

ПРЕДИКТОРЫ ДИСФУНКЦИИ СИСТЕМЫ ГАЗООБМЕНА У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Кулигин А.В.¹, Капралов С.В.¹, Лушников А.В.¹, Бугрова И.А.¹, Букин И.А.¹,
Городкова Е.Н.¹, Горохов С.В.¹, Гурьянов А.М.¹, Иванов В.В.¹, Кабанова И.А.¹,
Котов С.Н.¹, Кочедаева Т.Д.¹, Морозов И.А.¹, Осинцев Е.Ю.¹, Павлов Д.А.¹,
Панченко Е.И.¹, Подрезова Г.В.¹, Самсонова А.И.¹, Харитоновна Е.Б.¹, Зеулина Е.Е.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: zeulina@list.ru

Методология обзора основана на функциональном системном подходе, который рассматривает интеграцию взаимозависимых элементов различного происхождения целостной системы газообмена, конечным полезным результатом которой является эффективный аэробный метаболизм и функции сопряженных органов. Цель. Изучить предикторы дисфункции элементов системы газообмена у больных в критическом состоянии. Материалы и методы. Проанализированы публикации российских и зарубежных исследователей за прошедшие десять лет по аспектам диагностики и интенсивной терапии нарушений газообмена у пациентов в критическом состоянии. Для поиска использовались термины «критическое состояние», «нарушение газообмена», «гипоксия», «гипоксемия». Результаты исследования и их обсуждение. Сочетанная гипоксия, являясь следствием нарушения газообмена у больных в критическом состоянии – ключевое звено формирования системы множественных острых дисфункций. В связи с этим поиск предикторов дисфункции элементов целостной системы газообмена – актуальная и прогностически значимая диагностическая и интенсивно терапевтическая задача. Заключение. Легочный и транспортный газообмен, сердечный выброс и эффективный аэробный метаболизм – основополагающие элементы системы газообмена. Эффективный метаболизм в общей системе газообмена – системообразующий фактор, т.к. основная задача кислорода – обеспечение аэробного метаболизма, сохранение функций и электрофизиологической активности структур, способных к спонтанной деполяризации, представленных в первую очередь в центральной нервной и проводящей системе сердца.

Ключевые слова: критическое состояние, нарушение газообмена, гипоксия, гипоксемия.

PREDICTORS OF DYSFUNCTION OF THE GAS EXCHANGE SYSTEM IN PATIENTS IN CRITICAL CONDITION

Kuligin A.V.¹, Kapralov S.V.¹, Lushnikov A.V.¹, Bugrova I.A.¹, Bukin I.A.¹, Gorodkova E.N.¹,
Gorokhov S.V.¹, Guryanov A.M.¹, Ivanov V.V.¹, Kabanova I.A.¹, Kotov S.N.¹,
Kochedaeva T.D.¹, Morozov I.A.¹, Osintsev E.Yu.¹, Pavlov D.A.¹, Panchenko E.I.¹,
Podrezova G.V.¹, Samsonova A.I.¹, Kharitonova E.B.¹, Zeulina E.E.¹

¹FGBOU VO "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: zeulina@list.ru

The review methodology is based on a functional systems approach that considers the integration of interdependent elements of various origins in a holistic gas exchange system, the end beneficial result of which is efficient aerobic metabolism and associated organ functions. Purpose. To study the predictors of dysfunction of the elements of the gas exchange system in critically ill patients. Materials and methods. The publications of Russian and foreign researchers over the past ten years on aspects of the diagnosis and intensive care of gas exchange disorders in critically ill patients are analyzed. The terms "critical condition", "impaired gas exchange", "hypoxia", "hypoxemia" were used for the search. Results of the study and their discussion. Combined hypoxia, being a consequence of impaired gas exchange in critically ill patients, is a key link in the formation of a system of multiple acute dysfunctions. In this connection, the search for predictors of dysfunction of the elements of an integral gas exchange system is an urgent and prognostically significant diagnostic and intensively therapeutic task. Conclusion. Pulmonary and transport gas exchange, cardiac output and efficient aerobic metabolism are fundamental elements of the gas exchange system. Efficient metabolism in the general gas exchange system is a system-forming factor, since the main task of oxygen is to ensure aerobic metabolism, preserve the functions and electrophysiological activity of structures capable of spontaneous depolarization, which are primarily represented in the central nervous and conduction system of the heart.

Keywords: critical condition, gas exchange disorder, hypoxia, hypoxemia.

*«..живой предмет, желая изучить, чтоб ясное о нём познание получить,
учёный прежде душу изгоняет, затем предмет на части расчлняет,
и видит их, да жаль: духовная их связь, тем временем исчезла, унеслась!».*
И.В. Гете, «Фауст», 1808 г.

