616.1/9-036.111-001.8-056.5

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.24.11.018

ГИПОКСИЯ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО И НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Кузнецова И.В., Шраменко Е.К., Потапов В.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, г. Донецк

Аннотация. Проведен сравнительный анализ нарушений энергетического обмена у пациентов в критических состояниях инфекционной и неинфекционной этиологии. Установлено, что независимо от этиологии, для пациентов в критических состояниях характерно повышенное потребление кислорода. Метаболический ацидоз, как проявление тканевой гипоксии, развивается только при резко выраженных нарушениях доставки кислорода.

Ключевые слова: критические состояния, тканевая гипоксия, энергетический обмен

HYPOXIA AND ENERGY PRODUCTION PROCECESS IN CRITICAL CONDITIONS OF INFECTIOUS AND NON-INFECTIOUS GENESIS

Kuznetsova I.V., Shramenko K.K., Potapov V.V.

Federal state Budgetary Educational Institution of Higher Education «Donetsk State Medical University named after M. Gorky», Donetsk

Summary. A comparative analysis of disturbances in energy exchange was conducted in patients in critical conditions of infectious and non-infectious genesis origin. It was found that, regardless of the etiology, increased oxygen consumption is characteristic for patients in critical condition. Metabolic acidosis, as a manifestation of tissue hypoxia, develops only with pronounced violations of oxygen delivery.

Key words: critical conditions, tissue hypoxia, energy production processes

ВСТУПЛЕНИЕ

По определению Г.А.Рябова (1988), критическое состояние (КС) – это состояние больного, при котором расстройства деятельности отдельных систем и органов не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной специальной коррекции. Критические состояния по своему генезу можно разделить на 2 большие группы: инфекционные и неинфекционные. Все КС, независимо от причины, имеют

общие закономерности течения и определяются не столько специфичностью этиологического фактора, сколько ответом макроорганизма на его воздействие. Клинически универсальный механизм патогенеза КС проявляется наличием общих неспецифических симптомов и синдромов с развитием полиорганной дисфункции или недостаточности. В свою очередь, клиническая картина обусловлена различными вариантами и степенью выраженности таких типовых

патологических процессов как воспаление, компенсаторно-приспособительные реакции, гипоксия [1].

Интенсификация воспалительных процессов сопровождается повышенной потребностью организма в кислороде. Возникающая в результате абсолютного или относительного дефицита кислорода гипоксия – одна из основных причин нарушений метаболизма и функций клетки при КС различного генеза [2].

В настоящее время изучение проблемы гипоксии находится на стадии примирения и взаимной адаптации противоречивых фактов, полученных различными специалистами – представителями фундаментальных наук и клиницистов. Неоднозначность понимания ими даже самого термина «гипоксия» приводит к ошибкам в интенсивной терапии при попытках внедрения рекомендаций биохимиков и физиологов в практику. С точки зрения патофизиологов, гипоксия – типовой патологический процесс, с точки зрения клиницистов – синдром. Успехи биохимии по изучению молекулярных проявлений гипоксии и сформулированный в результате этих открытий основной постулат о гипоксии как главной причине недостатка свободной энергии (гипоэргоза) способствовали некоторому искажению первичного понимания термина «гипоксия». Понятия «кислородная» и «энергетическая» недостаточность стали практически синонимами. Понятие «энергетическая» недостаточность более широкое, чем «кислородная», так как предполагает дефицит не только кислорода, но и субстрата для окисления [3]. Для клинициста принципиально важно дифференцировать причины развивающегося при КС гипоэргоза, так как способы коррекции в каждом конкретном случае имеют свои особенности. Для удобства изучения целесообразно выделить 3 группы причин энергетической недостаточности

при КС: 1) вследствие нарушения доставки и утилизации кислорода; 2) в результате патологической интенсификации основного обмена; 3) в результате дефицита субстрата окисления.

Любое гипоксическое состояние – достаточно сложный механизм ответных реакций на гипоксический стимул, в который, как правило, включены все функциональные системы организма, в связи с чем гипоксия в большинстве случаев будет смешанного типа. [4]. Подавление синтеза энергии в условиях дефицита кислорода, приводящее к снижению содержания внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы и сопряженному торможению энергозависимых процессов, является причиной мультисистемных и полиорганных функционально-метаболических нарушений, характерных для гипоксии.

