

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МАГНІЮ СУЛЬФАТУ В СКЛАДІ РІДИННОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОШКОДЖЕННЯ КЛІТИННИХ МЕМБРАН У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ ПАЦІЄНТАХ З ПОЛІТРАВМОЮ В УМОВАХ ГІПОВОЛЕМІЧНОГО ТРАВМАТИЧНОГО ШОКУ ТА ІШЕМІЇ / РЕПЕРФУЗІЇ

¹Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

²КНП «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» (м. Харків)

³Військово-медичний клінічний центр Західного регіону (м. Львів)

alliehxdok@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Результати дослідження, що представлено, є часткою виконання НДР кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф Харківської медичної академії післядипломної освіти на тему «Недиференційна терапія у хворих на гостру церебральну недостатність», № державної реєстрації 0115U000147.

Вступ. Проблеми інтенсивної терапії у постраждалих з геморагічним шоком, що формується в результаті травми, залишаються одними з найактуальніших в медицині критичних станів. Ще й досі летальність серед пацієнтів, які надходять до спеціалізованих центрів для лікування постраждалих з травмою в стані шоку, сягає більше 50%. На рівні клітин геморагічний шок призводить до нестачі кисню та переважання анаеробного шляху енергоутворення, в наслідок чого відбувається накопичення надлишку лактату, неорганічних фосфатів, іонів водню й вільних кисневих радикалів, які руйнують клітинні мембрани [1,2]. Вивільнення пов'язаних з пошкодженнями клітинних молекулярних структур, перш за все, мітохондріальної ДНК, які отримали назву DAMPs (damage-associated molecular patterns, молекулярні фрагменти, що асоційовані з пошкодженням) стимулює в організмі розвиток реакції системної запальної відповіді, яка в значному ступені відповідає за наступні ураження органів та тканин, а отже, й за формування синдрому мультиорганної дисфункції [1,3,4]. Звільнення DAMPs з пошкоджених клітин відбувається внаслідок багатьох факторів, провідними з яких є гіпоксія на тлі крововтрати, артеріальної гіпотензії і шоку, дія інфекційних агентів, активація процесів вільнорадикального окислення (ВРО) із пошкодженням клітинних мембран та неопосередковане руйнування клітинних структур на тлі прикладання механічної сили під час травми. Отже запобігти звільненню медіаторів, які провокують формування в організмі системної запальної реакції, через попередження мембранних пошкоджень на сучасному етапі ще надзвичайно складно. Адже природа DAMPs та провідні патологічні механізми їх дії тільки починають вивчатися, та блокатори їх несприятливих ефектів в судинному руслі ще не розроблені [5-7]. Проте задачу частково може бути вирішено за рахунок попередження пошкодження клітинних мембран, зменшення їх патологічної проникності та попередження наступних мембранних уражень через обмеження активації ВРО з ліпідною пероксидацією. Такий напрям вирішення проблеми є вельми добре відомим, та його аспекти активно розроблялися протягом

70-80 років ХХ сторіччя. В теперішній час проблему намагаються вирішити повторно за рахунок використання нової генерації антиоксидантів, а також за рахунок застосування інших напрямів мембранного захисту, одним з яких є обмеження процесів клітинної трансмінералізації [8,9]. Обмеженню надходження до клітин іонізованого натрію та водню, з одного боку, та втраті клітинами іонізованого калію, з іншого боку, сприяє «магнієвий замок», який забезпечує обмеження надходження до внутрішньоклітинного простору іонізованого кальцію, а разом із цим, пригнічення активності вільнорадикальних механізмів, підтримує збереження трансмембранного клітинного потенціалу, цілісність клітинних мембран та спроможність їх функціонування [10-12].

Отже покращення захисту організму постраждалих, що перебувають в стані травматичного шоку є цілком можливим за рахунок активного застосування в період ішемії/реперфузії іонізованого магнію. Гіпертонічний розчин магнію сульфату, що вводиться внутрішньовенно, через механізм осмосу сприяє надходженню до судин інтерстиціальної води, тим самим прискорюючи відновлення ефективного об'єму циркулюючої крові (ОЦК), а крім того запобігає активному надходженню до внутрішньоклітинного простору іонізованого натрію і кальцію. За рахунок цього зменшується тяжкість клітинної трансмінералізації, пригнічується активність процесів ВРО [8,10,13]. Іони магнію надають протизапального ефекту через обмеження утворення та звільнення в умовах критичних станів прозапальних медіаторів. Таким чином, досягається обмеження ушкодження органів і тканин під час ішемії/реперфузії [14-16].

Метою нашого дослідження було порівняльне вивчення тяжкості шоківих вільнорадикальних ушкоджень, зв'язаних з ішемією/реперфузією, у постраждалих на політравму, які піддавалися двом режимам негайної передопераційної рідинної ресусцитації: 1) за рекомендаціями Протоколів Наказів МОЗ України; 2) та з додаванням до рідинної ресусцитації інфузії гіпертонічного розчину магнію сульфату.

