

***Цитокиновый профиль при развитии циркуляторной
недостаточности у пострадавших с тяжелой политравмой***

И.Р.Малыш, Л.В.Згржебловская.

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика (ректор – академик Вороненко Ю.В.), Киевская
городская клиническая больница скорой медицинской помощи
(главный врач-к.мед.н. Ткаченко А.А.)

Статья посвящена изучению цитокинового профиля при развитии в постшоковом периоде циркуляторной недостаточности у пострадавших с тяжелой политравмой. Доказано, что значительная продукция провоспалительных цитокинов на фоне СПОН ведет к выраженным нарушениям центральной и периферической гемодинамики. Циркуляторная недостаточность у пострадавших с тяжелой политравмой в постшоковом периоде характеризуется: снижением уровня ОПСС, низкой мощностью сократимости левого желудочка, увеличением объема внеклеточной жидкости и баланса внеклеточной жидкости. В то же время, цитокиновый профиль плазмы у пострадавших с развитием циркуляторной недостаточности характеризуется персистенцией высоких уровней ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6. Выявленные у пострадавших с циркуляторной недостаточностью тесная отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФНО в плазме и величиной ОПСС, а также тесная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФНО-альфа в плазме и объемом внеклеточной жидкости свидетельствуют о том, что ФНО-альфа ответственен за развитие «синдрома капиллярной утечки», усугубляющим в еще большей мере течение СПОН у тяжелотравмированных

Ключевые слова: политравма, циркуляторная недостаточность, цитокины.

Введение.

Развитие циркуляторной недостаточности является доминирующей причиной прогрессирующего усугубления синдрома полиорганной недостаточности, ведущего к смерти критических больных и тяжелотравмированных [1]. Характерными

особенностями циркуляторной недостаточности на фоне СПОН являются: нарушение микроциркуляторного кровотока, внутрисосудистая агрегация лейкоцитов, нарушение деформируемости эритроцитов, увеличение микрососудистой проницаемости, сопровождающейся потерей белка и образованием тканевых отеков, нарушение реакции на экзогенные и эндогенные прессорные амины [2].

Одной из основных причин, лежащих в основе развития данных нарушений макро и микроциркуляции является выделение провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, Ил-1, Ил-8) из активированных макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов, эндотелиоцитов [3]. Непосредственными факторами активации синтеза и высвобождения из вышеперечисленных клеток данных цитокинов в кровотоки являются ишемия и сопряженная с ней гипоксия тканей, которая всегда возникает при развитии тяжелого травматического шока [4]. Причем, степень активации и выделения провоспалительных цитокинов напрямую коррелирует с тяжестью и длительностью травматического шока [5]. Именно поэтому, тяжелый травматический шок закономерно переходит в синдром полиорганной недостаточности, характерной чертой которого является массивный выброс в системный кровоток провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [6].

Поскольку развитие циркуляторной недостаточности при СПОН в значительной степени усугубляет его течение, тщательное изучение факторов, ответственных за развитие нарушений в центральной и периферической гемодинамике, возможно позволит разработать новые эффективные стратегии лечения СПОН [7].

Как показали исследования Reidy и соавторов, уже через 1 час после инфузии крысам липополисахарида в дозе 3 мг/кг,

вызывающего закономерный выброс в макрофагах ФНО-альфа и Ил-1, эндотелиальные клетки аорты принимали веретенообразную форму и сморщивались, происходило отторжение эндотелиоцитов от внутренней эластической пластины с образованием обширного субэндотелиального отека [8,9]. Как отметил Leclerc с соавторами, при проведении аналогичного эксперимента у кролей, уже через 15 минут после введения липополисахарида, в эндотелиоцитах отмечалось вакуолизация ядра, отек и набухание цитоплазмы, фрагментация цитоплазмы и отслойка эндотелия. Максимальный уровень повреждения эндотелия отмечался на 5-й день с момента введения эндотоксина, а полное восстановление эндотелиальной поверхности наступало лишь на 21 сутки. [10].