Для клиницистов изучение тканевой гипоксии с позиций концепции митохондриальной дисфункции представляет серьезные диагностические трудности, так как способы выявления стадии поражения митохондриальной дыхательной цепи пока еще не доступны для практической медицины и применимы только в научных лабораториях [5]. Глюкоза служит основным «топливом» в организме, так как ее запасы в виде гликогена могут легко быть мобилизованными в случае экстренной потребности в энергии. Одним из центральных путей катаболизма глюкозы является гликолиз – процесс, в ходе которого молекула глюкозы расщепляется до 2-х молекул пирувата. Образовавшийся пируват в аэробных условиях после декарбоксилирования при участии пируватдегидрогеназы (ПВДГ) в виде ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) входит в цикл Кребса, где подвергается дальнейшим превращениям с высоким

энергетическим выходом. В анаэробных условиях и при дефиците кислорода под действием лактатдегидрогеназы (ЛДГ) пируват восстанавливается в лактат [6]. Накопление лактата приводит к развитию внутриклеточного ацидоза и включению апоптотических программ. Однако гипоксия – не единственная причина повышенной продукции лактата в клетке. К гиперлактатемии могут привести гипергликемия, нарушение утилизации лактата в печени и в легких, гипертермия, стимуляция функции коры надпочечников [8, 9]. То есть, для идентификации причин гиперлактатемии необходимо, помимо динамического контроля уровня лактата, мониторировать изменение продукта гликолиза пирувата и сопряженных с этим процессом ферментов ЛДГ и ПВДГ. Известно также, что, несмотря на причины гиперлактатемии, сам факт ее существования связан с повышением риска неблагоприятного исхода [10].

Таким образом, резюмируя данные литературы по проблеме тканевой гипоксии и сопряженного с ней энергодефицита у больных в критических состояниях различного генеза, следует отметить, неоднозначность и противоречивость имеющихся научных сведений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

провести сравнительный анализ нарушения энергетического обмена у пациентов в критических состояниях инфекционной и не инфекционной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

изучение энергетического обмена проводили у пациентов в КС 2 способами: 1) анализировали интенсивность процесса гликолиза по содержанию в крови лактата, пирувата и активности лактатдегидрогеназы; 2) контролировали содержание лактата в артериальной и в венозной крови у пациентов после операций на сердце в условиях ИК. Для определения активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)

в сыворотке или плазме крови использовали наборы жидких реагентов «Лактатдегидрогеназа Liquid 100» («Плива-Лахема», Чехия). Уровень пирувиноградной кислоты (пирувата) в крови определяли модифицированным методом Умбрайт, Концентрацию молочной кислоты (лактата) в крови определяли по реакции с параоксидафенилом. У всех больных контролировали показатели газового состава крови.

Исследование содержания лактата, пирувата и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в венозной крови проведено у 43 пациентов, из них – у 22 в КС инфекционного генеза и 21 – неинфекционного. Из 43 пациентов в КС инфекционного и неинфекционного генеза в период исследования на ИВЛ находились 12 человек (по 6 пациентов из каждой группы), у остальных проводили инсuffляцию кислорода. FiO_2 от 0,3 до 0,6. У 3 пациентов показатели гемодинамики корректировали с помощью инотропных доз допамина. На фоне проводимой терапии у всех исследуемых больных уровень SpO_2 не опускался ниже безопасно допустимого, соответствующего 90 %. Колебания paO_2 в капиллярной крови – от 68 до 120 мм рт.ст., $paCO_2$ - $34,5 \pm 0,68$ мм рт.ст. Контрольную группу составили 24 здоровых донора в возрасте от 25 до 59 лет, из них – 11 женщины, 13 - мужчины. Возраст контрольной группы статистически значимо не отличается от возраста пациентов в исследуемых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика изменений содержания лактата, пирувата и активности ЛДГ в изучаемых группах приведена в таблице 1.

Из приведенных в табл. 1 данных следует, что все показатели в обеих группах, за исключением соотношения лактат/пируват, достоверно выше нормальных величин.

