

***Влияние раннего энтерального и парентерального питания в сочетании с
анальгоседацией на уровень спонтанной продукции цитокинов 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 уровней спонтанной продукции про и противовоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагальной системы у тяжелотравмированных. У пострадавших с тяжелой политравмой к 7-10 суткам посттравматического периода отмечается глобальное снижение спонтанной продукции ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6, интерферона-гамма. Применение анальгоседации у пострадавших с тяжелой политравмой предупреждает развитие иммуносупрессии на фоне сохраняющейся антигенной нагрузки, позволяет сохранить тонкие регуляторные взаимосвязи между спонтанной и индуцированной продукцией цитокинов, что выражается с одной стороны, в сохранении стабильно высоких уровней спонтанной продукции провоспалительных цитокинов, а с другой, в предупреждении возрастания уровней спонтанной продукции противовоспалительных факторов. Изолированное применение раннего энтерального и парентерального питания практически не позволяет предупредить снижение спонтанной продукции цитокинов и заблокировать активацию продукции цитокинов альтернативными источниками. Использование сочетанного применения анальгоседации и раннего энтерального и парентерального питания предупреждает развитие иммуносупрессии на фоне сохраняющейся антигенной

нагрузки, позволяет сохранить тонкие регуляторные взаимосвязи между спонтанной и индуцированной продукцией цитокинов, что выражается с одной стороны, в сохранении стабильно высоких уровней спонтанной продукции провоспалительных цитокинов, а с другой, в предупреждении возрастания уровней спонтанной продукции противовоспалительных факторов.

Ключевые слова: политравма, про и противовоспалительные цитокины, анальгоседация, раннее энтеральное и парентеральное питание

Введение.

Сегодня одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем является тяжелая политравма, уровень которой постоянно возрастает во всех экономически развитых странах. Летальность при тяжелой травме в Украине составляет 21,3% и ежегодно увеличивается[1]. Одним из тяжелейших осложнений, которое развивается в постшоковом периоде у тяжелотравмированных, является синдром полиорганной недостаточности[2]. Несмотря на постоянное усовершенствование стратегий инфузионно-трансфузионной терапии, искусственной вентиляции легких, применение мощных антибактериальных препаратов, летальность при развитии синдрома полиорганной недостаточности остается очень высокой и составляет 30-100%[3]. В последнее десятилетие стало известно, что одним из ведущих механизмов развития синдрома полиорганной недостаточности являются нарушения в иммунном ответе, обусловленные значительными изменениями в цитокиновом статусе[4]. Как показали экспериментальные исследования, одним из характерных признаков тяжелой травмы является избыточная продукция цитокинов иммунными клетками[5]. Наряду с этим, повреждение большого массива мягких тканей ведет к выделению продуктов расщепления комплемента, продуктов деградации фибрина, субстанции Р. Все

вышеперечисленные медиаторы активируют макрофаги и усиливают секрецию ими цитокинов в ответ на появление эндотоксина[6]. Эндотоксин вызывает массивную секрецию макрофагами и моноцитами ФНО-альфа, Ил-1, простагландина E2, Ил-6, Ил-8, трансформирующего фактора роста-бета[7]. Главную роль в массивной секреции цитокинов играет не столько уровень эндотоксемии, сколько состояние преактивации макрофагов, вызванное медиаторами травмы[7]. Более того, в последующем в организме активируются альтернативные пути цитокиновой секреции, т.е. цитокины продуцируются клетками, традиционно не участвующими в иммунном ответе(эндотелиоцитами, эпителиоцитами, фибробластами)[8]. Цитокины, секретлируемые альтернативными источниками не поддаются контролю ни противовоспалительными медиаторами, ни растворимыми рецепторами, поскольку имеют совершенно иную биохимическую конфигурацию наряду с высокой функциональной активностью[9]. Поэтому, у пострадавших отмечаются значительные уровни в плазме провоспалительных цитокинов ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6 на фоне относительно невысокой продукции данных медиаторов макрофагами и моноцитами[10]. В ранние сроки посттравматического периода, высокая продукция ФНО-альфа и Ил-6, сочетающаяся с угнетением синтеза Ил-2, Ил-1, Ил-4, гамма-интерферона и значительно повышенной секрецией противовоспалительных медиаторов (Ил-10, простагландина E2, TGF- β), свидетельствует о нарушении механизмов цитокиновой регуляции и баланса между про и противовоспалительными цитокинами[11]. Нарушения в балансе между про и противовоспалительными цитокинами ведут к неадекватной активации неспецифического иммунного ответа[12], угнетению специфического, утрате контроля над апоптозом иммуноцитов, активации альтернативных путей продукции цитокинов[13].