Газообмен – последовательный, каскадный, эволюционный процесс, направленный на обеспечение поддержания дыхательных газов (кислорода (O₂) и углекислого газа (CO₂)) в тканях и клетках, при котором происходит эффективный аэробный метаболизм и функции сопряженных органов [1; 2]. Известно, что для критического состояния свойственна дизоксия – обобщенное понятие, отражающее разнонаправленное изменение содержания O₂ в тканях и органах, обуславливающее нарушение в последних облигатных O₂ зависимых метаболических реакций [3–5]. Дизоксия в варианте гипоксии сопровождается необратимыми изменениями облигатных кислородозависимых функций тканей и органов. Следовательно, формой нарушения газообмена у больных в критическом состоянии является сочетанная гипоксия – ключевое звено формирования системы множественных острых дисфункций (СМОД). В связи с этим поиск предикторов дисфункции элементов газообмена – актуальная и прогностически значимая диагностическая и интенсивно терапевтическая задача.

Цель. Изучить предикторы дисфункции элементов системы газообмена у больных в критическом состоянии.

Материалы и методы исследования. Проанализированы публикации российских и зарубежных исследователей за прошедшие десять лет по аспектам диагностики и интенсивной терапии нарушений газообмена у пациентов в критическом состоянии. Для поиска использовались термины «критическое состояние», «нарушение газообмена», «гипоксия», «гипоксемия».

Результаты исследования и их обсуждение. Легочный и транспортный газообмен, сердечный выброс (СВ) и эффективный аэробный метаболизм – основополагающие элементы системы газообмена. Метаболизм в общей системе газообмена – системообразующий фактор, т.к. основная задача O₂ – обеспечение аэробного метаболизма, сохранение функций и электрофизиологической активности структур, способных к спонтанной деполяризации, представленных в первую очередь в центральной нервной и проводящей системе сердца. Для СМОД патогномична крайняя степень дисфункции и необратимые нарушения электрофизиологической активности структур, способных к спонтанной деполяризации, следовательно, врач - анестезиолог-реаниматолог обязан предвидеть развитие сочетанной гипоксии во взаимозависимых (легочный, сердечный, транспортный, клеточный) элементах целостной системы газообмена.

Легочный газообмен. Главный структурный элемент ацинуса – альвеола. Гипотетически альвеола расправленная, в ней находятся альвеолоциты 1-го и 2-го порядка.

Обращает на себя внимание слоистость альвеолярно-капиллярной мембраны, о которой часто говорим, что она отекая, диффузия газов через нее нарушена и т.д. Базальная мембрана и интерстициальная ткань богаты лейкоцитами, лимфоцитами, моноцитами ввиду того, что вдыхается воздух очень «грязный» в бактериальном отношении и в указанных клетках проходят активные иммуногенные реакции: фагоцитоз и синтез антител. Альвеолоциты, синтезирующие сурфактант и собственно неклеточный его компонент – фосфолипиды, находящиеся на внутренней поверхности альвеол, обеспечивают регионарный, легочный иммунитет. Неравномерность структурности и функциональности альвеол связана с количеством в них сурфактанта [1; 2]. В расправленной альвеоле его количество небольшое, расположено на внутренней ее поверхности, занимает $\frac{1}{4}$ и не выстилает альвеолу полностью. Назначение сурфактанта – снижение поверхностного натяжения жидкой фазы неклеточного его компонента и предотвращение спадения эластической стенки альвеолы [1; 6; 7]. Однако гипотетически расправленная альвеола может соседствовать совершенно со спавшейся. Именно на внутренней поверхности альвеолы и сокрыта трагедия поликаузального, жизнеугрожающего состояния с высокой заболеваемостью и смертностью, характеризующегося нарушением газообменных и негазообменных функций легких, приводящих к декомпенсации газообмена в целом и критической гипоксемии в частности – острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Гистологически ОРДС характеризуется острой экссудативной фазой, сочетающей диффузное повреждение альвеол и некардиогенный отек легких, за которым следует более поздняя фаза фибропролиферации. Несмотря на изученный этиопатогенез ОРДС [8–10], способы предвидения его развития неоднозначны и противоречивы [11–13]. В связи с этим биологические маркеры могут предвидеть предпосылки развития ОРДС у пациентов в критическом состоянии, требующие системной, персонализированной интенсивной терапии.

В настоящее время в клинико-лабораторной и патоморфологической практике особое внимание уделяется изучению роли биологических маркеров повреждения и / или восстановления легких у пациентов с ОРДС, т.к. общепринятыми маркерами нарушения легочного газообмена считаются гипоксия и гипоксемия, являющиеся триггером СМОД.

Так, исследование у пациентов биологических маркеров легочной ткани [11–13], плазмы крови [14; 15] и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [13; 16] позволили на молекулярно-генетическом уровне получить знания о патогенезе ОРДС и предложить новые интенсивно терапевтические подходы [8–10].

