

УДК 616.921-06-092]-08-039.35(477/84)

©О. В. Олійник, А. В. Доброродній, С. О. Савчук, Д. О. Цетнар
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського**ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У ЩУРІВ**

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ РЕСПІРАТОРНОМУ ДИСТРЕС-СИНДРОМІ У ЩУРІВ – У статті наведено дані експериментального комплексного дослідження розвитку та перебігу киснево недостатності у 30 щурів із ГРДС. Ініціацію ГРДС проведено на білих щурах за методикою G. Matute-Bello, Michael Matthay (2003 р.). Для оцінки кисневого гомеостазу проведено аналіз 16 показників та використано алгоритм “Спосіб діагностики гіпоксії” В. В. Гнатіва для послідовного виявлення порушених ланок ланцюга кисневого забезпечення тканин. Моделювання ГРДС у щурів призводить до достовірних змін більшості показників кисневого гомеостазу. Адекватно у всіх щурів спостерігалось зменшення сатурації та парціального тиску кисню як артеріально, так і венозно крові та діагностовано зростання парціального тиску вуглекислого газу як в артеріальній, так і венозній крові. Споживання кисню щурами при ГРДС відповідно зростає, а його доставка до тканин зменшується, що приводило до підвищення коефіцієнта екстракції кисню VO_2/DO_2 та зростання внутрішньолегового шунта. Вищевказані зміни викликали збільшення ступеня легеневої гіпоксії, ступеня гемічної гіпоксії, зумовлено інактивацією гемоглобіну та інтегрального показника киснево недостатності, що спричинило компенсаторне зростання ЧСС та зменшення ступеня циркуляторної гіпоксії. Дана модель ГРДС включає 3 компоненти: неврогенний, гуморальний і хімічний та зумовлює розвиток змішаного типу гіпоксії, який складається з 3 типів: гіпоксичного, циркуляторного в поєднанні з гемічною інактивациєю гіпоксією, які надзвичайно тісно переплітаються.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ КИСЛОРОДНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ У КРЫС – В статье приведены результаты экспериментального комплексного исследования развития и течения кислородной недостаточности у 30 крыс с ОРДС. Инициация ОРДС проведена на белых крысах по методике G. Matute-Bello, Michael Matthay (2003 г.). Для оценки кислородного гомеостаза проведен анализ 16 показателей и использован алгоритм “Способ диагностики гипоксии” В. В. Гнатива для последовательного выявления расстроенных звеньев цепи кислородного обеспечения тканей. Моделирование ОРДС у крыс приводит к достоверным изменениям большинства показателей кислородного гомеостаза. Адекватно все крысы имели уменьшение сатурации и парциального давления кислорода как артериальной, так и венозной крови и диагностирован рост парциального давления углекислого газа как в артериальной, так и венозной крови. Потребление кислорода крысами при ОРДС соответственно возрастало, а его доставка к тканям уменьшалась, что приводило к росту коэффициента экстракции кислорода VO_2/DO_2 и роста внутрилегочного шунта. Вышеуказанные изменения вызвали увеличение степени легочной гипоксии, степени гемической гипоксии обусловленной инактивацией гемоглобина и интегрального показателя кислородной недостаточности, повлекшее компенсаторный рост ЧСС и уменьшение степени циркуляторной гипоксии. Данная модель ОРДС включает 3 компонента: неврогенный, гуморальный и химический и обуславливает развитие смешанного типа гипоксии состоящего из 3 типов: гипоксического, циркуляторного в сочетании с гемической инактивационной гипоксией, которые чрезвычайно тесно переплетаются.

PECULIARITIES OF OXYGEN HOMEOSTASIS DISTURBANCES IN RATS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME – The results of the experimental complex study of development and the flow of oxygen deficiency in 30 rats with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Initiation of the ARDS was conducted on white rats by G. Matute-Bellos, Michael Matthay; methods (2003). To evaluate

the oxygen homeostasis the analysis of 16 indicators was used and the algorithm “diagnostic method of hypoxia” by V.V. Hnativ for consistent detection of broken links in the oxygen chain of tissues. Modeling of ARDS in rats leads to significant changes of most indicators of oxygen homeostasis. Adequately in all rats was observed the decreased saturation and partial pressure of oxygen as the arterial and venous blood and was diagnosed the growth of partial pressure of carbon dioxide both arterial and venous blood. Oxygen consumption in rats with ARDS is growing and its delivery to tissues is reduced that, lead to increased oxygen extraction ratio VO_2/DO_2 and increased intrapulmonary shunt. Mentioned changes caused the increase of the degree of pulmonary hypoxia, the degree of hemic hypoxia caused by inactivation of hemoglobin and the integral index of oxygen deficiency, which caused compensatory increase in heart rate and decrease the degree of circulatory hypoxia. This model ARDS includes 3 components: neurogenic, humoral and chemical and causes development of mixed type of hypoxia which consists of 3 types: hypoxic, circulation, combined with hemic inactivation hypoxia that are very closely intertwined.