На наш взгляд, учитывая тот факт, что проведение анальгоседации, а также анальгоседации в сочетании с тотальным энтеральным и парентеральным питанием позволяет скорректировать уровень цитокинов в плазме,

целесообразно изучить влияние двух вышеперечисленных стратегий и на уровень спонтанной продукции цитокинов иммунными клетками.

Материалы и методы

Обследовано 270 пострадавших в возрасте от 15 до 59 лет с сочетанными и множественными травмами. Тяжесть состояния этих пострадавших была оценена по шкале APACHE-2 и составила $29 \pm 3,5$ баллов при поступлении, тяжесть травмы по шкале ISS составляла $34 \pm 3,1$ балл.

В зависимости от применяемых методик интенсивной терапии травмированные были разделены на 4 группы. В первой группе анальгезия в течение первых 72 часов посттравматического периода обеспечивалась путем внутримышечного введения омнопона в дозе 0,3 мг/кг каждые 5 часов, при проведении продленной ИВЛ седация и адаптация с респиратором проводилась путем болюсного внутривенного введения тиопентала-натрия в дозе 1-2 мг/кг каждые 2 часа, а при его неэффективности, путем болюсного введения ардуана в дозе 0,05 мг/кг. У травмированных первой группы в постшоковом периоде, начиная с вторых суток применяли стимуляторы перистальтики (церукал 0,7мг/кг/сут, прозерин 2мкг/кг/сут, убретид 1,4 мкг/кг/сут), проведение энтерального питания при этом стало возможным только с 4-5 суток посттравматического периода. У пострадавших второй группы, в которую вошли 70 человек, с целью проведения анальгезии, седации, адаптации с респиратором в первые 72 часа посттравматического периода мы применили методику анальгоседации. У пострадавших третьей группы, в посттравматическом периоде анальгезия в течение первых 72 часов посттравматического периода обеспечивалась путем болюсного внутримышечного введения омнопона в дозе 0,3 мг/кг каждые 5 часов, при проведении продленной ИВЛ седация и адаптация с респиратором проводилась путем болюсного внутривенного введения тиопентала-натрия в дозе 1-2 мг/кг каждые 2 часа, а при его неэффективности, путем болюсного введения ардуана в дозе 0,05 мг/кг, интенсивная терапия у травмированных данной группы была дополнена проведением раннего парентерального и энтерального питания.

Проведение раннего парентерального питания начиналось со вторых суток посттравматического периода и включало: введение препаратов, содержащих многоатомные спирты, а именно: сорбилакт в дозе 4мл/кг/сут и реосорбилакт в дозе 5 мл/кг/сут а также аминокислотных смесей, содержащих разветвленные аминокислоты и аминокислоты - иммуномодуляторы (глутамин и аргинин) в дозе 1,5 г/кг/сут. Парентеральное питание по данной схеме мы проводили в течение вторых-пятых суток посттравматического периода. У пострадавших четвертой группы (70 человек), как и во второй группе в посттравматическом периоде проводилась анальгоседация и был применен вышеописанный алгоритм раннего парентерального и энтерального питания.

Для определения уровня цитокинов использовались коммерческие наборы Diaclone. Супернатанты полученные вышеуказанной методикой, использовались для тестирования в соответствии с рекомендациями изготовителя 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 показали наши исследования, представленные на таблице 1, у пострадавших 1-ой, 2-ой, 3-ей, 4-ой групп уже в 1-3 сутки посттравматического периода выявлены некоторые различия. Так, у травмированных второй группы, где проводилась анальгоседация, уровень спонтанной продукции Ил-6, Ил-8, интерферона-гамма был ниже, чем в первой группе, в то время, как уровни спонтанной продукции Ил-10, Ил-4, растворимых рецепторов к Ил-1 и Ил-6 были выше. Эти данные свидетельствуют о том, что проведение анальгоседации, в некоторой мере способствует сохранению баланса между про и противовоспалительными цитокинами на ранних стадиях травматической болезни. К 4-7 суткам у пострадавших первой группы отмечалось снижение спонтанной продукции Ил-1, Ил-6, интерферона-гамма, в то время как во второй группе спонтанная продукция данных цитокинов возрастала. К 7-10