Данные проведенного К. Тоjo и соавторами [14] исследования свидетельствуют о том, что уровень циркулирующей растворимой формы рецептора конечных продуктов гликирования (sRAGE) коррелирует с повреждением альвеолярного эпителия 1-го типа.

Кроме того, в работах [14; 15] показано, что повышение уровня ангиопоэтина-2 (ANG-2) указывает на повреждение эндотелия у пациентов с ОРДС, а увеличение концентрации циркулирующего белка сурфактанта свидетельствует о глубоком нарушении структуры и функции альвеолярно-капиллярной мембраны и прогрессе ОРДС.

В исследовании, выполненном под руководством Л.А. Бокерии и соавторов [11], указано, что повышение уровней биологических маркеров дисфункции эндотелия в плазме крови, включая фактор фон Виллебранда, ANG-2, растворимую Fms-подобную тирозинкиназу 1 и маркеров воспаления – интерлейкина (IL)-8 и рецептора растворимого фактора некроза опухоли (TNF), позволяют идентифицировать пациентов с внелегочным механизмом развития ОРДС. В работе показано, что комбинация биологических и клинических маркеров дисфункции эндотелия и воспаления позволяет разделить пациентов с ОРДС на фенотипы, по которым врач - анестезиолог-реаниматолог выстроит системную, персонализированную интенсивную терапию.

В исследовании I. Bendib и коллег [12], включающем 70 пациентов с ОРДС, обусловленным пневмонией, за период с 2014 по 2018 г., изучена компартиментализация биологических маркеров воспаления и иммунных клеток в жидкости БАЛ и плазме крови. Биологический материал был получен в течение 48 ч после поступления пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии. В жидкости БАЛ и плазме крови количественно определяли 22 биологических маркера. Клинической конечной точкой исследования была госпитальная летальность пациентов. В контрольную группу вошли пациенты без ОРДС, которым выполнялась бронхоскопия в рамках рутинной эндоскопической помощи. В результате исследования установлено, что у пациентов с ОРДС соотношение IL-8 в жидкости БАЛ и плазме крови было в 20 раз больше по отношению к нормальным значениям, а у пациентов с ОРДС и шоком в исследуемых образцах БАЛ и плазмы крови была низкая корреляция антагониста рецептора IL-1, IL-6, хемокина-10/CXCL10 и IL-10 по сравнению с другими биологическими маркерами, причем соотношение антагониста рецептора IL-1 в жидкости БАЛ к плазме крови было повышено у выживших пациентов. Не было выявлено зависимости между экспрессией альвеолярного / моноцитарного главного комплекса гистосовместимости и CD8⁺ лимфоцитов с госпитальной смертностью пациентов. Резюмируя исследование, авторы констатируют, что IL-8 наиболее компартиментализованный цитокин, а низкие концентрации антагониста рецептора IL-1 в жидкости БАЛ и плазме крови связаны с высокой госпитальной смертностью пациентов с ОРДС, детерминированной пневмонией.

М.М. Gouda и соавторы [17] изучили клинические, физиологические данные и плазменные концентрации TNF- α , IL-1 β и IL-6, полученные от 46 пациентов с ОРДС, 20 – с

пневмонией и 10 – контрольной группы без воспалительных заболеваний легких. Авторы обнаружили, что уровни TNF- α в плазме крови были выше у пациентов с ОРДС, чем у исследуемых с пневмонией и пациентов контрольной группы. Уровни IL-1 β и IL-6 плазмы крови пациентов с ОРДС, пневмонией и исследуемых контрольной группы не имели статистически значимых групповых отличий. Ученые предположили, что именно плазменная концентрация TNF- α и IL-1 β отражает тяжесть острого повреждения легких, лежащего в основе ОРДС.

В свою очередь, в исследованиях авторов [14; 17; 18] установлена роль биологических маркеров плазмы крови в предвидении ОРДС у кардиохирургических пациентов и доказано, что sRAGE, символизирующий повреждение альвеолярного эпителия, значимо увеличивался в абсолютных значениях через 6 ч после кардиохирургических операций и связан с более высокой 90-дневной смертностью пациентов. Учеными [18] зафиксировано, что интервал повышения уровня сурфактантного белка-D у пациентов, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству, в среднем равен двум часам, что может способствовать целенаправленной дифференциальной диагностике этиопатогенеза ОРДС и своевременной интенсивной терапии. Концентрация IL-8 значимо повышалась у всех пациентов после кардиохирургических вмешательств по сравнению с исходным уровнем. Авторы считают, что IL-8 играет ведущую роль в выявлении механизма развития ОРДС, идентификации фенотипа и реализации персонафицированных методов интенсивного лечения пациентов. Исследователями не выявлено повышение уровня биологических маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме крови у кардиохирургических пациентов с ОРДС, обусловленным оперативным вмешательством, что позволяет думать о поздней альтерации эндотелия и / или незначительной роли его дисфункции в развитии послеоперационного ОРДС. Следовательно, предвидение послеоперационного ОРДС у кардиохирургических пациентов снижает риск развития осложнений агрессивной инфузионно-трансфузионной терапии и вентилятор-ассоциированных повреждений легких.

