

***Влияние раннего энтерального и парентерального питания в сочетании с анальгоседацией на цитокиновый статус 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 про и противовоспалительных цитокинов в плазме у тяжелотравмированных. У пострадавших с тяжелой политравмой в раннем посттравматическом периоде отмечаются высокие уровни про и противовоспалительных цитокинов в плазме, что свидетельствует о персистенции воспалительной реакции. Применение анальгоседации у пострадавших с тяжелой политравмой снижает уровни как про так и противовоспалительных цитокинов в плазме уже на 7-е сутки посттравматического периода. Изолированное применение раннего энтерального и парентерального питания не оказывает выраженного влияния на уровни про и противовоспалительных цитокинов в плазме. Использование сочетанного применения анальгоседации и раннего энтерального и парентерального питания является эффективным методом интенсивной терапии, позволяющим в значимой степени ограничить выраженность системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжелой политравмой путем значимого снижения уровней как про так и противовоспалительных цитокинов в плазме к 4 суткам посттравматического периода.

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

-----

## ***Введение.***

Проведение адекватного энергообеспечения у тяжелотравмированных остается одной из важнейших проблем раннего посттравматического периода. Ее сложность связана не столько с дефицитом энергетических и пластических веществ, сколько с закономерным развитием в посттравматическом периоде реакций “централизации кровообращения” и “централизации метаболизма”[1]. Медиаторами, ответственными за развитие данных реакций являются провоспалительные цитокины[2].

Уже через 15 минут после тяжелой травмы в крови у пострадавших отмечается значимо повышенные концентрации фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа)[3]. Непосредственными факторами активации синтеза и высвобождения данного цитокина в кровотоке являются ишемия и сопряженная с ней гипоксия тканей[4]. Именно ФНО-альфа ответственен за системное повышение в крови концентраций АКТГ, дофамина, адреналина, норадреналина, кортизола, кортикостерона, т.е. гормонов, которые запускают и формируют так называемую «централизацию» кровообращения, когда сохраняется достаточная перфузия головного мозга и миокарда наряду с развитием вазоконстрикции в системе мезентериального кровообращения[5],[6]. Именно длительность и выраженность недостаточности кровообращения в системе мезентериального кровотока определяют тяжесть повреждения энтероцитов в постшоковом периоде[7]. Показано, что снижение интестинального кровотока более чем на 50% неминуемо ведет к развитию интестинальной недостаточности, что в значимой степени ограничивает проведение у пострадавших раннего энтерального питания[8]. На первый взгляд, целесообразным и обоснованным решением данной проблемы было бы проведение тотального парентерального питания, если не возможно использование энтерального пути введения энергетических и пластических веществ[9].

Однако, следует принимать во внимание, что не ограничиваясь рамками формирования «централизации» кровообращения, ФНО-альфа

участвует в формировании таких кардинальных явлений, как «централизация» метаболизма. Данные цитокины индуцируют гликогенолиз, глюконеогенез, усиливают трансмембранный транспорт глюкозы, потенцируют выход лактата в системную циркуляцию, блокируют способность печени утилизировать глюкозу, угнетают синтез инсулина, стимулируют выделение контринсулярных гормонов, что в конечном итоге проявляется развитием резистентности к инсулину и тяжелой гипергликемии[10]. Под воздействием ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6 аминокислоты используются для синтеза глюкозы *de novo*, с мобилизованных аминокислот синтезируются острофазовые протеины, необходимые для связывания ядерного материала некротических тканей, фагоцитарных реакций, реакций связывания комплемента[11]. Протеолиз мышц также направлен на образование глутамина –необходимого энергетического субстрата для энтероцитов и лимфоцитов. Следствие данных явлений является избыточное использование эндогенных аминокислот и большие потери азота организмом[12]. Измененный цитокинами гормональный фон в организме тяжелотравмированного не позволяет адекватно использовать и утилизировать парентерально введенные энергетические и пластические субстраты[13].