Не менее важную роль в повреждении микроциркуляторного русла с последующим развитием синдрома «капиллярной утечки», ведущего к значительным нарушениям макро и микроциркуляции играет и повреждение микроциркуляторного русла активированными нейтрофилоцитами [11]. Нейтрофилоциты, будучи активированными на своей поверхности экспрессируют комплекс CD11/CD18 [12]. В то же время, стимулированные эндотелиоциты на своей поверхности экспрессируют молекулы адгезии классов ICAM, ELAM, PECAM, VCAM. Молекулы адгезии позволяют циркулирующим лейкоцитам реализовать их повреждающее воздействие на эндотелий путем выделения реактивных кислородных радикалов [13]. Многочисленные исследования показали, что ингибция нейтрофильной адгезии к эндотелию в значимой мере позволяет предупредить его повреждение [14]. Sessler с соавторами установил тесную взаимосвязь между уровнем в крови ICAM-1 и тяжестью сепсиса [15]. Таким образом, провоспалительные цитокины, ответственные

за экспрессию как молекул адгезии так и CD11/CD18 комплекса индуцируют развитие эндотелиального повреждения, сопровождающегося синдромом капиллярной утечки. Увеличение проницаемости эндотелия манифестирует через 6 часов после появления основных провоспалительных цитокинов в кровотоке и достигает своего максимума через 12-24 часа [16]. В своем исследовании Brenner В.М. с соавторами доказал, что локальное эндотелиальное повреждение ведет к выделению субстанций, инициирующих тяжелые повреждения в микроциркуляторном кровотоке, волемическом гомеостазе, кровяном давлении [17].

Еще одним важным аспектом в развитии нарушений центрального и периферического кровообращения при СПОН является активация провоспалительными цитокинами синтеза в сосудистой стенке индуцибельной NO-синтетазы [18]. Увеличение синтеза NO ведет к выраженной и длительной вазодилатации, угнетению реактивности сосудов на прессорные агенты, снижению общего периферического сопротивления, развитию миокардиальной дисфункции, а на микроциркуляторном уровне избыточный уровень NO угнетает в значительной мере микроциркуляторный контроль распределения тканевого кровотока [19].

Таким образом, значительная продукция провоспалительных цитокинов на фоне СПОН ведет к выраженным нарушениям центральной и периферической гемодинамики, что в еще большей мере усиливает тканевую гипоксию, в свою очередь, последняя является ведущим стимулятором выделения в иммунных клетках и эндотелиоцитах провоспалительных цитокинов, создавая при этом “порочный круг” [20,21]. Именно поэтому целью нашего исследования было изучение цитокинового профиля при развитии

циркуляторной недостаточности у пострадавших с тяжелой политравмой.

Материалы и методы

Обследовано 72 пострадавших в возрасте от 19 до 56 лет с сочетанными и множественными травмами. Тяжесть состояния этих пострадавших была оценена по шкале APACHE-2 и составила $36 \pm 4,9$ баллов при поступлении, тяжесть травмы по шкале ISS составляла $42 \pm 3,9$ балл. В зависимости от развития через 72 часа с момента травмы у пострадавших циркуляторной недостаточности были выделены 2 группы. В первую группу вошли пострадавшие, у которых в посттравматическом периоде циркуляторная не развивалась, вторую группу составили травмированные с развитием циркуляторной недостаточности. Для установления наличия циркуляторной недостаточности на фоне СПОН нами были использованы следующие критерии: систолическое давление менее 90 мм.рт.ст. или на 40 мм.рт.ст. меньше, чем рабочее; среднее артериальное давление меньше 80 мм.рт.ст; мощность сокращения левого желудочка менее 2,2 Вт; необходимость введения инотропов и вазопрессоров с целью поддержания среднего артериального давления более 80 мм.рт.ст.