Элементы газообмена. Вентиляционно-перфузионное отношение (ВПО). Легкие, в зависимости от соотношения в них давления в альвеолах (РА), мелких артериях (Ра) и мелких легочных венах (Рv), делятся на функциональные зоны, описанные Д.Б. Уэстом в 1928 г. В верхушках легких (зона 1) РА превышает Ра и кровоток ограничен. В зоне 2, где Ра>РА, кровоток больше, чем в зоне 1. В зоне 3 кровоток усилен и определяется разностью Ра и Рv. В зоне 1, особенно в фазу диастолы, РА>Ра>Рv. При этом капилляры полностью спадаются и кровоток через них становится невозможным. Указанная ситуация в норме не наблюдается, поскольку Ра достаточно, чтобы «поднять» кровь до зоны 1, однако она может возникнуть в результате снижения системного артериального давления (АД) (например, массивная

кровопотеря) или увеличения РА (искусственная вентиляция легких под постоянным положительным давлением в дыхательных путях). Вентилируемые, но не перфузируемые участки легких называют альвеолярным мертвым пространством. В средней части легких (в зоне 2) отмечается $P_a > P_A > P_v$. Альвеолярное давление все еще превышает венозное, поэтому величину кровотока определяет разность между артериальным и альвеолярным давлением, а не артериовенозный градиент давлений [19]. Поскольку РА во всех отделах легких одинаково, а АД за счет гидростатической составляющей увеличивается в направлении сверху вниз, кровоток интенсивнее в нижерасположенных и, следовательно, более растянутых сосудах зоны 2. В нижних отделах легкого (зона 3) $P_A > P_V > P_a$ и величина кровотока, как и в обычных сосудах, определяется разницей между артериальным и венозным давлением. Возрастание кровотока в верхне-нижнем направлении в этой зоне обусловлено расширением легочных капилляров. Давление в них соответствует среднему между артериальным и венозным и возрастает к основаниям легких, тогда как РА остается постоянным. Это приводит к увеличению просвета капилляров в верхне-нижнем направлении. Кроме того, постепенное возрастание кровотока в верхне-нижнем направлении (в зоне 3) может быть частично обусловлено вовлечением новых капилляров [6; 7; 19].

Таким образом, определение объема альвеолярного мертвого пространства путем измерений артериального и выдыхаемого CO_2 является ценным маркером нарушений ВПО как у пациентов с ОРДС, так и с тяжелой сердечной недостаточностью. В зависимости от стадии ОРДС вовлекаются механизмы, способствующие увеличению объема альвеолярного мертвого пространства в виде шунтирования крови, увеличения соотношения вентиляции / перфузии, нарушения диффузии и вентиляции в неперфузируемых альвеолах. Следовательно, основная причина гипоксемии при ОРДС – диффузное альвеолярное повреждение, локальная альвеолярная гиповентиляция, ателектазирование и отек легких. Причем нарушение перфузии альвеол по отношению к вентиляции обусловлено не только перераспределением (шунтирование) крови, но и гипоксической легочной вазоконстрикцией. В свою очередь, восстановление тонуса легочных сосудов – сложная интенсивно терапевтическая задача, которая системно решалась в исследовании [20], основанном на применении ингаляционных вазодилататоров (оксида азота и простаглицлина), положительно повлиявших на оксигенацию тканей и снижение степени выраженности гипоксемии у пациентов с ОРДС, а не на исход заболевания. Следовательно, у пациентов с легочной гипертензией без ОРДС эффект от лечения ингаляционными вазодилататорами будет способствовать улучшению качества жизни.

В настоящее время имеются сведения об успешном применении у пациентов с ОРДС препаратов, на основе эпоксиэйкозатриеновых кислот, имеющих тропность к специфическим

лейкотриеновым рецепторам [13], в результате действия которых отмечается тенденция к гипоперфузии областей с высоким соотношением вентиляции / перфузии. Тем не менее протективная ИВЛ в положении пациентов лежа на животе является доступным и доказанным способом коррекции гипоксемии при ОРДС [9; 10].

Элементы газообмена. Сердечный элемент – большой и малый круги кровообращения (МКК), СВ, объем эффективной циркуляции. У пациентов с ОРДС одной из задач лечения является протекция СВ с целью улучшения доставки O_2 к тканям и устранения несоответствия между его потребностью и экстракцией, что является признаком кризиса микроциркуляции. Учитывая, что абсолютные нормальные параметры СВ и доставки O_2 определить затруднительно, поскольку их оптимальное значение зависит от потребности тканей в O_2 , то СВ должен обеспечить доставку O_2 , удовлетворяющего кратно увеличенные в условиях гипоксемии метаболические потребности тканей и органов [3; 21; 22].