суткам наблюдения у пострадавших первой группы отмечалось глобальное снижение уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов. В то же время, во второй группе уровень спонтанной продукции как про- так и противовоспалительных цитокинов оставался стабильно высоким. Так, на третьем этапе исследования во второй группе уровень спонтанной продукции ФНО-альфа был в 1,65 раз; Ил-1 – в 2,24 раза выше, чем в первой группе. Наряду с этим, у травмированных второй группы уровень спонтанной продукции растворимых рецепторов к Ил-1 был на 10,5%; растворимых рецепторов к Ил-6 – на 28,3% ниже, чем в первой группе.

Таким образом, проведение анальгоседации у пострадавших предупреждает развитие иммуносупрессии на фоне сохраняющейся антигенной нагрузки, позволяет сохранить тонкие регуляторные взаимосвязи между спонтанной и индуцированной продукцией цитокинов, что выражается с одной стороны, в сохранении стабильно высоких уровней спонтанной продукции провоспалительных цитокинов, а с другой, в предупреждении возрастания уровней спонтанной продукции противовоспалительных факторов.

На 1-3 сутки посттравматического периода у пострадавших третьей группы, где проводилось раннее энтеральное и парентеральное питание, выявлен весьма высокий уровень спонтанной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов. В сравнении с данными первой группы, у травмированных третьей группы на первом этапе исследования уровень спонтанной продукции Ил-4 был на 20,3% ниже. В сравнении с пострадавшими второй группы, в третьей группе на первом этапе исследования уровень спонтанной продукции Ил-6 был на 16,1%; Ил-8- на 35,04% выше, а уровень спонтанной продукции Ил-10 на 13,4%; Ил-4- на 33,3% ниже. На 4-6 сутки наблюдения у пострадавших третьей группы выявлено возрастание уровней спонтанной продукции Ил-8- на 14,5%; Ил-10- на 10,6%; растворимых рецепторов к Ил-6- на 11,5%; в то же время отмечено некоторое снижение уровней спонтанной продукции ФНО-альфа, Ил-6, интерферона-гамма в сравнении с первым этапом исследования. В сравнении с данными первой

группы, в третьей на втором этапе исследования уровни спонтанной продукции как про так и противовоспалительных цитокинов достоверно не различались. В сравнении с данными второй группы, у травмированных третьей группы на втором этапе исследования уровень спонтанной продукции Ил-4 был на 40,7% ниже, в то же время, уровень спонтанной продукции Ил-8- на 31,25% выше. На 8-10 сутки наблюдения у пострадавших третьей группы отмечается глобальное снижение спонтанной продукции основных провоспалительных цитокинов: так, отмечено снижение уровня спонтанной продукции ФНО-альфа на 51,1%; Ил-1- на 78,4%; Ил-6- на 34%; Ил-10-на 41,5% в сравнении с предыдущим этапом исследования. В сравнении с данными первой группы, у травмированных третьей группы на третьем этапе исследования уровень спонтанной продукции Ил-1 был на 11,0% выше, растворимых рецепторов к Ил-1- на 13,71% ниже. В сравнении с данными второй группы, у травмированных третьей группы на третьем этапе исследования уровень спонтанной продукции ФНО-альфа был на 71,5%; Ил-1- на 98,86%; Ил-6- на 25%; Ил-10- на 45,28% ниже, в то время как уровень спонтанной продукции Ил-8 был на 43,6%; растворимых рецепторов к Ил-6- на 24,6% выше.

Таким образом, проведение раннего энтерального и парентерального питания у пострадавших с тяжелой политравмой практически не позволяет предупредить снижение спонтанной продукции цитокинов и заблокировать активацию продукции цитокинов альтернативными источниками.