Ключові слова: ГРДС, кисневий гомеостаз, сатурація, парціальний тиск, споживання кисню, екстракція кисню, внутрішньолеговий шунт, ступінь легеневої гіпоксії, ступінь гемічної гіпоксії, інактивация гемоглобіну, інтегральний показник киснево недостатності.

Ключевые слова: ОРДС, кислородный гомеостаз, сатурация, парциальное давление, потребление кислорода, экстракция кислорода, внутрилегочной шунт, степень легочной гипоксии, степень гемической гипоксии, инактивация гемоглобина, интегральный показатель кислородной недостаточности.

Key words: ARDS, oxygen homeostasis, saturation, partial pressure, oxygen consumption, extraction of oxygen, intrapulmonary shunt, degree of pulmonary hypoxia, the degree of hemic hypoxia, hemoglobin inactivation, the integral index of oxygen deficiency.

ВСТУП Дослідження особливостей порушень кисневого обміну при гострому респіраторному дистрес-синдромі є надзвичайно актуальним, оскільки основною причиною смерті хворих на грип під час епідемії 2009–2010 року був гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Існуючий протокол лікування ГРДС, рекомендований Всесвітнім респіраторним товариством [13], рекомендує тільки три методи лікування ГРДС, з рівнем доказовості А: оксигенотерапія, штучна вентиляція легень та кінезіотерапія. Враховуючи рівень смертності від ГРДС, який досягає 60 %, можна стверджувати, що запропоновані методи лікування на сьогодні не можуть вирішити питання оптимально доставки кисню до органів і систем, а особливості порушень кисневого гомеостазу при ГРДС потребують подальшого вивчення [7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження були проведені на 30 статевозрілих білих щурах, масою (200±15) г. Тварин було поділені за рівнем чутливості до гіпоксії. Оскільки в популяції було виявлено найбільше середньочутливих до гіпоксії щурів, то подальші дослідження виконували саме на них. Для реалізації даного завдання використано мо-

дель ГРДС на білих щурах (G. Matute-Bello, Michael Matthay, 2003), при якій в трахею вводили 0,1 нормальну соляну кислоту в дозі 2,0 мл/кг [8, 12]. Щури були поділені на три групи по 10 особин в кожній, відповідно, контрольна група, друга – 30 хв від моделювання ГРДС та третя – 1 год. Далі в кожній тварини визначали ступінь насичення гемоглобіну киснем артеріальної крові (SaO_2) за допомогою пульсоксиметра "Ютас" та венозно (SvO_2) – за допомогою оксиметра "Unistat". Частоту серцевих скорочень реєстрували за допомогою електрокардіографа. Для досліджень кисневого бюджету використано алгоритм "Спосіб діагностики гіпоксії" В. В. Гнатива [6]. Цей алгоритм ґрунтується на принципі послідовного виявлення порушених ланок ланцюга кисневого забезпечення тканин організму. На основі даних оксиметрії та показника хвилинного об'єму крові, вираховували величини доставки (DO_2), споживання (VO_2) кисню організмом та коефіцієнт екстракції кисню (VO_2/DO_2) [2], величину внутрішньолегового шунтування крові [4]. Ударний об'єм крові визначали за методом Kubicek'a в модифікації Ю. Т. Пушкаря [3]. Парціальний тиск кисню, вуглекислого газу в артеріальній та венозній крові визначали за допомогою апарата "Biological Microanalyzer type OP-210/3" [5].

Проводячи роздільне виявлення гіпоксії, отримували результати, виражені в умовних одиницях. Результат із знаком (-) свідчить про надмірне функціонування досліджуваної системи, зумовлено механізмом компенсації. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми STATISTIKA [1]. Достовірність даних встановлювали за критерієм Стьюдента, а також за критерієм Левена-Брауна-Форсайта [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Із наведених у таблиці даних видно, що ініціація ГРДС у щурів призводить до достовірних змін кисневого гомеостазу у щурів. При цьому результати, отримані через 1 год від початку моде-