Об'єкт і методи дослідження. До дослідження включено 24 пацієнта, які надходили до відділення політравми Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги через реанімаційну залу приймального відділення в стані травматичного шоку. Гемодинамічна корекція включала катетеризацію центральної вени та внутрішньовенне застосування у високому темпі кристалічних та колоїдних плазмозамінників, головними з яких були фізіологічний розчин, класичний розчин Рінгера

та 6% розчин гідроксietилкрохмалю (ГЕК) 130/0,4 у фізіологічному розчині. Гемодинамічний моніторинг включав спостереження за ритмом серця та частотою серцевих скорочень (ЧСС), неінвазійне вимірювання показників артеріального тиску (АТ), а також фотоплетизмометричне визначення перфузійного індексу (PI) та насичення капілярної крові киснем (SpO₂%) та монооксидом вуглецю (HbCO%). Для останніх трьох показників використаний мобільний монітор Masimo Rainbow Rad-57 (США). Окрім цього, забезпечувалась катетеризація сечового міхура катетером Фолея для безперервного спостереження за темпом діурезу. В умовах реанімаційної зали проводили забір зразків крові та уніфікованими лабораторними методами визначалися показники гемоглобіну, гематокриту, кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові, рівень глікемії та загального протеїну. Визначали групу крові постраждалих за АВО та за реус-фактором.

Групи дослідження, в першу чергу, відрізнялися за методом проведення рідинної ресусцитації. Пацієнтам контрольної групи, числом 12, проводили рідинну ресусцитацію згідно протоколів, що містять Накази МОЗ України №430 (2006) та №34 (2014). Пацієнти основної групи, в кількості 12 постраждалих відповідно, до фізіологічного розчину додавали 25% розчин магнію сульфату із розрахунку 0,4 мл/кг для зменшення тяжкості стресових пошкоджень, індукованих системною ішемією/реперфузією із зростанням надходження іонізованого кальцію до внутрішньоклітинного простору. Дозу магнію сульфату, що розрахована, розподіляли по 3-4 флаконах з фізіологічним розчином по 200 мл. Цей розчин хворим основної групи починали вводити вже в умовах реанімаційної зали. Всіх хворих було прооперовано під загальною комбінованою внутрішньовенною анестезією із ШВЛ.

Інтенсивність процесів ВРО та мембранного пошкодження визначалась за допомогою визначення в крові вмісту HbCO% та малонового діальдегіду. Монооксид вуглецю є природним метаболітом організму, проте відсотковий вміст його в крові в нормі не перевищує 2%. Гемоліз та пошкодження інших клітинних мембран ведуть до швидкої надмірної продукції ендogenous монооксиду вуглецю через функціонування ферменту гемоксигенази. Субстратом для утворення ендogenous монооксиду вуглецю є протеїни, що містять гем, і які локалізовані як на поверхні клітинних мембран, так і у внутрішньоклітинному просторі. До зазначених хімічних сполук відносяться цитохроми, цитохромоксида, каталаза, циклооксигеназа та інші протеїни, що містять гем. Під час клітинного пошкодження ці сполуки звільняються у кров та після руйнування піддаються впливу гемоксигенази, в результаті чого значно зростає продукція ендogenous монооксиду вуглецю [17-19]. Малоновий діальдегід (MDA) – ендogenous альдегід, який утворюється в організмі при деградації поліненасичених жирів реактивними формами кисню та є одним з клініко-лабораторних маркерів оксидативного стресу і таким, що використовується для прогнозу і контролю за лікуванням вільнорадикальних пошкоджень при самому широкого спектрі захворювань [20-22].

Визначення вмісту MDA в плазмі крові проводили згідно з принципом, відповідно якому при високій температурі в кислому середовищі MDA реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою з утворенням забарвленого триметинового комплексу, що має максимум поглинання при довжині хвилі 532 нм. Реактиви: 10% водний розчин трихлороцтової кислоти; 0,8% розчин 2-тіобарбітурової кислоти в дистильованій воді. Готовили при нагріванні в киплячій водяній бані в день дослідження. Обладнання: спектрофотометр СФ-46; центрифуга лабораторна; баня водяна; ваги аналітичні; пробірки хімічні та центрифужні; колби мірні; піпетки з поділками різні. Всі дослідження виконано протягом найближчих 4 годин після заборів крові у хворих. Хід визначення. До 2,5 мл гепаринізованої крові, внесеної в центрифужну пробірку, додавали 2,5 мл розчину трихлороцтової кислоти, добре перемішували скляною паличкою і центрифугували при 3000 обор./хв. протягом 15 хв. та залишали стояти на холоді (4°C) протягом 15 хв. до утворення великих пластівців. Потім 3 мл надосадної рідини переносили до чистої центрифужної пробірки, додавали 1,5 мл розчину 2-тіобарбітурової кислоти та знов добре перемішували. Після цього проби поміщали до киплячої водяної бані на час 15 хв. В ході реакції з'являлося рожеве забарвлення. Проби виймали з водяної бані, охолоджували під струменем холодної води і центрифугували протягом 5 хв. при 3000 обор./хв. Одночасно з матеріалом, що піддавався дослідженню, готували контрольний зразок, в який замість крові вносили 2,5 мл дистильованої води. Всі інші операції проводили як і з досліджувальними зразками. Отриманий центрифугат переносили в хімічні пробірки і вимірювали оптичну щільність зразків, порівнюючи її з контрольною при довжині хвилі 532 нм в кюветі із відстанню між робочими гранями 1 см [23].