Как следует из таблицы 1., уже на 1-3 сутки посттравматического периода у пострадавших четвертой группы, где проводилось сочетанное применение анальгоседации и раннего энтерального и парентерального питания, уровень спонтанной продукции Ил-8 был ниже, чем у травмированных первой группы на 25,2%, а Ил-4- на 21,5% выше, чем у травмированных первой группы. В сравнении с данными третьей группы, у травмированных четвертой группы на первом этапе исследования уровень спонтанной продукции Ил-8 был на 19,64%, а уровень спонтанной продукции Ил-10- на 14,3%; Ил-4- на 46,29%; растворимых рецепторов к Ил-1 –на 26,6% выше. Эти данные свидетельствуют

о том, что проведение анальгоседации в сочетании с ранним энтеральным и парентеральным энергообеспечением в некоторой мере способствует ограничению спонтанной продукции Ил-8, одного из основных медиаторов развития респираторного дистресс-синдрома на ранних стадиях травматической болезни. К 4-7 суткам у пострадавших первой и третьей групп отмечалось снижение спонтанной продукции Ил-1, Ил-6, интерферона-гамма, в то время как у травмированных второй и четвертой групп отмечались стабильно высокие уровни спонтанной продукции данных цитокинов. Так, у травмированных четвертой группы на втором этапе исследования уровень спонтанной продукции Ил-1 был на 15,6%; Ил-10 на 27,27% выше, чем у пострадавших первой группы. В сравнении с пострадавшими третьей группы, у травмированных четвертой группы на втором этапе исследования уровень спонтанной продукции Ил-10 был на 12%; Ил-4- на 30,5%; растворимых рецепторов к Ил-1-на 16,35% выше, в то же время, уровень спонтанной продукции Ил-8 был на 39,5% ниже.

К 7-10 суткам у пострадавших первой и третьей групп отмечалось глобальное снижение уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов, в то время как у травмированных четвертой группы данные показатели были стабильно высокими. Так, уровень спонтанной продукции ФНО-альфа был в 1,76 раз; Ил-1- в 2,13 раза; Ил-10-в 1,61 раз выше; а спонтанная продукция растворимых рецепторов к Ил-6 в 1,32 раз ниже, чем у пострадавших первой группы. Наряду с этим, у пострадавших четвертой группы в сравнении с данными второй группы, уровень спонтанной продукции Ил-10 был на 37,7% выше. В сравнении с пострадавшими третьей группы, у травмированных четвертой группы на третьем этапе исследования уровень спонтанной продукции ФНО-альфа был на 82,9%; Ил-1- на 90,26%; Ил-6- на 29%; Ил-10- на 67,9%; Ил-4- на 32,6% выше, в то же время, уровень спонтанной продукции Ил-8 был на 43,08% ниже.

Таким образом, проведение анальгоседации у пострадавших предупреждает угнетение цитокинпродуцирующей функции иммунцитов на

фоне сохраняющейся антигенной стимуляции; проведение раннего энтерального и парентерального питания у пострадавших с тяжелой политравмой практически не позволяет предупредить снижение спонтанной продукции цитокинов и блокировать активацию продукции цитокинов альтернативными источниками; проведение анальгоседации в сочетании с ранним энтеральным и парентеральным питанием у пострадавших предупреждает развитие иммуносупрессии на фоне сохраняющейся антигенной нагрузки, позволяет сохранить тонкие регуляторные взаимосвязи между спонтанной и индуцированной продукцией цитокинов, что выражается с одной стороны, в сохранении стабильно высоких уровней спонтанной продукции провоспалительных цитокинов, а с другой, в предупреждении возрастания уровней спонтанной продукции противовоспалительных факторов.

Выводы

1. У пострадавших с тяжелой политравмой к 7-10 суткам посттравматического периода отмечается глобальное снижение спонтанной продукции ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6, интерферона-гамма.
2. Применение анальгоседации у пострадавших с тяжелой политравмой предупреждает развитие иммуносупрессии на фоне сохраняющейся антигенной нагрузки, что выражается с одной стороны, в сохранении стабильно высоких уровней спонтанной продукции провоспалительных цитокинов, а с другой, в предупреждении возрастания уровней спонтанной продукции противовоспалительных факторов.
3. Изолированное применение раннего энтерального и парентерального питания практически не позволяет предупредить снижение спонтанной продукции цитокинов.
4. Использование сочетанного применения анальгоседации и раннего энтерального и парентерального питания

предупреждает развитие иммуносупрессии на фоне сохраняющейся антигенной нагрузки, что выражается с одной стороны, в сохранении стабильно высоких уровней спонтанной продукции провоспалительных цитокинов, а с другой, в предупреждении возрастания уровней спонтанной продукции противовоспалительных факторов.