лювання, були гіршими від таких через 30 хв від початку. Зокрема, у всіх щурів спостерігалось зменшення сатурації як артеріальної, так і венозної крові. Через 30 хв від початку моделювання в артеріальній крові величина сатурації зменшувалась в 1,21 раза, через 1 год – в 1,39 раза ($P < 0,001$). У венозній крові ці показники змінювались відповідно в 1,64 ($P < 0,001$) та 1,86 раза ($P < 0,001$). Аналогічні зміни відбувались з показниками парціального тиску кисню. В артеріальній крові відбувалось достовірне зменшення величини цього показника в 1,76 ($P < 0,001$) та 1,93 раза ($P < 0,001$) (відповідно через 30 та 60 хв від початку моделювання), а венозній – в 1,35 ($P < 0,001$) та 1,47 ($P < 0,001$) раза. Величина максимального насичення крові киснем в умовах "ідеальних легень" SaO_{2i} на фоні ГРДС зменшувалась на 2,8 та 3,5 % (30 та 60 хв від початку моделювання). Ми спостерігали достовірне ($P < 0,001$) зростання парціального тиску вуглекислого газу як в артеріальній, так і венозній крові, відповідно на 89,4 ($P < 0,001$); 115,8 ($P < 0,001$) та 64,4 ($P < 0,001$) і 84,9 ($P < 0,001$) % (відповідно на 30-й та 60-й хв). Споживання кисню щурами на фоні ГРДС зросло відповідно в 1,45 ($P < 0,001$) та 1,40 раза ($P < 0,001$), а доставка зменшилась в 1,31 та 1,51 ($P < 0,001$) раза. Це призводило до зростання коефіцієнта екстракції кисню VO_2/DO_2 в 1,89 ($P < 0,001$) та 2,12 ($P < 0,001$) раза. Внутрішньолеговевий шунт при ГРДС зріс у 2,02 ($P < 0,001$) та 2,38 ($P < 0,001$) раза порівняно з інтактними тваринами. Ці зміни викликали зростання СЛГ (ступінь легеневої гіпоксії) на 18,0 ($P < 0,001$) та 29,1 % ($P < 0,001$), СГГі (ступінь гемічної гіпоксії, зумовлено інактивацією гемоглобіну) на 28,0 ($P < 0,001$) та 35,9 % ($P < 0,001$) та ІПКН (інтегральний показник кисневої недостатності) на 27,4 ($P < 0,001$) та 47,6 % ($P < 0,001$). Такі зміни супроводжувались компенсаторним зростанням ЧСС та зменшенням СЦГ (ступінь циркуляторної гіпоксії) на 18,6 ($P < 0,001$) та 18,3 % ($P < 0,001$) (табл.).

Таблиця. Стан кисневого гомеостазу на фоні змодельованого гострого респіраторного дистрес-синдрому у щурів

Визначувані показники	Здорові щури середньочутливі	ГРДС, 30 хв після ініціації	ГРДС, 1 год після ініціації
SaO_2 , %	97,0±1,5	80,3±1,4	70,0±1,4*
SaO_{2i} , %	99,8±0,2	97,0±10,3	96,3±0,3
SvO_2 , %	60,0±1,6	36,4±1,2	32,2±2,0*
PaO_2 , мм рт. ст.	97,5±2,5	55,3±1,6	50,4±4,3*
PvO_2 , мм рт. ст.	40,6±1,6	30,1±0,9	27,6±0,8*
PaCO_2 , мм рт. ст.	34,1±2,1	64,6±2,9*	73,6±1,2*
PvCO_2 , мм рт. ст.	41,8±1,5	68,7±2,2*	77,3±1,4*
ХО, мл	71,0±3,6	86,0±4,8	76,0±4,8
ЧСС, уд./хв	355,5±26,4	421,2±16,8	420,5±32,6
DO_2 , мл/хв/100 г	9,28±1,64	7,11±0,65	6,12±0,65*
VO_2 , мл/хв/100 г	1,87 ± 0,10	2,72±0,18*	2,62±0,16*
$\text{VO}_2 / \text{DO}_2$, %	20,15±0,11	38,26±0,14*	42,81±0,42*
Шунтування, мл/хв	6,5±0,5	13,1±0,4*	15,5±0,4*
СЛГ, %	0,1±0,0	18,1±0,1*	29,2±0,4*
СГГі, %	0,1±0,0	28,1±0,2*	36,0±0,6*
СЦГ, %	0,0±0,0	-18,6±0,6*	-18,3±1,2*
ІПКН, %	0,2±0,0	27,6±0,3*	46,9±1,0*

Примітка. * – $P < 0,001$ по відношенню до здорових тварин.