Забір крові в хворих для визначення вмісту MDA проводили в 4-ри етапи: 1) при надходженні хворих до операційної; 2) через 1 (одну) годину від початку хірургічного втручання; 3) через 6 годин після операції; 4) через 24 години після операції. При заборі крові фотоплетизмометричним методом реєструвався вміст HbCO% в крові.

Натомість показники центральної та периферичної гемодинаміки реєструвалися значно частіше. Реєстрація цих показників проводилась:

- 1) під час доставки постраждалих до реанімаційної зали;
- 2) після надання допомоги в реанімаційній залі перед транспортуванням до операційної;
- 3) під час доставки до операційної (етап 1-й визначення MDA);
- 4) на момент початку операції;
- 5) через 1 (одну) годину від початку хірургічного втручання (етап 2-й визначення MDA);
- 6) через 6 годин після операції (етап 3-й визначення MDA);
- 7) через 24 години після операції (етап 4-й визначення MDA).

З визначенням HbCO% проблем не було. Адже цей показник моніторувався за допомогою приладу Masimo Rainbow Rad-57 разом із ЧСС, та величиною PI й SpO₂%.

Таблиця 1.

Зміни показників центральної та периферичної гемодинаміки, SpO₂% та HbCO% в групах хворих на етапах дослідження (M ± σ)

Показник	Контрольна група	Основна група	n	Тест	p
1	2	3	4	5	6
1 етап – до реанімаційної зали					
ЧСС, 1/хв	117,2±3,4	118,3±4,4	12/12	t=0,73	0,47
АТ сист. мм Hg	80,0±7,1	77,9±7,5	12/12	t=0,7	0,49
АТ діаст. мм Hg	54,6±7,8	52,1±9,4	12/12	W=140,5	0,554
CAT, мм Hg	63,1±7,0	60,7±8,4	12/12	W=137	0,44
PI, %	0,77±0,31	0,77±0,31	12/12	W=150	1
SpO ₂ %	94,3±1,3	94,2±1,3	12/12	W=144,5	0,74
HbCO%	2,67±1,50	2,50±1,45	12/12	W=146	0,813
2 етап – із реанімаційної зали до операційної					
ЧСС, 1/хв	110,6±3,3	108,5±3,1	12/12	t=1,59	0,126
АТ сист. мм Hg	95,8±7,6	97,5±5,8	12/12	W=137	0,43
АТ діаст. мм Hg	62,1±3,3	62,1±5,0	12/12	W=145,5	0,78
CAT, мм Hg	73,3±4,6	73,9±4,9	12/12	t=0,29	0,78
PI, %	1,29±0,30	1,48±0,27	12/12	W=121,5	0,084
SpO ₂ %	96,7±0,7	96,7±0,7	12/12	W=150	1
HbCO%	4,08±0,51	4,58±0,79	12/12	W=126,5	0,104
3 етап – надходження хворих до операційної					
ЧСС, 1/хв	110,9±3,7	107,8±2,6	12/12	W=108	0,012
АТ сист. мм Hg	94,2±6,7	98,8±4,8	12/12	W=121	0,078
АТ діаст. мм Hg	62,1±3,3	63,3±3,3	12/12	W=133,5	0,284
CAT, мм Hg	72,8±4,2	75,1±3,5	12/12	t=1,49	0,15
PI, %	1,29±0,30	1,52±0,25	12/12	W=114,5	0,031
SpO ₂ %	96,4±1,0	96,5±0,7	12/12	W=147,5	0,87
HbCO%	4,25±0,62	4,67±0,78	12/12	W=131	0,222
4 етап – на початку операції					
ЧСС, 1/хв	110,5±3,2	107,2±2,0	12/12	W=101	0,003
АТ сист. мм Hg	96,7±5,4	98,8±4,8	12/12	W=134	0,33
АТ діаст. мм Hg	62,1±3,3	63,3±3,3	12/12	W=133,5	0,284
1	2	3	4	5	6
CAT, мм Hg	73,6±3,8	75,1±3,5	12/12	W=130,5	0,249
PI, %	1,64±0,27	1,75±0,26	12/12	W=135	0,33
SpO ₂ %	96,8±0,5	96,7±0,7	12/12	W=148,5	0,914
HbCO%	8,00±1,91	7,00±1,04	12/12	W=129	0,184
5 етап – через годину після початку операції					
ЧСС, 1/хв	106,3±3,0	102,2±2,0	12/12	W=90	<0,001
АТ сист. мм Hg	99,2±6,7	110,0±6,4	12/12	t=4,06	0,00051
АТ діаст. мм Hg	64,2±4,7	70,4±3,3	12/12	W=103	0,002
CAT, мм Hg	75,8±5,1	83,6±3,8	12/12	W=94,5	0,001
PI, %	2,50±0,64	3,67±0,65	12/12	W=93,5	<0,001
SpO ₂ %	96,8±0,5	96,7±0,7	12/12	W=148,5	0,914
HbCO%	10,17±1,99	7,50±1,51	12/12	W=100	0,003
6 етап – через 6 годин після операції					
ЧСС, 1/хв	100,6±4,0	93,3±2,2	12/12	t=5,59	1,3*10 ⁻⁵
АТ сист. мм Hg	118,8±7,7	128,3±8,1	12/12	W=106,5	0,01
АТ діаст. мм Hg	76,3±4,8	80,4±3,3	12/12	W=117,5	0,035
CAT, мм Hg	90,4±5,3	96,4±4,3	12/12	t=3,04	0,0061
PI, %	4,58±0,51	4,75±0,45	12/12	W=138	0,414
SpO ₂ %	97,4±0,8	97,9±0,7	12/12	W=124	0,104
HbCO%	9,08±2,15	5,50±1,17	12/12	W=85	<0,001
7 етап – через 24 години після операції					
ЧСС, 1/хв	94,8±3,9	87,8±2,3	12/12	t=5,46	1,7*10 ⁻⁵
АТ сист. мм Hg	127,1±7,8	128,8±7,4	12/12	W=140	0,548
АТ діаст. мм Hg	79,2±5,1	80,8±2,9	12/12	W=135	0,33
CAT, мм Hg	95,1±5,6	96,8±3,7	12/12	t=0,86	0,4
PI, %	4,67±0,49	4,83±0,39	12/12	W=138	0,383
SpO ₂ %	97,5±0,9	97,8±0,6	12/12	W=131	0,222
HbCO%	6,33±2,06	4,42±1,38	12/12	W=107	0,009