В оценке сочетанных признаков адекватной доставки O_2 клиника имеет ограниченную ценность. Так, например, диурез, косвенно отражающий перфузию почек, которая может быть нарушена многими факторами, в частности предшествующей почечной недостаточностью, и признаки гипоперфузии кожи не позволяют достоверно выявить раннюю гипоксию тканей [23]. В связи с этим авторы исследования [24] не рекомендуют интерпретировать диурез в качестве маркера достаточной перфузии почек (исключение – острый канальцевый некроз). В свою очередь, лактат крови может повышаться из-за многих процессов, не связанных с насыщением тканей O_2 , что дает смутные данные о гипоксемии. Кроме того, концентрация лактата в крови зависит от баланса между его синтезом и клиренсом, поэтому задержка, необходимая для его метаболизма, не позволяет применять его в качестве маркера нарушения аэробного метаболизма в реальном времени [3; 25].

Насыщение O_2 венозной (SvO_2) или смешанной венозной крови ($ScvO_2$) при ОРДС часто находится в пределах нормы [25; 26], в связи с чем для просчета оксигенации тканей применяются индексы, непосредственно отражающие соотношение между транспортом, потребностью и экстракцией O_2 тканями, рассчитанные на основе соотношения парциального давления O_2 артериальной крови к SvO_2 и / или $ScvO_2$ [10; 24; 25].

Говоря о роли МКК, следует отметить, что ремоделирование легочных сосудов является одним из компенсаторных механизмов адаптации к гипоксическому стрессу [20; 27], тогда как легочная вазоконстрикция усугубляет гипоксию. Внутрилегочные артерии сужаются в ответ на альвеолярную гипоксию, усугубляя шунтирование крови в невентилируемых сегментах легких, тем самым дезадаптируя соотношение вентиляции / перфузии [20]. В ответ на альвеолярную гипоксию разобщаются окислительно-восстановительные реакции в митохондриях гладкомышечных клеток легочных артерий, что

приводит к деполяризации их мембран, ингибированию калиевых каналов, активации потенциал-зависимых кальциевых каналов, увеличению цитозольного кальция, вызывая вазоконстрикцию. К тому же длительная гипоксия активирует рокиназу и фактор, индуцируемый гипоксией (HIF)-1 α , которые усугубляют легочную вазоконстрикцию вплоть до декомпенсированной легочной гипертензии [26; 27].

Таким образом, оптимизация СВ и гемодинамики МКК на фоне альвеолярной гипоксии и гипоксической легочной вазоконстрикции – первостепенные задачи интенсивной терапии дисфункций в сердечном элементе системы газообмена [21–23]. Несмотря на то что коррекция гипоксии традиционно включает усилия по улучшению доставки O₂ к тканям и фокусируется на СВ и оксигенации крови, необходимо отметить, что каждое из этих вмешательств имеет ряд отрицательных последствий. Например, повышение парциального напряжения O₂ артериальной крови, достигаемое путем увеличения фракции вдыхаемой кислородно-воздушной смеси и / или вентиляции легких с положительным давлением в дыхательных путях, подвергает пациентов риску дизокии в варианте гипероксии и вентилятор-ассоциированных повреждений легких; инфузионная терапия способствует прогрессу гипергидратации и гиперволемии МКК, иммунологическим рискам и повреждениям легких, связанным с гемотрансфузией; протекция СВ кардиотропными средствами сопряжена с риском чрезмерной адренергической стимуляции проводящей системы сердца с развитием жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и проводимости, усугубляющих гипоксемию [3; 22; 23].

Таким образом, указанные методы интенсивной терапии по оптимизации процессов доставки O₂ к тканям не исключают положительную обратную связь в достижении конечного полезного результата, что требует от врача – анестезиолога-реаниматолога системной оценки оксигенации тканей.

Элементы газообмена. Транспортный механизм – количество эффективно циркулирующих эритроцитов. В основном циркулирующее русло представлено зрелыми эритроцитами, которые на протяжении ~ 100 дней выполняют свою основную функцию. Помимо оксигемоглобина в эритроцитах встречается гликозилированный или блокированный другими соединениями гемоглобин (например, эндотоксинами при сепсисе), в связи с чем уровень гемоглобина в крови не следует опускать менее 100 г/л, и при коррекции транспортного механизма газообмена следует обращать внимание на жидкие среды организма и растворы инфузионной терапии, т.к. они не кислородоемкие [23]. Просим это признать правомочным и при необходимости проведения гемотрансфузии пациентам, особенно с гнойно-резорбтивными состояниями (сепсис, лихорадка, лейкоцитоз), помнить, что, несмотря на абсолютное значение эритроцитов и гемоглобина, количество эффективно циркулирующих

эритроцитов будет недостаточно, также необходимо ориентироваться на кислородную емкость крови и эритроцитарные индексы [28; 29].