У всех пострадавших проводилось изучение параметров центральной и периферической гемодинамики: ударный объем (УО), сердечный индекс(СИ), величина общего периферического сопротивления (ОПСС), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ), объем внеклеточной жидкости (ОВЖ), баланс внеклеточной жидкости (БВЖ) с помощью методики интегральной реографии по Тищенко на компьютерном электрокардиографическом комплексе "CARDIO-REO" СОО «МИДА».

У пострадавших обеих групп было также проведено исследование уровней в сыворотке крови фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-1(Ил-1), интерлейкина –8(Ил-8) при помощи иммуноферментного метода на приборе StatFax 303 Plus.

Результаты обработаны с помощью компьютерной программы Excel. Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение.

Как следует из таблицы 1, на первые сутки достоверных различий в гемодинамическом профиле у пострадавших первой и второй групп выявлено не было, однако показатель мощности сокращения левого желудочка у пострадавших первой группы был 42,24% выше, чем во второй. К 3-м суткам посттравматического периода в гемодинамическом профиле пострадавших были выявлены некоторые значимые различия: так, величина ударного объема была у пострадавших первой группы в 1,26 раз выше, чем во второй группе, показатель мощности сокращения левого желудочка – в 1,73 раза выше соответственно. Следует также отметить, что на данном этапе посттравматического периода у травмированных второй группы выявлено значительное снижение ОПСС, так его уровень снизился на 30,2% в сравнении с исходными значениями. Наряду с этим, у пострадавших второй группы выявлено и увеличение объема внеклеточной жидкости, так, данный показатель на 3-и сутки посттравматического периода увеличился на 38,7% в сравнении с исходным уровнем, что соответственно привело к увеличению в 1,4 раза баланса внеклеточной жидкости у травмированных данной группы. В тоже время, у пострадавших

первой группы значимых изменений в показателях ОПСС, ОВЖ, БВЖ в сравнении с исходным уровнем выявлено не было.

К 5-м суткам посттравматического периода у пострадавших с развитием циркуляторной недостаточности отмечено значимое снижение ОПСС: так, данный показатель снизился на 38,3% в сравнении с исходным уровнем и был в 1,61 раз ниже, чем у пострадавших первой группы на данном этапе исследования. В тоже время, показатель объема внеклеточной жидкости у пострадавших второй группы был на 51,7% выше, чем у травмированных первой. Аналогичные различия выявлены и при исследовании показателя баланса внеклеточной жидкости: так, у травмированных с развитием циркуляторной недостаточности последний показатель был в 1,39 раз выше, чем у пострадавших первой группы.

На 7-е сутки посттравматического периода у пострадавших второй группы сохранялись крайне низкие показатели общего периферического сопротивления, мощность сокращения левого желудочка была 32,14% ниже, чем у травмированных первой группы, а объем внеклеточной жидкости был на 52,41% выше соответственно.

Таким образом, развитие циркуляторной недостаточности в постшоковом периоде у тяжелотравмированных характеризуется: неуклонным снижением общего периферического сопротивления, низкой мощностью работы левого желудочка, возрастанием объема внеклеточной жидкости. В тоже время, у пострадавших без развития циркуляторной недостаточности в течение 7 суток посттравматического периода сохранялись достаточно высокие показатели мощности сокращения левого желудочка, уровень ОПСС и объем внеклеточной жидкости были в пределах референтных

значений, а баланс внеклеточной жидкости свидетельствовал о незначительной интерстициальной гипергидратации.

При исследовании уровней провоспалительных цитокинов, что представлено в таблице 2, выявлено, что у пострадавших первой группы к 7-м суткам посттравматического периода отмечалось снижение уровней ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6 в плазме: так, уровень ФНО-альфа был в 1,58 раз ниже, уровень Ил-1-в 1,41 раз ниже, Ил-6- в 1,30 раз ниже в сравнении с исходным уровнем. У травмированных с развитием циркуляторной недостаточности, напротив, в течение всех 7 суток посттравматического периода сохранялись постоянно высокие уровни в плазме ФНО-альфа, Ил-1 и Ил-6. Так, к 7-м суткам посттравматического периода у травмированных второй группы уровень ФНО-альфа был на 68,7% выше, Ил-1 на 50% выше; Ил-6-на 58,1% выше, чем у пострадавших первой группы.