Примітка. t – проводився параметричний тест Стьюдента; W – проводився непараметричний тест Вілкоксона.

Ефект протишокової терапії оцінювався за показниками центральної та периферичної гемодинаміки. Спроможність протишокової терапії визначали по відсутності потреби в застосуванні для збільшення серцевого викиду та судинного тону симадоміметиків (допамін, адреналін), при яких би в хворих мала місце величина середнього артеріального тиску (САТ) більша за 80 мм Hg, а показник PI був не меншим за 3%.

Результати дослідження опрацьовано за допомогою параметричних та непараметричних статистичних методів виявлення достовірних відмінностей. В залежності від наявності або відсутності нормальності розподілу, який встановлювався за тестами Шапіро-Уїлка та хі-квадрат Пірсона, для порівняння застосовувалися критерій Стьюдента або критерій Вілкоксона. Непараметричний критерій порівняння застосовувався, якщо хоча б одна з вибірок не відповідала класичному Гаусовому розподілу. Для встановлення тісноти зв'язку між показниками, що вивчалися, використовувалися кореляційний аналіз з визначенням величини коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження показників центральної гемодинаміки, включаючи ЧСС, величин систолічного, діастолічного АТ та САТ, SpO₂%, стану об'ємної периферичної капілярної перфузії (PI) та відсоткового насичення гемоглобіну монооксидом вуглецю (HbCO%) представлено в **табл. 1**.

Результати дослідження центральної та периферичної гемодинаміки свідчать, що постраждали надходили до реанімаційної зали в стані компенсованого травматичного шоку на тлі крововтрати. На це вказує ЧСС, середній показник якої не перевищував 120 скорочень /хв., показник систолічного АТ, що наближався в обох групах наближався до 80 мм Hg, САТ, що в більшості хворих сягав 60 мм Hg та середня величина PI, яка впевнено перевищувала 0,5% та знаходилася в межах 0,75-1,0% [24]. При цьому середнє значення HbCO% у пацієнтів вже перевищувало нормальну величину, хоча вони й не піддавалися впливу зовнішнього чадного газу [17,18]. При порівнянні всіх показників в умовах реанімаційної зали достовірних відмін між основною та контрольною групою не знайдено.

Достовірні відмінності показників центральної та периферичної гемодинаміки виявлено вже під час доставки хворих з реанімаційної зали до операційної. Пацієнти, які отримували інфузію гіпертонічного розчину MgSO₄, мали достовірно меншу ЧСС та при цьому й достовірно

вищий показник периферичної капілярної перфузії. Всі ж показники АТ у хворих основної та контрольної групи достовірно не відрізнялися. Привертало увагу зростання у хворих обох груп вмісту НbCO в крові, який більше ніж удвічі перевищив норму. В цей час проведено й перше визначення вмісту в крові постраждалих MDA, середня концентрація якого в обох групах достовірно перевищила норму (1,0-1,5 мМоль/л) [25]. Надалі результати порівняльного вивчення вмісту в крові хворих MDA містить **таблиця 2.**

Таблиця 2.
Результати порівняльного вивчення вмісту в крові постраждалих з травматичним шоком MDA (M ± σ)

