

УДК 616-002]:616-001

Е.Н.Крутько

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПОСТРАДАВШИХ В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков

Резюме. Механизмы синдрома системного воспалительного ответа имеют определяющее значение в развитии синдрома полиорганной дисфункции при травматической болезни. Эксфолиация эндотелиоцитов, увеличение уровня молекул клеточной адгезии (ф.Вб), а также возрастающий дефицит плазменных

факторов сопровождается нарушениями тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с увеличением тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: травматическая болезнь, синдром системного воспалительного ответа.

Введение. В настоящее время травматическая болезнь (ТБ) является ведущей проблемой, которая сопровождается высокой инвалидизацией и смертностью пострадавших. Так, удельный вес ТБ в структуре осложнений общего травматизма колеблется от 10,1 % до 20,0 %, а среди причин смертности составляет соответственно 21,3 % [6, 8] и 12,1 %.

По данным отечественных и зарубежных авторов [3, 4, 8], в настоящее время отмечается увеличение частоты ТБ с 13,8 % в 2005 г. до 20,6 % в 2009 г., сопровождающееся, как правило, развитием синдрома полиорганной дисфункции (СПОД). Не вызывает сомнения, что наиболее перспективным путем профилактики осложнений ТБ являются мероприятия, направленные на предупреждение развития и прогрессирования СПОД и, прежде всего, выявление пусковых механизмов возникновения и особенностей ее прогрессирования.

Научные разработки, выполненные в общей реаниматологии, позволили сделать вывод о том, что пусковым механизмом развития СПОД любого генеза является синдром системного воспалительного ответа (SIRS) [2, 6, 8]. В данной работе мы попытались определить место этого синдрома при ТБ и его роль в реализации СПОД. Подобные исследования в известной литературе встречаются нечасто [4].

Материал и методы. Проведена про- и ретроспективная оценка 48 пострадавших, поступивших в отделение травматического шока ГУ «ИОНХ АМН Украины» с тяжелыми травмами различной локализации и развившейся ТБ (I группа). Контрольную группу (II группа) составили 30 пострадавших, у которых травматическая болезнь не развилась. Возраст пострадавших в обеих группах составил $28,5 \pm 4,2$ года.

Оценивали клинические признаки и результаты исследования основных систем организма. Показатели центральной и периферической гемодинамики (ударный индекс – УИ, сердечный индекс – СИ, общее периферическое сопротивление сосудов – ОПСС, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиография и сатурация) регистрировались

непрерывно на мониторе фирмы "Hellige" SMK-211. Артерио-венозный градиент кислорода исследовался на газоанализаторе ABL 550.

Система гемостаза оценивалась по 26 показателям биохимической коагулограммы на коагулографе "Behnk Electronic CL-4". Состояние эндотелиальной системы изучалось путем определения количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов [6]. Для оценки иммунного гомеостаза использовался метод ИФА-анализа, с помощью которого определялась концентрация IL-6 и TNF α в сыворотке крови (тест-системы "Elisa"), цитометрически изучалось содержание циркулирующих в крови Т-лимфоцитов (супрессоров-киллеров – CD8) и рассчитывался иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8). Оценка морфофункциональной активности лимфоцитов проводилась по лимфоцитогамме с выявлением наиболее активных форм (лимфоциты III и IV типа).

Уровень молекул средней массы (МСМ) исследовался по методу Н.И. Габриэлян[1] на спектрофотометре DU 7500 фирмы "Beckman" в ультрафиолетовом диапазоне в режиме непрерывного сканирования на длинах волн с 220 до 300 нм. Числовую величину МСМ представлял интегральный показатель оптической плотности, который рассчитывался как сумма экстинций на выделенных длинах волн. Активность прооксидантной системы оценивалась по уровню малонового альдегида (МА, нмоль/мл) [11]. Антиоксидантная система исследовалась по уровню церулоплазмина (ЦП) и каталазы (Kat) [4]. Из белков острой фазы определяли: уровень фибриногена, плазминогена, тканевого фактора Виллебранда (ф. Вб) и фибронектина.

Функциональная интеграция стресс-реализующих систем организма оценивалась с помощью белковых транс-факторов, к которым относят цитокины (IL-6, TNF α) и молекул клеточной адгезии (клеточный фактор Виллебранда – к.ф. Вб) [8].

Математическая обработка проводилась методом дискриминантного анализа с помощью прикладных программ "Квазар" и "Квазар плюс". Результаты наших исследований представлены в таблице.