Эритроциты - единственные форменные элементы крови, которые переносят O_2 из альвеол в митохондрии клеток. Эритроциты довольно быстро считывают дефицит O_2 и реагируют на него повышенной его экстракцией. Высвобождение O_2 в эритроцитах регулируется рН (эффект Н. Бора), температурой и специфичным для эритроцитов метаболитом 2,3-бисфосфоглицератом (2,3-БФГ). 2,3-бисфосфоглицерат является аллостерическим модулятором, который связывается с гемоглобином и вызывает конформационные изменения, т.е. отщепление O_2 . 2,3-бисфосфоглицерат синтезируется шунтом С.М. Рапопорта – Д. Люберинга из 1,3-бисфосфоглицерата, являющегося частью гликолитического пути образования энергии, при этом синтез молекулы 2,3-БФГ лишает эритроцита возможности генерировать аденозинтрифосфат (АТФ), что делает выработку 2,3-БФГ «энергоемкой» [5; 28; 29].

Таким образом, одна из самых больших загадок, касающихся метаболизма эритроцитов при гипоксии, заключается в определении метаболизма глюкозы в эритроцитах и выработки 2,3-БФГ. Несмотря на многочисленные многоцентровые и пилотные исследования адаптивных реакций организма к гипоксии, актуальные публикации о нарушении метаболической активности эритроцитов при гипоксии единичны и однообразны [5; 28; 29]. Появившаяся технология метаболомного профилирования крови при гипоксии опредмечивает данные высококачественного скрининга нарушений соотношения химических соединений в клетках крови в общем, и в эритроцитах в частности, что раскрывает их метаболический статус.

В серии исследований [5; 30], посвященных пуринергической передаче сигналов в эритроцитах у пациентов с гипоксией, установлено, что передача сигналов аденозином в сочетании с 5'АМР-активируемой протеинкиназой способствует активному синтезу зрелыми формами эритроцитов биоактивного сигнального липида – сфингозина 1-фосфата, регулирующего в них метаболизм глюкозы. Кроме того, исследователями [31] установлено наличие аденозин-зависимой «гипоксической памяти эритроцитов», которая объясняет незамедлительную адаптацию эритроцитов к гипоксии при повторном ее воздействии на организм. Результаты представленных исследований насыщены как блестящей теорией, так и информативной клинической частью, столь необходимой для понимания не только дисфункции эритроцитов в условиях гипоксии, но и их коррекции.

Элементы газообмена. Клеточный механизм – четвертый элемент в газообмене. Клеточный механизм газообмена (клеточное дыхание) включает не только процессы доставки, потребления и экстракции O_2 тканями, но и синтеза и удаления CO_2 .

Напоминаем, что доставка O_2 к тканям осуществляется в три этапа:

1 этап – перенос O_2 кровью из альвеол до микроциркуляторного русла тканей;

2 этап – диффузия O_2 из микроциркуляторного русла в митохондрии клеток;

3 этап – окислительно-восстановительные реакции в цитохромной системе митохондрий и выработка энергии (образование АТФ).

На процессы доставки O_2 влияют как общие факторы (адренергический миотонус, медиаторы воспаления, свойства гемоглобина и др.), так и регионарные: эндотелиальные факторы, регулирующие сосудистый тонус, локальная гипоксия, ишемия и др. В условиях гипоксии большая часть клеток с целью сохранения и поддержания должного уровня АТФ способна перестроить аэробный метаболизм с преимущественно митохондриального дыхания на гликолиз [26; 32; 33]. Активация гликолиза регулируется несколькими путями, включая HIF-1 α , который индуцирует повышенную экспрессию гликолитических ферментов, т.к. при гипоксии гликолитический путь, по сути, единственный механизм поддержания метаболического гомеостазиса. Ряд авторов [34] установил, что активация аэробного метаболизма глюкозы при гипоксии оказывает многогранное влияние на функции иммунных и эндотелиальных клеток. Помимо приведенных механизмов адаптации клеток к гипоксии, существуют дублирующие (факторы, индуцируемые гипоксией, группа гетеродимерных белков и др.), обеспечивающие протекцию клеток на молекулярно-генетическом уровне [35]. Активация факторов, индуцируемых гипоксией, сопровождается усиленным синтезом эритропоэтина, ангиогенных факторов, вазоактивных медиаторов, гликолитических ферментов – необходимых для обеспечения метаболизма и повышения резистентности клеток к гипоксии в условиях митохондриальной гибернации [29]. Следовательно, без понимания физиологических и патофизиологических механизмов перепрограммирования клеточного метаболизма в условиях гипоксии бессмысленно начинать метаболическую интенсивную терапию.