Етап	Контрольна група	Основна група	n	Тест	p
До операційної	2,83±0,37	3,16±0,41	12/12	t=2,02	0,056
Через 1 годину від початку операції	7,92±0,63	5,75±0,49	12/12	t=9,44	<0,001
Через 6 годин	7,58±0,68	5,16±0,34	12/12	t=11,0	<0,001
Через 24 години	5,52±0,65	3,81±0,75	12/12	t=5,93	<0,001

Аналіз показників гемодинаміки на початку операції свідчить, що внаслідок проведення рідинної ресусцитації стан хворих покращився, і в них вже не спостерігалось ознак тканинної гіперперфузії, яка є притаманною для стану шоку. Якщо середній показник ЧСС наближався до 110 скорочень / хв., то систолічний АТ сягав майже 100 мм Hg. Середня величина САТ у хворих основної та контрольної групи перевищила 70 мм Hg, а середня величина PI стала більшою за 1,5%. В цей час показник НbCO% у хворих контрольної групи перевищив норму більше, ніж в 4-ри рази, проте не був достовірно більшим за той, що мав місце в пацієнтів основної групи.

Через 1 (одну) годину від початку операції констатовані найбільші достовірні відмінності в показниках центральної та периферичної гемодинаміки при порівнянні ефективності двох схем рідинної ресусцитації. В пацієнтів, які отримали інфузію гіпертонічного розчину MgSO₄, спостерігалася достовірно менша ЧСС, достовірно вищі всі показники АТ та достовірно більший показник периферичної об'ємної капілярної перфузії. По відношенню до постраждалих основної групи можна було впевнено стверджувати, що їх вже було виведено з стану шокової системної тканинної гіперперфузії. Проте її наслідки та наслідки реперфузії яскраво проявилися в максимальному зростанні ендогенної продукції монооксиду вуглецю та утворенні MDA. Вміст в крові хворих контрольної групи сягнув 10,17±1,99%, а в крові пацієнтів основної групи 7,50±1,51% (p<0,001). В цей час концентрація MDA в крові постраждалих контрольної групи також досягла максимуму та становила 7,92±0,63 мМоль/л. У постраждалих основної групи вона сягнула лише 5,75±0,49 мМоль/л (p<0,001). Отже у хворих контрольної групи значно більше проявилися наслідки ішемії/реперфузії з активацією процесів ВРО та накопиченням в організмі токсичних речовин.

Через 6 годин після операції так само в пацієнтів основної групи спостерігали достовірно меншу ЧСС та достовірно вищі всі показники АТ. При цьому величина периферичної капілярної перфузії у хворих основної та контрольної групи вже достовірно не

розрізнялася. Практично, в усіх хворих величина PI відповідала нормі (4-5%) [24]. Наслідки ж мембранного пошкодження ще були яскраво виражені. Вміст НbCO в крові хворих контрольної групи становив 9,08±2,15%, а в пацієнтів основної групи 5,50±1,17% (p<0,001). Вміст MDA в крові хворих обох груп знизився незначно і становив у постраждалих контрольної групи 7,58±0,68 мМоль/л, а в пацієнтів основної групи 5,16±0,34 мМоль/л (p<0,001).

Наприкінці нашого спостереження, через 24 години після операції за показниками центральної та периферичної гемодинаміки всіх постраждалих було виведено з стану шоку. У хворих основної та контрольної групи достовірні відмінності у величині гемодинамічних показників знайдено лише при порівнянні середньої величини ЧСС, яка була меншою у хворих, які отримали терапію MgSO₄. Середній вміст магнію в крові в них становив 1,2-1,5 мМоль/л, що не являє небезпеки для функції зовнішнього дихання. Проте достовірними залишалися відмінності у вмісті в крові карбоксильованого гемоглобіну та MDA. До речі, показник SpO₂% в хворих основної та контрольної групи протягом всього дослідження достовірно не відрізнявся. Відповідність його фізіологічному забезпечено у всіх постраждалих вже під час доставки до операційної, що є важливою задачею анестезіологічної служби.

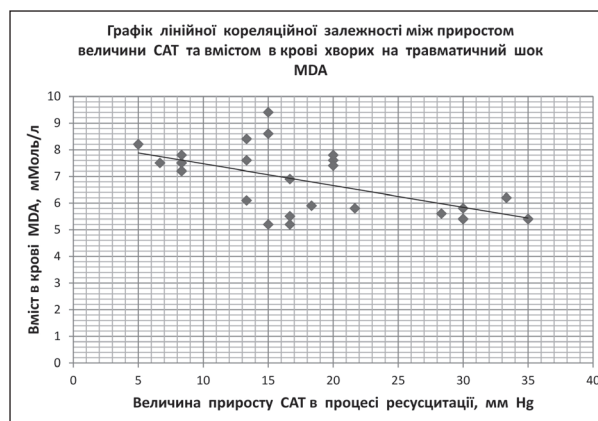


Рис. Стан лінійної кореляційної залежності між приростом показника САТ в процесі усунення шоку (від надходження до клініки до 1-ої години від початку операції) та максимальним вмістом в крові хворих MDA. Залежність має негативний характер. Коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона дорівнює **-0,56.**

Отже за результатами нашого дослідження додавання до схеми рідинної ресусцитації у постраждалих в стані травматичного шоку інфузії гіпертонічного розчину MgSO₄ у фізіологічному розчині сприяло прискоренню покращення гемодинамічних показників, вочевидь через більш ефективне усунення тахікардії, покращення механіки серцевих скорочень та через більш швидке відновлення ОЦК через механізм осмосу. Примітно, що ознаки вільнорадикальних пошкоджень найбільш яскраво проявилися не в період декомпенсації гемодинаміки, а після забезпечення реперфузії, через рідинну ресусцитацію. Отже, чим тривалішим був період шокової системної тканинної гіперперфузії, тим більшими були й клітинні мембранні пошкодження, що проявилось зростанням продукції ендогенного монооксиду вуглецю, НbCO та MDA.