Так, включение в метаболизм парентерально введенных растворов глюкозы невозможно вследствие развития инсулинорезистентности, использование экзогенно введенных жиров ограничено вследствие нарушения их окисления в печени, а введение растворов аминокислот в дозе свыше 1,5 г/кг белка в сутки неизменно сопровождается гиперазотемией и гиперосмолярностью[13]. Как показали экспериментальные исследования, проведение тотального парентерального питания мышам, с увеличенным уровнем в крови ФНО-альфа привело к усугублению развития у них СПОН[398]. У мышей прогрессировала гипергликемия, азотемия, печеночная недостаточность[14]. Таким образом, проведение питания у тяжелотравмированных не является просто введением энергетических и

пластических веществ согласно метаболическим потребностям[15]. Более того, использование даже самых современных режимов питания у критических пациентов не привело к ограничению развития у них гиперметаболизма и катаболизма. По мнению большинства нутрициологов, именно коррекция гормонального статуса пострадавших (введение гормона роста, инсулино-подобного гормона роста) позволяет несколько ограничить проявления гиперметаболизма[16]. На наш взгляд, учитывая тот факт, что проведение анальгоседации у пострадавших позволяет достоверно снизить уровень проксимальных провоспалительных цитокинов в крови, а следовательно и ограничить их эффекты «централизации метаболизма», наиболее целесообразно было бы использовать сочетанное проведение анальгоседации и раннего парентерального и энтерального питания.

### ***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 четвертой группы уровень провоспалительных цитокинов, а именно, ФНО-альфа, Ил-1, Ил-6, Ил-8 был несколько ниже, а уровень противовоспалительных цитокинов: Ил-10, Ил-4, растворимых рецепторов к Ил-6 выше, чем у пострадавших первой и третьей групп. К 4-7 суткам у пострадавших четвертой группы отмечается достоверное снижение уровней как про так и противовоспалительных цитокинов. Так, у пострадавших четвертой группы на втором этапе исследования уровень ФНО-альфа снизился на 16,4%; Ил-1 на 29,6%; Ил-6 на 14,7%; Ил-4 на 23,06% в сравнении с первым этапом. На данном этапе исследования, в четвертой группе уровни про и противовоспалительных цитокинов были ниже, чем в первой, второй, третьей группах. Так, у пострадавших четвертой группы на втором этапе исследования уровень ФНО-альфа был ниже, чем у травмированных первой группы на 27,9%; Ил-6- на 18,18%. В сравнении с третьей группой, у травмированных четвертой группы на втором этапе исследования уровень ФНО-альфа был на 21,1%; Ил-1-на 31,1%; Ил-6 на 12,7% ниже. Аналогичные результаты получены и на третьем этапе исследований. Так, в четвертой группе уровень ФНО-альфа снизился на 29,6%, Ил-1- на 37,03%; Ил-6 на 27,2%; Ил-4 на 32,1%; Ил-10 на 22,03% в сравнении с первым этапом исследования.

Наряду с этим, у пострадавших третьей группы на третьем этапе исследования уровень ФНО-альфа был ниже, чем в первой группе на 40,8%; Ил-6- на 26,01%; Ил-4- на 39,4%. В сравнении с данными третьей группы, у травмированных четвертой группы на третьем этапе исследования уровень ФНО-альфа был на 30,8%; Ил-1 –на 37,0%; Ил-6- на 25%; Ил-8- на 28,07%; Ил-4- на 23,2%; растворимых рецепторов к Ил-1 на 36,1% ниже. Таким образом, проведение анальгоседации в сочетании с ранним энтерального и

парентеральным питанием предупреждает персистенцию в плазме высоких уровней про и противовоспалительных цитокинов.

### ***Выводы***

1. У пострадавших с тяжелой политравмой в раннем посттравматическом периоде отмечаются высокие уровни про и анти воспалительных цитокинов в плазме, что свидетельствует о персистенции воспалительной реакции.
2. Применение анальгоседации у пострадавших с тяжелой политравмой снижает уровни как про так и противовоспалительных цитокинов в плазме уже на 7-е сутки посттравматического периода.
3. Изолированное применение раннего энтерального и парентерального питания не оказывает выраженного влияния на уровни про и противовоспалительных цитокинов в плазме.
4. Использование сочетанного применения анальгоседации и раннего энтерального и парентерального питания является эффективным методом интенсивной терапии, позволяющим в значимой степени ограничить выраженность системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжелой политравмой путем значимого снижения уровней как про так и противовоспалительных цитокинов в плазме к 4 суткам посттравматического периода.