В свою очередь, потребление O_2 тканями зависит от их функциональной активности и скорости его потребления [3; 21; 22]. Коэффициент утилизации кислорода (КУК) – процентное отношение объема O_2 , поглощенного тканью из артериальной крови за единицу времени, к объему O_2 , доставленному микроциркуляцией к тканям. К примеру, КУК миокарда в покое – 70%, во время умеренной физической активности пациента – возрастает, а в случае интенсивной физической нагрузки достигает 90%, что связано с гипердинамией кровообращения, способствующей раскрытию капилляров, находящихся в состоянии функционального ателектаза [7; 26]. Тем не менее мониторинг потребления O_2 необходим для оценки оксигенации, чем доставки O_2 . При таком подходе доставка O_2 считается адекватной, если общее потребление O_2 организмом при нормальном метаболическом состоянии в

среднем 250 мл/мин. В ряде клинических исследований [25; 26; 30] утверждается, что доставку O_2 следует увеличивать до тех пор, пока его потребление не перестанет увеличиваться. Поскольку для косвенной оценки оксигенации используются значения множественных переменных величин – $СВ$ и PaO_2 , то непрерывное определение парциального напряжения O_2 в SvO_2 и / или $ScvO_2$ позволяет достоверно оценить доставку, потребление и экстракцию O_2 тканями [25]. Следовательно, $СВ$ и PaO_2 являются нечувствительными и неспецифическими маркерами оксигенации тканей у пациентов с сочетанной гипоксией, в связи с чем усилия врачей – анестезиологов-реаниматологов по коррекции данных показателей могут обернуться потенциальным риском агрессивных стратегий интенсивной терапии.

Таким образом, имеющиеся предпосылки в оценке региональной гипоксии путем непрерывного определения парциального напряжения O_2 в SvO_2 и / или $ScvO_2$ [25; 26; 30] и мониторинга функций и электрофизиологической активности структур, способных к спонтанной деполяризации, представленных в первую очередь в центральной нервной и проводящей системе сердца, помогут врачу – анестезиологу-реаниматологу предвидеть процессы, лежащие в основе нарушения элементов целостной системы газообмена.

Заключение. Сочетанная гипоксия, являясь следствием нарушения газообмена у больных в критическом состоянии – ключевое звено формирования СМОД. В связи с этим поиск предикторов дисфункции элементов целостной системы газообмена – актуальная и прогностически значимая диагностическая и интенсивно терапевтическая задача.

Список литературы

1. Зеулина Е.Е., Садчиков Д.В., Блохина Е.О. Негазообменные функции легких в генезе тяжелой распространенной вирусно-бактериальной пневмонии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8. № 3. С. 738-744.
2. Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.В. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии // Пульмонология. 2017. Т. 27. № 3. С. 410-418.
3. Coimbra-Costa D., Alva N., Duran M., Carbonell T., Rama R. Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain. Redox Biology. 2017. no. 12. P. 216-225.
4. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органических повреждений // Медицина неотложных состояний. 2020. Т. 16. № 1. С. 24-35.

5. Tian R., Yang C., Chai S.M., Guo H., Seim I., Yang G. Evolutionary impacts of purine metabolism genes on mammalian oxidative stress adaptation. *Journal of Zoological Systematics and Evolutionary Research*. 2022. Vol. 18. no. 43 (2). P. 241-254.
6. Каменева М.Ю. Синдромы нарушений легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких // *Бюллетень*. 2015. № 56. С. 14-20.
7. Robertson H.T. Dead space: the physiology of wasted ventilation. *European Respiratory Journal*. 2015. no. 45. P. 1704-1716.
8. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. ОРДС - патогенез и терапевтические мишени // *Анестезиология и реаниматология*. 2014. Т. 59. № 4. С. 45-52.
9. Власенко А.В., Алексеев В.Г., Розенберг О.А., Евдокимов Е.А., Кочергина В.В. Механизмы патогенеза, диагностика и лечение ОРДС. Часть II // *Медицинский алфавит*. 2017. Т. 2. № 17 (314). С. 10-21.
10. Gattinoni L., Quintel M. How ARDS should be treated. *Critical Care*. 2016. no. 20. P. 86-92.
11. Бокерия Л.А., Абдулгасанов Р.А.О., Гасымов Э.Г., Абдулгасанова М.Р. Роль маркеров дисфункции эндотелия в патогенезе сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021. Т. 63. № 1. С. 20-29.
12. Bendib I., Beldi-Ferchiou A., Schlemmer F., Surenaud M., Maitre B., Plonquet A., Carteaux G., Razazi K., Godot V., Hüe S., Dessap A.M., Prost N. Alveolar compartmentalization of inflammatory and immune cell biomarkers in pneumonia-related ARDS. *Critical Care*. 2021. vol. 9. no. 25. P. 23.
13. Santiago R.R., Berra L., Kasmarek R.M. Why Not Prevent ARDS? The Possible Role of Plasma Biomarkers in Surgery. *Respiratory Care*. 2018. vol. 63. no. 11. P. 1455-1456.
14. Tojo K., Yamamoto N., Mihara T., Abe M., Goto T. Distinct temporal characteristics of circulating alveolar epithelial and endothelial injury markers in ARDS with COVID-19. *Critical Care*. 2021. vol. 17. no. 25 (1). P. 169.
15. Yadav H., Bartley A., Keating S., Meade L.A., Norris P.J., Carter R.E. Evolution of validated biomarkers and intraoperative parameters in the development of postoperative ARDS. *Respiratory Care*. 2018. vol. 63. no. 11. P. 1331-1340.
16. Jabaudon M., Blondonnet R., Pereira B., Cartin-Ceba R., Lichtenstern C., Mauri T. Plasma sRAGE is independently associated with increased mortality in ARDS: a meta-analysis of individual patient data. *Intensive Care Medicine*. 2018. vol. 44. no. 9. P. 1388-1399.
17. Gouda M.M., Shaikh S.B., Bhandary Y.P. Inflammatory and fibrinolytic system in acute respiratory distress syndrome. *Lung*. 2018. vol. 196. no. 5. P. 609-616.