Список использованной литературы

1. Шалимов А.А., Гайко Г.В., Рощин Г.Г., Трещинский А.И. Концептуальные аспекты оказания неотложной помощи пострадавшим с травмой // Клиническая хирургия.- 2002.- №7-8.- С.44-45.
2. Ackerman M.H. The systemic inflammatory response, sepsis, and multiple organ dysfunction: New definitions for an old problem. // Crit. Care Nurs. Clin. North Am.- 1994.-Vol 6, №7.-P.243-250.
3. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. Prognosis in acute organ-system failure. //Ann. Surg.- 1995.-Vol. 202, № 3.- P.685-693.
4. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome.// Crit. Care Med.- 1995.-Vol. 23, №3.-P.1638-1652.
5. Ertel W., Friedl H.P., Trentz O. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. // Crit. Care Med.-1999.-Vol.23,№3.-P.474-480.
6. Regel G., Grotz M., Weltner T. Pattern of organ failure following severe trauma.// World J. Surg.-1999.-Vol. 20, №3.-P.422-429.
7. Tran D.D., Cuesta M.A., van Leeuwen P.A.M. Risk factors for multiple organ system failure and death in critically injured patients.// Surg.-1997.-Vol. 114, №3.- P.21-30.
8. Roumen R.M.H., Redl H., Schlag G. Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. // Crit.CareMed.-1999.-Vol.23,№4.-P.474-480.
9. Faist E., Mewes A., Strasser T. Alteration of monocyte function following major injury. //Arch.Surg.-2002.-Vol.123,№4.-P.287-292.
10. Svodoba P., Kantorova I., Ochmann J. Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients.// J. Trauma.- 1994.-Vol. 36,№7.-P.336-340.
11. Ayala A., Wang P., Chaudry I.H. Insights into the mechanism by which interferon-gamma improves macrophage function following hemorrhage and resuscitation.//J.Surg.Res.-2003.-Vol.54,№4.-P.322-327.
12. Ertel W., Keel M., Bonaccio M. Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome.// J. Trauma.-1995.-Vol.39,№5.-P.879-887.

13. 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

Резюме

І.Р.Малиш, Л.В.Згржебловська. Вплив раннього ентерального та парентерального харчування у поєднанні з анальгоседацією на рівень спонтанної продукції цитокінів у постраждалих з політравмою

Київ, Україна

Ключові слова: політравма, про та антизапальні цитокіни, анальгоседація, раннє ентеральне та парентеральне харчування

Стаття присвячена вивченню рівней спонтанної продукції про та антизапальних цитокінів у тяжкотравмованих. У постраждалих з тяжкою політравмою вже у на 7-10 добу посттравматичного періоду відмічається глобальне зниження рівню спонтанної продукції прозапальних цитокінів клітинами моноцитарно-макрофагальної системи. Застосування аналгоседації у постраждалих з тяжкою політравмою дозволяє попередити розвиток у тяжкотравмованих імуносупресії, з одного боку, шляхом збереження достатньо високих рівней спонтанної продукції прозапальних цитокінів, а з іншого шляхом обмеження зростання спонтанної продукції протизапальних цитокінів. Ізольоване застосування раннього ентерального та парентерального харчування не дозволяє попередити зниження спонтанної продукції прозапальних цитокінів. Використання поєднаного застосування аналгоседації та раннього ентерального та парентерального харчування є ефективним методом інтенсивної терапії, який дозволяє у значній мірі зберігти спонтанну продукцію прозапальних цитокінів та попередити зростання спонтанної продукції протизапальних цитокінів.

Summary

I.R.Malysh, L.V.Zgrzheblovskaya. The influence of analgosedation and early enteral and parenteral feeding on the spontaneous cytokines production in multiply injured patients

Kyiv, Ukraine.

Key words; multiply injury, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, analgosedation, early enteral and parenteral feeding

The article is devoted to investigation of spontaneous cytokines production of multiply injured patients. It was established that the spontaneous production of proinflammatory cytokines is significantly decreased on the 7-10 day of posttrauma period. It was established that analgosedation preserves the spontaneous production of proinflammatory cytokines and prevents the development of immunosuppression. The isolated enteral and parenteral feeding has no influence on the spontaneous production of proinflammatory cytokines. The combined application of analgosedation and early enteral and parenteral feeding is an effective method of intensive care that significantly preserves the spontaneous production of proinflammatory cytokines and prevents the development of immunosuppression.