Результаты исследования и их обсуждение. Проспективное комплексное обследование пострада-

давших с ТБ выявило следующее. Состояние системной гемодинамики можно было квалифицировать как гипокINETический синдром. Оно сопровождалось снижением СИ и УИ в среднем на 40 % и 42 % соответственно и увеличением ОПСС на 45%. Клинически такие изменения центральной гемодинамики проявлялись стойкой артериальной гипертензией. У этой же категории пострадавших выявлялась циркуляторная гипоксия, характеризующаяся значимым снижением артерио-венозного градиента кислорода в среднем на 60 %. Отмечалось также критическое изменение показателей церебральной гемодинамики. Состояние мозгового кровотока в этой группе больных соответствовало доплерографическому паттерну сосудистого ангиоспазма, выражающемуся в резком увеличении средней скорости кровотока, пульсового индекса, снижении КО, что и обусловило возникновение церебральной недостаточности.

Наряду с изменениями в системе кровообращения и сопутствующей им гипоксии у пострадавших этой группы выявлены изменения биохимических и иммунологических показателей, которые образно называются "метаболической анархией" и отражают эндогенную интоксикацию.

Анализ показателей клеточного иммунитета показал достоверное увеличение цитолитических Т-лимфоцитов (клеток III типа) и появление лимфокинактивированных киллерных клеток (клеток IV типа). Цитометрически было зарегистрировано увеличение содержания CD8-Т-клеток до 37,5 % в популяции Т-лимфоцитов, при этом индекс иммунорегуляции (-CD4/CD8) составлял 0,8-1,2. Параллельно с этим регистрируется увеличение в крови концентрации IL-6 и TNF α . Аналогичные результаты получены при определении количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов. Уровень циркулирующих в крови эндотелиоцитов и тканевого фактора Виллебранда коррелирует ($r=+0,87$) с количеством клеток III и IV типа лимфоцитограммы.

Клиническая интерпретация гемостазиограмм констатирует увеличение коагуляционного потенциала крови, выражающегося в фазном изменении функции "активных" тромбоцитов: от усиления ретенции в 1,5-2 раза до снижения ее на 40 %, увеличении продукции фибриногена в 1,3 раза, экспрессии тканевого тромбопластина, повышении секреции ингибитора активатора плазминогена на 30 % при одновременном снижении образования α_2 -антиплазмина на 15 %. Данное состояние гемокоагуляции, характеризующееся дисбалансом протромбогенных и антитромбогенных сосудистых факторов способствует развитию неконтролируемой коагуляции крови (ДВС-синдром).

Исследование белков острой фазы позволило констатировать увеличение их концентрации в плазме крови. Так, уровень фибронектина и тканевого ф.Вб возрастал соответственно в 2,5 и 1,8 раза, и тесно коррелировал ($r = +0,70$) с числом циркулирующих в периферической крови эндотелиоцитов.

С помощью корреляционного анализа установлена устойчивая связь между показателями

клеточного иммунитета, динамикой уровня цитокинов, концентрацией белков острой фазы, активацией коагуляционной системы и степенью тяжести состояния пострадавших ($+0,56 < r < +0,94$).

Комплекс биохимических и иммунологических повреждений, описанный выше, сопровождался фазовыми изменениями уровня среднемолекулярного пула в плазме и эритроцитах, а также продуктов про- и антиоксидантной системы. Было выявлено повышение концентрации МСМ в среднем на 63% и 59%, соответственно в плазме и эритроцитах, что позволило констатировать развитие синдрома эндогенной интоксикации. Это же подтверждалось высоким уровнем лейкоцитоза, косвенно отражающим реакцию защитных сил организма от степени истощения до увеличения резервных возможностей основных стресс-реализующих систем.

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать, что у пострадавших с ТБ имеются в наличии основные характерные признаки SIRS. Можно выделить 3 группы изменений, характерные для SIRS.