### ***Список использованной литературы***

1. Secor H.V. The inflammatory/immune response in critical illness.// Crit. Care Nurse Clin. North. Am. 1994.-Vol. 6, №1.-P.309-319.
2. 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.
3. Majetschak M., Flach R., Heukamp T. Regulation of whole blood tumor necrosis factor production upon endotoxin stimulation after severe blunt trauma. //J.Trauma.-1997.-Vol.14, №2.-P.112-116.

4. Van der Poll T., Lowry S.F. Tumor necrosis factor in sepsis: Mediator of multiple organ failure or essential part of host defense?// Shock.- 1995.-Vol. 3, №6.-P.1-12.
5. 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.
6. Borrelli E., Roux-Lombard P., Grau G.E. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk.// Crit. Care Med.-1996.-Vol. 24, №3.-P.392-397.
7. Braga M., Gianotti L., Cestari A. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. // Arch. Surg.- 1996.- Vol. 131, №7.- P.1257–1264.
8. Chiarelli A., Enzi G., Casadei A. Very early nutrition supplementation in burned patients. // Am. J. Clin. Nutr. 1999.-Vol. 51, №4.- P. 1035–1039.
9. Mochizuki H., Trocki O., Dominioni L. Reduction of postburn hypermetabolism by early enteral feeding. // Curr. Surg. 1995.-Vol. 42, №2.- P.121–125.
10. Kudsk K.A., Stone J.M., Sheldon F.G. The role of cytokines in intermediary metabolism.// World J. Surg.-1997.-Vol.7., №1.-P.121-123.
11. Shwarz J.H., Bistrian B.R. nutrition in trauma and burns.// Surg. Clin. North Am.-1998.-Vol 62, №2.-P.183-188.
12. Johnston I.D.A. The endocrine response to trauma.// Ann. Surg.-1998.-Vol. 150, №5.-P.600-612.
13. Bartlett R.H., Decheri R.E., Mault I.R. Measurement of metabolism in multiple organ failure.// Surgery.-1999.-Vol.4., №1.-P.771-775.
14. Gann D.S., Lilly M.P. The neuroendocrine response to multiple trauma.// World J. Surg.-1997.-Vol.7., №1.-P.101-118.
15. De Maria M.G., Lilly M.P., Gann D.S. Potential hormonal response in a model of traumatic injury.// J. Surg. Res.-1997.-Vol.43, №3.-P.45-51.
16. Bitterman H., Kinarty A., Lazarovich H. Acute release of cytokines in proportional to tissue injury induced by surgical trauma.// J. Clin. Immunol.-2001.-Vol. 11, №1.-P.184-192



## ***Резюме***

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

***Київ, Україна***

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

Стаття присвячена вивченню рівней про та антизапальних цитокінів у плазмі тяжкотравмованих. У постраждалих з тяжкою політравмою вже у ранньому посттравматичному періоді відмічаються високі рівні про та антизапальних цитокінів, що свідчить про персистування запальної реакції. Застосування анальгоседації у постраждалих з тяжкою політравмою знижує рівні як про так і антизапальних цитокінів у плазмі вже на 7 добу посттравматичного періоду. Ізольоване застосування раннього ентерального та парентерального харчування не впливає значно на рівні цитокінів у плазмі. Використання поєданного застосування анальгоседації та раннього ентерального та парентерального харчування є ефективним методом інтенсивної терапії, який дозволяє у значній мірі обмежити виразність системної запальної реакції шляхом значного зниження рівней як про так і антизапальних цитокінів у плазмі вже на 4 добу посттравматичного періоду

---

## ***Summary***

***I.R.Malysh, L.V.Zgrzheblovskaya. The influence of analgosedation and early enteral and parenteral feeding on the cytokines level in plasma 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 cytokine levels in plasma of multiply injured patients. It was established that cytokine milieu of multiply-injured patients is characterized by increased levels of pro and antiinflammatory

cytokines in plasma. It was established that analgosedation provides a decrement of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in plasma. The isolated enteral and parenteral feeding has no influence on cytokine levels in plasma of multiply injured patients. The combined application of analgosedation and early enteral and parenteral feeding is an effective method of intensive care that limits SIRS and decreases levels of pro and antiinflammatory cytokines in plasma.