Аналізуючи величини P_{aO_2} та P_{aCO_2} , видно, що процеси обміну кисню постраждали більшою мірою, ніж вуглекислого газу. Відомо, що збільшення парціального тиску вуглекислого газу призводить до зміщення криво дисоціації оксигемоглобіну в більш вигідне становище, коли одному і тому ж показнику насичення гемоглобіну киснем буде відповідати більш високий показник парціального тиску кисню [10, 11]. Цей ефект називається ефектом Бора. Судячи з показників парціальних тисків кисню і вуглекислого газу, можна вважати, що даний ефект мав місце у щурів із змодельованим ГРДС. Цей факт підтверджується при розрахунку рівняння складових альвеолярного газу: $PAO_2 = F_{iO_2} * (P_v - PH_2O) - (PACO_2 : DK)$, де P_v – атмосферний тиск;

PH_2O – тиск насичено водяно пари (при 37 °C він дорівнює 47 мм рт. ст.);

DK – дихальний коефіцієнт (відношення виділеного CO_2 до поглиненого O_2 , дорівнює 0,8); FiO_2 для атмосферного повітря приблизно дорівнює 0,21.

Виходячи з цього рівняння, величини парціальних тисків CO_2 та O_2 приблизно відповідають одна другій.

Використана нами модель ГРДС передбачає моделювання змішаного типу гіпоксії, але з переважанням гіпоксичного типу. Характер розвитку гіпоксичних явищ, тобто надзвичайно раннє падіння PaO_2 , підтверджує результати досліджень [9, 10, 12] відносно того, що в ранній період організації цього процесу має місце включення ряду гуморально-хімічних чинників. Активний гістамін сприяє виникненню різкого спазму бронхіол, внаслідок чого обмін газів через альвеолярну мембрану ще більше порушується. За даними М. А. Matthay, при цьому розвивається дилатація судин, застій в портальній системі із зменшенням припливу венозної крові до правого серця. Має місце комбінація гіпоксичного та циркуляторного типів гіпоксії.

Крім того, у період розгорнутих проявів ГРДС при розвитку набряку легень виникає порушення здатності гемоглобіну до зв'язування кисню, що проявлялося зростанням ступеня гемічно інактивованої гіпоксії, тобто виникає ще один механізм розвитку гіпоксії, зумовлений токсичним впливом

захворювання на функціональну здатність гемоглобіну до приєднання кисню. До двох вищезгаданих типів гіпоксії: гіпоксично та циркуляторно приєднувалась гемічна інактивована гіпоксія. Неврогенний, гуморальний і хімічний компоненти змодельованого ГРДС надзвичайно тісно переплітаються.

ВИСНОВКИ 1. Експериментально встановлено, що при моделюванні ГРДС за методикою G. Matute-Bello, Michael Matthay (2003 р.) виникає змішаний тип гіпоксії.

2. Змішаний тип гіпоксії при ГРДС включає гіпоксичний, циркуляторний та гемічний інактивований тип гіпоксії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гойго О. В. Практичне використання пакета STATISTIKA для аналізу медико-біологічних даних / О. В. Гойго. – К., 2004. – 76 с.
2. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино; пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.
3. Пушкарь Ю. Т. Определение сердечного выброса методом тетраполярной реографии и его метрологические возможности / Ю. Т. Пушкарь // Кардиология. – 1977. – № 17. – С. 85–90.
4. Утверидзе Г. А. Оксигенометрия в функциональном исследовании кровообращения / Г. А. Утверидзе. – Тбилиси, 1988. – 30 с.
5. Чарный А. М. Патофизиология гипоксических состояний / А. М. Чарный // Медгиз. – М., 1961. – 265 с.
6. А.с. 1673041 СССР, МКИ А 61 В 5/00, 10/00 Способ диагностики гипоксии / В. В. Гнатив, В. И. Лысенко (СССР). – Заявлено 16.02.88; опубл. 30.08.91, бюл. №12. – 3 с.
7. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009.
8. Matute-Bello G. Pathogenesis of Acute Lung Injury: Experimental Studies / G. Matute-Bello, Michael Matthay / Acute Respiratory Distress Syndrome. – Boston, 2003. – P. 115-146.
9. Lorraine Ware B. / The Acute Respiratory Distress Syndrome / Lorraine B. Ware, M.D., Michael A. Matthay // Medical progress. – 2000. – № 18. – Vol. 342. – P. 1334–1349.
10. Matthay M. A. Acute lung injury / Matthay M. A. // Chest. – 1999. – Vol. 116, (Suppl) – P. 119–126.
11. Zambon M. Mortality Rates for Patients With Acute Lung Injury/ARDS Have Decreased Over Time / M. Zambon, J.-L. Vincent // Chest. – 2008. Vol. 133: – P. 1120–1127.
12. Rocco P. R. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome / P. R. Rocco, C. Dos Santos, P. Pelosi // Minerva Anesthesiol. – 2009. Vol. 75(12). – P. 730–40.
13. Treatment of acute respiratory distress syndrome http://www.emedicinehealth.com/acute_respiratory_distress_syndrome/article_em.htm.

Отримано 21.03.11