Первую группу составили показатели, характеризующие дезорганизацию в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе. Выявленный дисбаланс Т-системы по соотношению Т-хелперов и Т-супрессоров сопровождается активацией цитолитических Т-лимфоцитов и лимфокинактивированных киллерных клеток. Это приводит к экспрессии IL-6 и TNF- α и повреждению эндотелия сосудов, что регистрируется в виде увеличения уровня циркулирующих в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адгезии (I-II фазы SIRS). Уровень эндотелиоцитов коррелирует с тяжестью состояния пострадавшего с ТБ и достигает своего апогея при СПОД, что позволяет его рассматривать как маркер эндотелиальной дисфункции, характеризующий степень тяжести состояния пострадавшего и прогнозирующий развитие СПОД. Цитокиновая атака на эндотелиоциты вызывает "кислородный взрыв" клетки, который ассоциируется также с нарастанием пула МСМ на фоне дисфункции системы ПОЛ-АОС, сопровождающейся истощением потенциала антиоксидантной системы, на что указывает значимое нарастание МА на фоне недостоверного увеличения концентрации каталазы и церулоплазмينا (табл.). Нарастание МСМ вызывает разнообразные метаболические изменения в гомеостазе, в том числе сопровождающиеся иммунодепрессией с развитием лимфоцитопении и нарастанием лимфоцитов III и IV типов. Локальное, а затем диссеминированное повреждение эндотелиоцитов (I-II стадии SIRS) под действием цитокинов, а затем и других медиаторов (в том числе и продуктов активации ПОЛ) сопровождается альтерацией сосудистого эндотелия, нарушением его регуляторных свойств под влиянием активации полиморфноядерных нейтрофилов и прилипанию этих клеток к эндотелию, повышенной проницаемостью сосудистой стенки и вовлечением новых

Таблица

Параметры состояния гомеостаза

Показатель	Контроль	Поздний период ТБ	P
n=30	n=48		
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,20+/-1,22	11,95+/-1,31	<0,05
Лимфоциты III типа, %	6,21+/-1,41	30,10+/-1,62	<0,001
Лимфоциты IV типа, %	0	8,11+/-1,30	<0,001
Тромбоциты (активные), *10 ⁹ /л	185,0+/-5,41	100,0+/-20,11	<0,001
Эндотелиоциты, 10 ⁴ /л	8,44+/-0,91	29,15+/-2,01	<0,001
TNF α , пг/мл	41,22+/-6,30	414,5+/-95,40	<0,001
IL-6, пкг/мл	6,11+/-0,50	87,10+/-10,20	<0,001
MCM (плазма), ед.опт.плот.	2,53+/-0,43	6,69+/-0,64	<0,001
MCM (эритроцит), ед.опт.плот.	4,73+/-0,54	11,32+/-0,92	<0,001
МА, нмоль/мл	10,01+/-1,12	17,21+/-1,23	<0,001
ЦП, мг%	60,11+/-1,14	63,82+/-2,11	
Kat, моль/мин*г НБ	112,81+/-5,65	104,23+/-4,63	
a-v O ₂ , об%	5,12+/-0,94	1,95+/-0,22	<0,001
Ф Вб, %	125,43+/-2,41	218,12+/-5,94	<0,001
Фибронектин, мкг/мл	214,0+/-71,02	519,0+/-86,02	<0,001
КТА тромбоцитов, усл.ед.	0,92+/-0,06	0,41+/-0,05	<0,001
Фибриноген, г/л	4,93+/-0,51	6,60+/-0,82	
Антитромбин III, %	90,0+/-6,40	75,0+/-4,21	<0,05
Фибринолиз с ЭАКК, %	4,10+/-0,70	15,20+/-2,10	<0,001
A2-антиплазмин, ед/мл	105,1+/-7,25	71,31+/-4,83	<0,001
Ингибитор активатора плазминогена, ед/мл	4,85+/-0,81	7,12+/-1,10	
Проба по Раби, усл.ед.	1,25+/-0,15	0,7+/-0,11	<0,01
Д-димеры, нг/мл	0,32+/-0,11	9,21+/-0,7	<0,001
ИПГ, усл. Ед	-0,5+/-0,1	0,7+/-0,2	<0,001
УИ, мл/м ²	37,54+/-0,32	23,9+/-0,19	<0,001
СИ, л/мин/ м ²	3,43+/-0,25	2,41+/-0,29	<0,05
ОПСС, дин.с см-5	1250,0+/-148,1	2560,2+/-103,7	<0,001
S/D, усл.ед.	2,27+/-0,19	3,78+/-0,21	<0,001
E/A, усл.ед.	0,82+/-0,04	0,65+/-0,03	<0,001
Vm, см/с	60,0+/-11,0	143,0+/-17,0	<0,001
Pi, усл.ед.	0,85+/-0,09	0,52+/-0,05	<0,001
КО, усл.ед.	1,36+/-0,03	1,23+/-0,04	<0,05

органов и систем в этот процесс с развитием полиорганной недостаточности (III фаза SIRS). Одним из наиболее чувствительных органов к повреждающему действию как цитокинов, так и большинства других медиаторов, является печень, обеспечивающая их клиренс. Гепатоцеллюлярный ответ проявляется продукцией и высвобождением протеинов острой фазы (значимое нарастание уровня фибронектина и ф.Вб), синтезом и секрецией TNF- α и IL-6 (по типу положительной обратной связи), а также нарушением их клиренса и недостаточным образованием факторов гемокоагуляции.