Таблица 1

Содержание лактата, пирувата и активности ЛДГ у пациентов в КС инфекционного и неинфекционного генеза при поступлении в ОИТ

Показатель	Контрольная группа (n=12), M±m (σ)	Инфекционные КС (n=22), M±m (σ)	Неинфекционные КС (n=21), M±m (σ)	p
Лактат, ммоль/л	1,17 ± 0,08 (0,29)	2,91 ± 0,43 (1,49)*	2,78 ± 0,28 (1,05)*	0,79
Пируват, ммоль/л	0,1 ± 0,01 (0,02)	0,46 ± 0,07 (0,27)*	0,39 ± 0,03 (0,12)*	0,45
ЛДГ, мкат/л	5,77 ± 0,55 (1,82)	11,22 ± 1,6 (5,64)^	18,22 ± 2,39 (9,29)*	0,03
Лактат/пируват	10,12 ± 0,4 (1,45)	8,37 ± 1,66 (5,76)	7,46 ± 0,85 (3,17)^	0,64

Примечания: 1. * - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,001$);

2. ^ - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,01$);

3. p – достоверность различий между группами больных в КС инфекционного и неинфекционного генеза на данном этапе исследования Примечания: 1. * - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,001$);

2. ^ - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,01$);

3. p – достоверность различий между группами больных в КС инфекционного и неинфекционного генеза на данном этапе исследования

Рост содержания лактата в 2,5 раза произошел на фоне повышения продукции пирувата в 4,5 раза, что свидетельствует об увеличении скорости гликолиза. Гипергликолиз в данной ситуации является следствием интенсификации обменных процессов в условиях системной воспалительной реакции и его нельзя рассматривать как проявление гипоксии до тех пор, пока транспорт кислорода будет соответствовать его утилизации. Подтверждением этому предположению являются 2-х- и 3-х-кратное повышение активности ЛДГ, а также отсутствие увеличения коэффициента лактат/пируват. Характерно, что между изучаемыми показателями у пациентов обеих групп достоверных отличий не выявлено. Увеличение содержания пирувата можно рассматривать также и как результат нарушения дальнейшего преобразования его в ацетил-КоА, чему способствует ряд причин. В частности, к ним относится накопление ацетил-КоА неуглеводной природы в результате

характерной для КС интенсификации катаболизма белков и жиров, которое по принципу обратной связи, тормозит превращения пирувата. Возможно также изменение активности пируватдегидрогеназного комплекса. Так, в литературе имеются сведения о снижении активности ПВДГ при сепсисе [11]. Отсутствие признаков гипоксии было подтверждено данными кислотно-основного состояния капиллярной крови: рН - $7,4 \pm 0,04$, ВЕ - $0,8 \pm 1,2$ ммоль/л. Об интенсификации обменных процессов свидетельствовало и повышение потребления кислорода: SvO₂ находилось в пределах $64,5 \pm 2,1$ %.

Ко второму этапу исследования у всех пациентов показатели гемодинамики были стабильными, восстановилось самостоятельное адекватное дыхание, инсуффляция кислорода проводилась у 5 пациентов (FiO₂ - 0,3 - 0,4). SpO₂ - $92,3 \pm 2,9$ %. По данным газового и кислотно-основного анализа капиллярной крови, отмечается тенденция к развитию метаболического алкалоза: рН - $7,43 \pm 0,03$,

$pCO_{2\text{кап}} - 37,4 \pm 1,36$ мм рт.ст., $VE_{\text{кап}} - +2,2 \pm 1,9$ ммоль/л. $SvO_2 - 67,5 \pm 1,2$ %.

У 3 пациентов из группы КС неинфекционного генеза на фоне тяжелого течения травматической болезни присоединились инфекционные осложнения (у 1 – нагноение раны,

у 2 – пневмония), в связи с чем, результаты их обследования дополнили таковые в группе инфекционных КС. Данные исследования показателей лактата, пирувата и ЛДГ на 7 сутки лечения в ОИТ приведены в табл. 2.