Вміст їх в крові постраждалих під час реперфузії міг підвищуватися більш, ніж в 5 разів від норми. Терапія MgSO₄ у постраждалих, які знаходилися в стані травматичного шоку, сприяла достовірному зменшенню продукції токсичних речовин в організмі. Наслідок ефективного відновлення кровообігу в процесі рідинної ресусцитації демонструє **рисунок**.

Висновки

1. Стан травматичного шоку з системною тканною гіперперфузією та наступною реперфузією, що відбувається в результаті надання медичної допомоги, асоційований із масивними мембранними пошкодженнями, внаслідок чого в організмі постраждалих утворюються в надмірній кількості такі токсичні речовини, як монооксид вуглецю та малоновий діальдегід. Найбільш інтенсивна продукція зазначених речовин та надходження їх у кров відбувається саме під час реперфузії. Чим більш тяжкою і тривалою є ішемія, тим більшою є продукція цих токсичних речовин в період реперфузії.

2. Включення у постраждалих на травматичний шок до схеми рідинної ресусцитації інфузії гіпертонічного розчину магнію сульфату в фізіологічному розчині за рахунок механізму осмосу прискорює відновлення ОЦК та усунення розладів центральної та периферичної гемодинаміки, а разом з тим сприяє зменшенню продукції та надходження у кров ендогенного монооксиду вуглецю та продуктів активації вільнорадикального окислення, одним з яких є малоновий діальдегід.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення щільності зв'язку між продукцією в організмі постраждалих з травматичним шоком ендогенного монооксиду через моніторинг вмісту в крові карбоксильованого гемоглобіну та утворенням токсичних продуктів вільнорадикального окислення на різних етапах надання медичної допомоги.

Конфлікт інтересів. Автори наукової роботи заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів в процесі підготовці цієї статті.