Ко второй группе характерных для SIRS изменений, отнесены нарушения в гемокоагуляционной

системе. Эксфолиация эндотелиоцитов, увеличение уровня молекул клеточной адгезии (ф.Вб), а также возрастающий дефицит плазменных факторов сопровождается нарушениями тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла. Эти изменения развиваются на фоне эндотелиальной дисфункции и по типу обратной связи усиливают ее. Генерализация этих изменений приводит к ишемии органов и систем и развитию СПОД (III фаза SIRS).

К третьей группе изменений характерных для SIRS необходимо отнести эндотоксикоз, маркеры которого представлены в таблице.

Вывод

Анализируя всю совокупность представленных выше изменений, можно сделать заключение, что механизмы SIRS имеют определяющее значение в развитии синдрома полиорганной дисфункции при травматической болезни.

Перспективы дальнейших исследований.

В дальнейшем будет продолжено исследование патогенетических механизмов синдрома системного воспалительного ответа у больных травматической болезнью.

Литература

1. Объективная оценка тяжести травм / Е.К. Гуманенко, В.В. Бояринцев, В.В. Ващенко, Т.Ю. Супрун // Воен.-мед. ж. – 1996. – № 10. – С. 25-34.
2. Методология объективной оценки тяжести травмы. Часть 1. Оценка тяжести мех. повреждений / Е.К. Гуманенко, В.В. Бояринцев, В.В. Ващенко, Т.Ю. Супрун // Вестн. хирургии. – 1997. – Т. 156, № 2. – С. 55-59.
3. Гуманенко Е.К. Методология объективной оценки тяжести травмы. Часть II. Оценка тяжести огнестр. ранений // Е.К. Гуманенко, В.В. Бояринцев, В.В. Супрун // Вестн. хирургии. – 1997. – Т. 156, № 3. – С. 40-42.
4. Luminal flora and immune system / S. Blum, D. Haller, A.M. Pfeifer [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 45, № 5. – P. 48.
5. Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological pharmacological and clinical evidence / J. Boldt // Can. J. Anesth., 2004. – V. 51, № 5. – P. 500-513.
6. Hachenberg T. Die akute Insuffizienz der intestinalen Barriere: Pathophysiologie, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie / T. Hachenberg, M. Grindling // Anaesthesiol. Reanim. – 1999. – № 1. – P. 4-12.
7. Effects of mesenteric ischemia and reperfusion on small bowel electrical activity / S.S. Hegde, S.A. Seidel, J.K. Ladipo [et al.] // J. Surg. Res. – 1998. – № 1. – P. 86-95.
8. Stallmach A. Der Darm als immunologisches Organ / A. Stallmach, M. Zeitz // Wien. Klin. Woch. – 1998. – № 110. – P. 72-78.

СИНДРОМ СИСТЕМОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ В ПОСТТРАВМАТИЧНИХ У ПІЗЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ

Є.М.Крутько

Резюме. Механізми синдрому системної запальної відповіді мають визначальне значення в розвитку синдрому поліорганної дисфункції при травматичній хворобі. Ексфоціація ендотеліоцитів, збільшення рівня молекул кліткової адгезії (ф.Вб), а також наростання дефіциту плазматичних факторів супроводжується порушенням тромбоцитарного й плазменого ланцюгів гемостазу зі збільшенням тромбогенного потенціалу та пошкодженням мікроциркуляторного русла.

Ключові слова: травматична хвороба, синдром системної запальної відповіді.

THE SYNDROME OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN VICTIMS DURING A LATE PERIOD OF WOUND DYSTROPHY

Je.N.Krut'ko

Abstract. The mechanisms of the syndrome of systemic inflammatory response have a definite significance in the development of polyorganic dysfunction (POD) in wound dystrophy (WD). The exfoliation of endotheliocytes, an increased level of cellular adhesion molecules (f WB), as well as a growing deficit of plasmatic factors is accompanied with disturbances of the thrombocytic and plasmatic components of hemostasis with an increase of the thrombogenic potential and damage of the microcirculatory bed.

Key words: wound dystrophy, syndrome of systemic inflammatory response.

The Institute of General and Urgent Surgery of Ukraine's AMS (Kharkov)

Рецензент – д.мед.н. В.П.Польовий

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P. 51-54

Надійшла до редакції 6.07.2010 року