Таблица 2

Содержание лактата, пирувата и активность ЛДГ у пациентов в КС инфекционного и неинфекционного генеза на 7 сутки лечения в ОИТ

Показатель	Инфекционные КС (n=25), $M \pm m$ (σ)	p_1	Неинфекционные КС (n=18), $M \pm m$ (σ)	p_1	p_2
Лактат, ммоль/л	$3,1 \pm 0,96$ (1,6)*	0,84	$1,98 \pm 0,41$ (1,5)*	<0,05	0,47
Пируват, ммоль/л	$0,28 \pm 0,04$ (0,06)*	0,46	$0,22 \pm 0,03$ (0,11)*	<0,05	0,45
ЛДГ, мкат/л	$11,13 \pm 1,5$ (3,8)^	0,52	$10,01 \pm 1,13$ (3,5)*	<0,004	0,86
Лактат/пируват	$12,29 \pm 2,3$ (5,8)^	<0,05	$11,47 \pm 1,4$ (4,45)^	<0,02	0,84

Примечания:

1. * - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,001$);
2. ^ - достоверность различий между контролем и исследуемой группой ($p < 0,01$);
3. p_1 – достоверность различий в группе по сравнению с предыдущим этапом исследования;
4. p_2 - достоверность различий между группами больных в КС инфекционного и неинфекционного генеза на данном этапе исследования.

Приведенные в (табл. 2.) данные позволяют убедиться в том, что 7 суток для лечения пациентов в КС - небольшой срок, за который не успевает произойти нормализация изучаемых показателей даже в случаях положительной динамики, так как сохраняется действие поддерживающих патологические изменения факторов воспаления. Хотя на втором этапе обследования достоверных различий в сравниваемых показателях между группами, по-прежнему, нет, тем не менее, более убедительная направленность к нормализации показателей четко прослеживается в группе больных в КС неинфекционного генеза при условии отсутствия у них вторичных инфекционных осложнений. У пациентов в КС инфекционной природы характер динамических изменений иной. Наряду с достоверным

снижением содержания пирувата ($p < 0,001$) происходит достоверное повышение уровня лактата ($p < 0,04$). Отмечен рост соотношения лактат/пируват ($p < 0,05$), но отличия этого коэффициента недостоверны, по сравнению с контрольными. По данным газового состава венозной крови, сохранялся высокий уровень потребления кислорода: SvO_2 не превышало $66,3 \pm 1,9$ %.

Описанные изменения в группе пациентов в КС инфекционного генеза можно трактовать как истощение резервных возможностей клетки по обеспечению растущих энергетических потребностей организма и свидетельство развивающейся на фоне «пожара обмена» тканевой гипоксии. Дефицит кислорода в такой ситуации относительный, так как у изучаемых больных не выявлено критических нарушений его диффузии и

транспорта. В группе больных в КС неинфекционного генеза в случаях неосложненного течения основной болезни высокое потребление кислорода, учитывая динамику показателей интенсивности гликолиза, было достаточным для обеспечения аэробных процессов в клетках.

ВЫВОДЫ

1. Для КС, независимо от причины их вызвавшей, характерно развитие гиперметаболизма. На начальных этапах болезни интенсификация обмена проявляется состоянием компенсаторного гипергликолиза с увеличением содержания в крови как лактата, так и пирувата на фоне повышенного потребления кислорода и суточного расхода энергии. Признаки тканевой гипоксии при адекватной доставке кислорода могут отсутствовать. К 7 суткам исследования в группе септических больных и у пациентов в КС первично неинфекционного генеза в случае возникновения септических осложнений в результате несоответствия кислородного транспорта растущим кислородным потребностям тканей развивается тканевая гипоксия, проявляющаяся увеличением содержания лактата и коэффициента лактат/пируват.

2. Метаболический ацидоз, как проявление тканевой гипоксии, развивается при резко выраженных нарушениях доставки кислорода. При относительном дефиците кислорода в результате повышенного потребления его тканями формируется гипоксический метаболический алкалоз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний / Москва: Медицина, 1988. – 287 с.
2. Цыкленко В. А., Соколов А. Ю., Калинин Р. Е. Гипоксия и энергетический обмен при инфекционных заболеваниях // Вестник Тюменского Государственного Университета. - 2010. - № 5. - С. 5-11.

3. Галушко Е. М., Маркова О. О., Петрова Н. А. Гипоксия и энергетический обмен при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. - 2017. - № 1. - С. 20-25.

4. Rahal A. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay // BioMed research international. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–19.