Література

- Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 25;378(4):370-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1705649>
- Kang WS, Yeom JW, Jo YG, Kim JC. Pathophysiology of Hemorrhagic Shock. *Journal of Acute Care Surgery*. 2016 Apr;6(1):2-6. Available from: <https://doi.org/10.17479/jacs.2016.6.1.2> [in Korean].
- Premaratne S, Amaratunga DT, Mensah FE, McNamara JJ. Significance of Oxygen Free Radicals in the Pathophysiology of Hemorrhagic Shock – A Protocol. *International Journal of Surgery Protocols*. 2018;9:15-9. Available from: [https://www.ijprotocols.com/article/S2468-3574\(17\)30036-0/pdf](https://www.ijprotocols.com/article/S2468-3574(17)30036-0/pdf)
- Nakayama H, Otsu K. Mitochondrial DNA as an Inflammatory Mediator in Cardiovascular Diseases. *Biochemical Journal*. 2018 Mar 6;475:839-52. Available from: <https://doi.org/10.1042/BCJ20170714>
- Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, Gouloupoulou S, Webb RC. Mitochondrial N-Formyl Peptides Induce Cardiovascular Collapse and Sepsis-Like Syndrome. *American Journal of Physiology: Heart & Circulation Physiology*. 2015 Apr 01;308(7):H768-77. DOI: 10.1152/ajpheart.00779.2014
- Wenceslau CF, McCarthy CG, Gouloupoulou S, Szasz T, NeSmith EG, Webb RC. Mitochondrial-Derived N-Formyl Peptides: Novel Links between Trauma, Vascular Collapse and Sepsis. *Medical Hypotheses*. 2013 Oct;81(4):532-5. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.06.026
- Zhang Q, Raouf M, Chen Yu, Sumi Yu, Sursal T, Junger W, et al. Circulating Mitochondrial DAMPs Cause Inflammatory Responses to Injury. *Nature*. 2010 Mar 04;464(7285):104-7. DOI: 10.1038/nature08780
- Muntean DM, Sturza A, Danila MD, Borza C, Diucu OM, Mornos C. The Role of Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Injury and Protective Strategies. *Hindawi: Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. 2016: Article ID 8254942. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8254942>
- Li X, Fang P, Mai J, Choi ET, Wang H, Feng X. Targeting Mitochondrial Reactive Oxygen Species as Novel Therapy for Inflammatory Diseases and Cancers. *Journal of Hematology & Oncology*. 2013;6:19. Available from: <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-19>
- Schwalfenberg GK, Genuis SJ. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Hindawi: Scientifica*. 2017. 2017: Article ID 4179326. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/4179326>
- Sampaio FA, Feitosa MM, Sales CH, Costa e Silva DM, Clímaco Cruz KJ, Oliveira FE, et al. Influence of Magnesium on Biochemical Parameters of Iron and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes. *Nutricion Hospitalaria*. 2014;30(3):570-6. DOI: 10.3305/nh.2014.30.3.7333
- Günther T. Na⁺/Mg²⁺ Antiport in Non-Erythrocyte Vertebrate Cells. *Magnesium Research*. 2007;20(2):89-99. DOI: 10.1684/mrh.2007.0100
- Biletskiy OV, Kursov SV. Zastosuvannya magniyu sulfatu z metoyu priskorennya vivedennya postrazhdalikh iz stanu gipovolemichnogo travmatichnogo shoku v umovah reanimatsiyanoi zali ta operatsiyanoi. Bil, zneboluyannya ta intensivna terapiya. 2018;3(84):30-5. [in Ukrainian].
- Hu T, Xu H, Wang Ch, Qin H, An Z. Magnesium Enhances the Chondrogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells by Inhibiting Activated Macrophage-Induced Inflammation. *Scientific Reports*. 2018;8:3406. DOI: 10.1038/s41598-018-21783-2
- Abad C, Vargas FR, Zoltan T, Proverbio T, Pinero S, Proverbio F, et al. Magnesium Sulfate Affords Protection against Oxidative Damage during Severe Preeclampsia. *Placenta*. 2015;36:179-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.008>
- Muroi C, Burkhardt JK, Hugelshofer M, Seule M, Mishima K, Keller E. Magnesium and the Inflammatory Response: Potential Pathophysiological Implications in the Management of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? *Magnesium Research*. 2012;25(2):64-71. DOI: 10.1684/mrh.2012.0314
- Beletskiy AV. Giperproduktsiya karboksigemoglobina kak sledstvie gipoksii i membrannyih povrezhdeniy. *Harkivska hirurgichna shkola*. 2016;6(81):89-92. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/khkhsh_2016_6_21 [in Russian].
- Kursov SV. Monooksid ugleroda: fiziologicheskoe znachenie i toksikologiya. *Medsina nevidkladnih staniv*. 2015;6(69):9-16. [in Russian].
- Wu L, Wang R. Carbon Monoxide: Endogenous Production, Physiological Functions, and Pharmacological Applications. *Pharmacological Reviews*. 2005;57(4):585-630.
- Bouboulis G, Bonatsos VG, Katsarou AI, Karameris A, Galanos A, Zacharioudaki A, et al. Experimental Hemorrhagic Shock Protocol in Swine Models: The Effects of 21-Aminosteroid on the Small Intestine. *Current Therapeutic Research*. 2018;88(1):18-25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2018.03.003>
- Yang J, Yin HS, Cao YJ, Jiang ZA, Li YJ, Song MC, et al. Arctigenin Attenuates Ischemia/Reperfusion Induced Ventricular Arrhythmias by Decreasing Oxidative Stress in Rats. *Cellular Physiology & Biochemistry*. 2018;49(2):728-42. Available from: <https://doi.org/10.1159/000493038>
- Chen G, You G, Wang Y, Lu M, Cheng W, Yang J, et al. Effects of Synthetic Colloids on Oxidative Stress and Inflammatory Response in Hemorrhagic Shock: Comparison of Hydroxyethyl Starch 130/0.4, Hydroxyethyl Starch 200/0.5, and Succinylated Gelatin. *Critical Care*. 2013 Jul 12;17(4):R141. DOI: 10.1186/cc12820
- Kondrahin IP. Opredelenie malonovogo dialdegida v krvi; *Biologiya. Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika* [Internet] Myzooplanet.ru [2004]. Available from: <http://myzooplanet.ru/laboratornaya-diagnostika-klinicheskaya/opredelenie-malonovogo-dialdepscha-9430.html> [in Russian].

24. Kursov SV, Nikonov VV, Beletskiy AV, Lizogub KI. Kolichestvennyie izmeneniya perfuzionnogo indeksa pri razlichnyih patologicheskikh sostoyaniyah. Meditsina nevidkladnih staniv. 2018;1(88):99-102. [in Russian].

25. Ertan T, Soran A, Kocer B, Cengiz O. Oxidative Stress in Hemorrhagic Shock: Prospective Clinical Study. Nagoya Medical Journal. 2001;45:43-54.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МАГНІЮ СУЛЬФАТУ В СКЛАДІ РІДИННОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОШКОДЖЕННЯ КЛІТИННИХ МЕМБРАН У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ В УМОВАХ ГІПОВОЛЕМІЧНОГО ТРАВМАТИЧНОГО ШОКУ ТА ІШЕМІЇ / РЕПЕРFUZІЇ

Білецький О. В., Ступницький М. А.