Кроме того, у пострадавших с развитием циркуляторной недостаточности были выявлены тесные отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем ФНО-альфа в плазме и ОПСС($r=-0,76$); более того, отмечены и тесные положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем ФНО-альфа в плазме и объемом внеклеточной жидкости($r=+0,73$). У пострадавших первой группы тесных корреляционных взаимосвязей между уровнями цитокинов в плазме и показателями центральной и периферической гемодинамики выявлено не было.

Выводы.

1. Значительная продукция провоспалительных цитокинов на фоне СПОН ведет к выраженным нарушениям центральной и периферической гемодинамики.

2. Циркуляторная недостаточность у пострадавших с тяжелой политравмой в постшоковом периоде характеризуется снижением уровня ОПСС, низкой мощностью сократимости левого желудочка, увеличением объема внеклеточной жидкости и баланса внеклеточной жидкости.
3. Цитокиновый профиль плазмы у пострадавших с развитием циркуляторной недостаточности характеризуется персистенцией высоких уровней ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6.
4. Выявление у пострадавших с циркуляторной недостаточностью тесной отрицательной корреляционной взаимосвязи между уровнем ФНО в плазме и величиной ОПСС, а также тесной положительной корреляционной взаимосвязи между уровнем ФНО-альфа в плазме и объемом внеклеточной жидкости свидетельствует о том, что ФНО-альфа ответственен за развитие «синдрома капиллярной утечки», усугубляющим в еще большей мере течение СПОН у тяжелотравмированных.

Список литературы

1. McMillen M.A., Huribal M., Sumpio B. Common pathway of endothelial-leukocyte interaction in shock, ischemia, and reperfusion. // Am. J. Surg.- 1993.-Vol. 166, № 6.- P.557-562.
2. Entman M.L., Youker K., Shapell S.B. Neutrophil adherence to isolated adult canine myocytes: Evidence for a CD18-dependent mechanism. // J. Clin. Invest.- 1990.-Vol. 85, №2.-P.1497-1506.
3. Maeda K., Abello P.A., Abraham M.R. Endotoxin induces organ-specific endothelial cell injury. //Shock.- 1995.-Vol 3, №1.- P.46-50
4. Secor H.V. The inflammatory/immune response in critical illness.// Crit. Care Nurse Clin. North. Am. 1994.-Vol. 6, №1.-P.309-319.

5. Casey L.C., Balk R.A., Bone R.C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. // *Ann. Intern. Med.*-1999.-Vol.119,№6.-P.771-778.
6. Goris R.J.A., Boekhorst T.P.A., Nuytinck J.K.S. Multiple organ failure: Generalized autodestructive inflammation.// *Arch. Surg.*-1995.-Vol. 120, №3.-P.1109-1115.
7. Jansen M.M., Hendriks T., Vogels M.T. Inflammatory cytokines in an experimental model for the multiple organ dysfunction syndrome.// *Crit. Care Med.*-1996.-Vol.24,№4.-P.1196-1202.
- 8.Reidy M.A., Bovinier C. Circulating endothelial cells in endotoxin-treated rabbits.// *Circ. Shock.*-1997.-Vol 35.-P. 25-30.
9. Young J.S., Hearick J.P. Endothelial dependent and independent responses in the thoracic aorta during endotoxic shock.// *Arch. Surg.*-1995.- Vol. 100, №3.-P.1112-1113.
10. Leclerc M., Shuessler G. Prolonged blood vessel dysfunction after single endotoxic injection in rabbit.// *intensive Care Med.*-1997.-Vol 23.-P. 49-50.
11. Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J. Serum cytokine levels in human septic shock: Relation to multiple-system organ failure and mortality.// *Chest.*-2002.-Vol.103,№3.-P.565-575.
12. Piper R.D., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction syndrome: The relevance of persistent infection and inflammation. // *World J. Surg.*-1996.-Vol. 20, №6.-P.452-458.
13. Varani J, Ward P. Mechanisms of endothelial cell injury in acute inflammation.// *Shock.*-1998.- vol 2.-P. 311-319.
14. Ma X., Tsao P. Antibody to CD-18 exerts endothelial cell and cardioprotective mechanisms in myocardial ischemia and reperfusion.// *J. Clin. Invest.*-2001.-Vol. 88.-P. 1237-1243.
15. Sessler C., Windsor A. Circulating ICAM –1 is increased in septic shock.// *Am. J. Respir. Crit. Care.*-1999.-Vol. 151.-P. 1420-1427.