18. Park J., Pabon M., Choi A.M.K, Siempos I.I., Fredenburgh L.E., Baron R.M. Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: validation in US and Korean cohorts. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017. vol. 17. no. 1. P. 204.
19. Науменко Ж.К., Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Вентиляционно-перфузионное отношение // *Практическая пульмонология*. 2018. № 4. С. 86-89.
20. Dunham-Snary K.J, Wu D., Sykes E.A., Thakrar A., Parlow L.R.G, Mewburn J.D., Parlow J.L., Archer S.L. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest*. 2017. vol. 151. no. 1. P. 181-192.
21. Садчиков Д.В., Богородский А.Ю., Зеулина Е.Е. Случай успешной интенсивной терапии у больного с рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии // *Пульмонология*. 2015. Т. 25. № 6. С. 743-746.
22. Садчиков Д.В., Зеулина Е.Е. Пути оптимизации интенсивной терапии нарушений центральной гемодинамики у больных внебольничной распространенной пневмонией // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16061> (дата обращения: 06.09.2022).
23. Садчиков Д.В., Зеулина Е.Е. Случай успешной интенсивной терапии острой внебольничной распространенной пневмонии у больной с единственным легким // *Пульмонология*. 2013. № 4. С. 125-127.
24. MacIntyre N.R. Tissue Hypoxia: Implications for the Respiratory Clinician. *Respiratory Care*. 2014. vol. 59. no. 10. P. 1590-1596.
25. Dubin A., Pozo M.O., Hurtado J. Central venous minus arterial carbon dioxide pressure to arterial minus central venous oxygen content ratio as an indicator of tissue oxygenation: a narrative review. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2020. vol. 32. no. 1. P. 115-122.
26. Martin D.S., Grocott M.P.W. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Critical Care Medicine*. 2013. vol. 41. no. 2. P. 423-432.
27. Gaur P., Saini S., Vats P., Kumar B. Regulation, signalling and functions of hormonal peptides in pulmonary vascular remodelling during hypoxi. *Endocrine*. 2018. vol. 59. P. 466-480.
28. Sun K., Liu H., Song A., Manalo J.M., D'Alessandro A., Hansen K.C., Kellems R.E., Eltzschig H.K., Blackburn M.R., Roach R.C., Xia Y. Erythrocyte purinergic signaling components underlie hypoxia adaptation. *Journal of Applied Physiology*. 2017. vol. 123. no. 4. P. 951-956.
29. D'Alessandro A., Xia Y. Erythrocyte adaptive metabolic reprogramming under physiological and pathological hypoxia. *Current Opinion in Hematology*. 2020. vol. 27. no. 3. P. 155-162.
30. Ospina-Tascón G.A., Madriñán H.J. Combination of O₂ and CO₂-derived variables to detect tissue hypoxia in the critically ill patient. *Journal of Thoracic Disease*. 2019. vol. 11. no. 11. P. 1544-1550.

31. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. A Xanthine oxidoreductase-derived reactive species: physiological and pathological effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. no. 2016. P. 3527579.
32. Поправка Е.С., Линькова Н.С., Трофимова С.В., Хавинсон В.Х. HIF-1 - маркер возрастных заболеваний, ассоциированных с гипоксией тканей // *Успехи современной биологии*. 2018. Т. 138. № 3. С. 259-272.
33. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н. Лекция 4. Физиология транспорта газов кровью и кислородного обеспечения тканей // *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017. № 2. С. 40-42.
34. Pan C., Chen Z., Li C. Sestrin2 as a gatekeeper of cellular homeostasis: physiological effects for the regulation of hypoxia-related diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021. vol. 25. no. 12. P. 5341-5350.
35. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С., Семенов Х.Х., Оковитый С.В., Ратько С.В. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1C как критерий развития гипоксии тканей // *Биомедицина*. 2015. № 4. С. 4-15.