Резюме. У 24 пацієнтів в стані травматичного шоку на тлі політравми вивчали ефективність протишокової рідинної ресусцитації на ранньому госпітальному етапі. Проводилося порівняльне вивчення впливу інтенсивної терапії, що рекомендована Протоколами Наказів міністерства охорони здоров'я України, та при додаванні до її складу гіпертонічного розчину магнію сульфату в фізіологічному розчині. Застосування магнію сульфату обґрунтовано прискоренням відновлення об'єму циркулюючої крові з одночасним усуненням тахікардії та покращенням механіки серцевих скорочень, а також обмеженням клітинних мембранних пошкоджень за рахунок обмеження надходження до них іонізованого кальцію з наступним зменшенням інтенсивності процесів вільнорадикального окислення. Сформовано дві групи дослідження по 12 пацієнтів в кожній групі: основну – з використанням інфузії магнію сульфату та контрольну – із проведенням «стандартної» ресусцитації. Вивчалися зміни показників центральної та периферичної гемодинаміки на етапах надання допомоги, вміст в крові карбоксильованого гемоглобіну та малонового діальдегіду. Виявлено, що застосування в складі рідинної ресусцитації магнію сульфату сприяло достовірному прискоренню покращення показників центральної та периферичної гемодинаміки, а також зменшенню продукції в організмі карбоксильованого гемоглобіну та малонового діальдегіду в перші 24 години від після хірургічної операції.

Ключові слова: травматичний шок, ішемія/реперфузія, рідинна ресусцитація, гемодинаміка, вільнорадикальні пошкодження, магнію сульфат, монооксид вуглецю, малоновий діальдегід.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАГНИЯ СУЛЬФАТА В СОСТАВЕ ЖИДКОСТНОЙ РЕСУСЦИТАЦИИ НА ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ В УСЛОВИЯХ ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА И ИШЕМИИ / РЕПЕРFUZИИ

Білецький О. В., Ступницький М. А.

Резюме. У 24 пациентов в состоянии травматического шока на фоне политравмы изучали эффективность протившоковой жидкостной ресусцитации на раннем госпитальном этапе. Проводилось сравнительное изучение влияния интенсивной терапии, рекомендованной Протоколами Приказов Министерства здравоохранения Украины, и при добавлении к ней гипертонического раствора магния сульфата в физиологическом растворе. Применение магния сульфата обосновано ускорением восстановления объема циркулирующей крови с одновременным устранением тахикардии и улучшением механики сердечных сокращений, а также уменьшением клеточных мембранных повреждений за счет ограничения поступления в них ионизированного кальция с последующим уменьшением интенсивности процессов свободнорадикального окисления. Сформированы две группы исследования по 12 пациентов в каждой группе: основная - использованием инфузии магния сульфата и контрольная - с проведением «стандартной» ресусцитации. Изучались изменения показателей центральной и периферической гемодинамики на этапах оказания помощи, содержание в крови карбоксилированного гемоглобина и малонового диальдегида. Виявлено, что применение в составе жидкостной ресусцитации магния сульфата способствовало достоверному ускорению улучшения показателей центральной и периферической гемодинамики, а также уменьшению продукции в организме карбоксилированного гемоглобина и малонового диальдегида в первые 24 часа после хирургической операции.

Ключевые слова: травматический шок, ишемия / реперфузия, жидкостная ресусцитация, гемодинамика, свободнорадикальные повреждения, магния сульфат, монооксид углерода, малоновый диальдегід.

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF MAGNESIUM SULFATE USE IN THE COMPOSITION OF FLUID RESUSCITATION FOR THE PREVENTION OF CELLULAR MEMBRANE DAMAGE IN PATIENTS SUFFERING FROM POLYTRAUMA UNDER CONDITIONS OF HYPOVOLEMIC TRAUMATIC SHOCK AND ISCHEMIA / REPERFUZION

Biletskiy O. V., Stupnitskiy M. A.

Abstract. In 24 patients in the state of traumatic shock, against the background of polytrauma, the effectiveness of anti-shock fluid resuscitation at an early hospital stage studied. A comparative study of the effect of intensive care, recommended by the Protocols of the Ministry of Health of Ukraine, and adding to its composition hypertonic solution of magnesium sulfate in a normal saline conducted. The use of magnesium sulfate is justified by accelerating the recovery of circulating blood volume with the simultaneous elimination of tachycardia and the improvement of cardiac contraction mechanics, as well as the limitation of cell membrane damage by limiting ionized calcium ingestion to them, followed by a decrease in the intensity of free radical oxidation processes. Two groups of study created for 12 patients in each group: the main use of infusion of magnesium sulfate and control with a «standard» resuscitation. Changes in the parameters of central and peripheral hemodynamics at the stages of rendering assistance, carboxylated hemoglobin and malonic dialdehyde in the blood studied. It discovered that the use of magnesium sulfate as a fluid resuscitation facilitated a significant acceleration of the improvement of the central and peripheral hemodynamics, as well as the reduction of carboxylated hemoglobin and malonic dialdehyde production in the body during the first 24 hours after the surgical operation.

Key words: traumatic shock, ischemia / reperfusion, fluid resuscitation, hemodynamics, free radical damage, magnesium sulfate, carbon monoxide, malonic dialdehyde.

*Рецензент – проф. Ксьонз І. В.
Стаття надійшла 10.03.2019 року*