16. Mantovanni A, Bussolini F. Cytokine regulation of endothelial function: from molecular level to the bedside.// Immunol. Today.-1997.- Vol. 18.- P.231-240.
17. Brenner B.M., Troy J.L. Endothelium-dependent vascular responses.// J.Clin.Invest.-1999.- Vol. 84.- P. 1375-1378.
- 18.Scabo C. Alterations in nitric oxide production in various forms of circulatory shock.//New Horizons.- 1999.- Vol. 3. –P.2-32.
19. Kibourn R.G., Traber D.L. Nitric oxide and shock.// Disease a Month.-1997.-Vol. 43. P. 281-348.
20. Regel G., Grotz M., Weltner T. Pattern of organ failure following severe trauma.// World J. Surg.-1999.-Vol. 20, №3.-P.422-429.
21. Schlag G., Redl H. Mediators of injury and inflammation.// World J. Surg.-1996.-Vol.20,№5.-P.406-410.

Резюме

І.Р. Малиш, Л.В. Згржебловська. Цитокіновий профіль при розвитку циркуляторної недостатності у постраждалих з тяжкою політравмою.

Київ, Україна.

Ключові слова: політравма, циркуляторна недостатність, цитокіни.

Стаття присвячена вивченню цитокінового профілю при розвитку в постшоковому періоді циркуляторної недостатності в потерпілих з важкою політравмою. Доведено, що значна продукція прозапальних цитокінов на тлі СПОН веде до виражених порушень центральної і периферичної гемодинаміки. Циркуляторна недостатність у потерпілих з важкою політравмою в постшоковому періоді характеризується: зниженням рівня ЗПСО, низкою потужністю скоротності лівого шлуночку, збільшенням обсягу позаклітинної рідини і балансу позаклітинної рідини. Цитокіновий профіль плазми в потерпілих з розвитком циркуляторної недостатності характеризується персистенцією високих рівнів ФНП-альфа, Іл-1, Іл-6. Виявлені в потерпілих з циркуляторною недостатністю тісний негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ФНО в плазмі і

величиною ЗПСО, а також тісний позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ФНП-альфа в плазмі й обсягом позаклітинної рідини свідчать про те, що ФНП-альфа відповідальний за розвиток «синдрому капілярного витоку», що збільшує в ще більшій мері плин СПОН у тяжкотравмованих

Summary

I.R. Malysh, L.V. Zgrzheblovskaya. The cytokine profile during circulatory dysfunction in multiply-injured patients.

Kyiv, Ukraine.

Key words: multiply injury, circulatory dysfunction, cytokines.

The article is devoted to investigation of the cytokine profile during circulatory dysfunction in multiply-injured patients. It was found that an increased production of proinflammatory cytokines leads to profound derangements of central and peripheral hemodynamics. The circulatory dysfunction of multiply-injured patients in postshock period is characterized by a fall of system vascular resistance, decreased power of contractility of left ventricle, an increased volume of extracellular fluid and an increased balance of extracellular fluid. The cytokine profile of multiply-injured patients with circulatory dysfunction is characterized by persistently elevated levels of TNF- α , IL-1, IL-6 in sera. The existence of tightly negative correlation between the level of TNF- α in sera and level of system vascular resistance and tightly positive correlation between the level of TNF- α in sera and volume of extracellular fluid give evidence that TNF- α is responsible for development of "capillary leak syndrome" which profoundly aggravates the course of MOF.