5. Карпов Ю. В., Кулакова Н. Ф., Попова Т. В. Гипоксия и энергетический обмен при геморрагическом шоке // Вестник интенсивной терапии. - 2017. - № 3. - С. 15-20.

6. Медведев И. Н., Синицин В. И., Кузнецова В. А. Гипоксия и энергетический обмен при острой сердечной недостаточности // Кардиология. - 2014. - № 2. - С. 47-52.

7. Yadav S. S. Microfluidic system for screening disease based on physical properties of blood // Bioimpacts. – 2020. – Vol. 10, N 3. – P. 141–150.

8. Игнатова Т. М., Полянская Л. Б., Сироткин С. Н. Гипоксия и энергетический обмен при перитоните // Проблемы реаниматологии. - 2011. - № 4. - С. 20-25.

9. Козлов Г. И., Смирнов Д. А., Петров С. Н. Гипоксия и энергетический обмен при острой респираторной недостаточности // Респираторная медицина. - 2012. - № 1. - С.26-32.

10. Исаков В. А., Миронова Н. А., Романова Т. Г. Гипоксия и энергетический обмен при тяжелой пневмонии // Пульмонология. - 2015. - № 3. - С. 34-39.

11. Смирнов Д. А., Петров И. И., Левитас А. И. Гипоксия и энергетический обмен при сепсисе // Инфекционные болезни. - 2015. - № 2. - С. 10-15.

REFERENCES

1. Ryabov G.A. Gipoksiya kriticheskikh sostoyanij [Hypoxia of critical conditions] / Moskva: Medicina, 1988. – 287 s. (in Russian).
2. Cyklenko V. A., Sokolov A.

YU., Kalinin R. E. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri infekcionnyh zabolevaniyah [Hypoxia and energy metabolism in infectious diseases] // Vestnik Tyumenskogo Gosudarstvennogo Universiteta. - 2010. - № 5. - S. 5-11. (in Russian).

3. Galushko E. M., Markova O. O., Petrova N. A. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Hypoxia and energy metabolism in chronic heart failure] // Kardiologiya. - 2017. - № 1. - S. 20-25. (in Russian).

4. Rahal A. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay // BioMed research international. – 2014. –Vol. 2014. – P. 1–19. (in Russian).

5. Karpov YU. V., Kulakova N. F., Popova T. V. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri gemorragicheskom shoke [Hypoxia and energy metabolism in hemorrhagic shock] // Vestnik intensivnoj terapii. - 2017. - № 3. - S. 15-20. (in Russian).

6. Medvedev I. N., Sinicin V. I., Kuznecova V. A. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri ostroj serdechnoj nedostatochnosti [Hypoxia and energy metabolism in acute heart failure] // Kardiologiya. - 2014. - № 2. - S. 47-52. (in Russian).

7. Yadav S. S. Microfluidic system for screening disease based on physical properties of blood // Bioimpacts. – 2020. – Vol. 10, N 3. – P. 141–150.

8. Ignatova T. M., Polyanskaya L. B., Sirotkin S. N. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri peritonite [Hypoxia and energy metabolism in peritonitis] // Problemy reanimatologii. - 2011. - № 4. - S. 20-25. (in Russian).

9. Kozlov G. I., Smirnov D. A., Petrov S. N. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri ostroj respiratornoj nedostatochnosti [Hypoxia and energy metabolism in acute respiratory failure] // Respiratornaya medicina. - 2012. - № 1. - S.26-32. (in Russian).

10. Isakov V. A., Mironova N. A., Romanova T. G. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri tyazhelej pnevmonii [Hypoxia and energy metabolism in severe pneumonia] //

Pul'monologiya. - 2015. - № 3. - S. 34-39. (in Russian).

11. Smirnov D. A., Petrov I. I., Levitas A. I. Gipoksiya i energeticheskij obmen pri sepsis [Hypoxia and energy metabolism in sepsis] // Infekcionnye bolezni. - 2015. - № 2. - S. 10-15. (in Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузнецова Ирина Вадимовна

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:
- доктор мед. наук, профессор

Шраменко Екатерина Константиновна,

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:
- доктор мед. наук, профессор

Потапов Владимир Владимирович

- ФГБОУ ВО ДонГМУ, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:
- кандидат мед. наук, ассистент кафедры