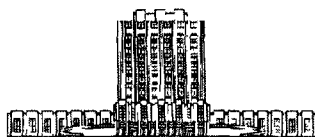


РУКОВОДСТВО
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ШОК

теория, клиника, организация противошоковой помощи

Под общей редакцией
доктора медицинских наук профессора Г. С. Мазуркевича
и доктора медицинских наук профессора С. Ф. Багненко



НИИ скорой помощи имени И. И. Джанелидзе



ПОЛИТЕХНИКА
ИЗДАТЕЛЬСТВО
Санкт-Петербург 2004

УДК 617.001-36-092-07-08

ББК 53.5

Ш78

Рецензенты: член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ
Н. А. Беляков, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ
И. А. Ерохин

Ш78 Шок: Теория, клиника, организация противошоковой помощи/Под общ. ред. Г. С. Мазуркевича, С. Ф. Багненко. — СПб.: Политехника, 2004. — 539 с.: ил.

ISBN 5-7325-0804-X

Ведущая роль специалистов нашей страны в разработке ряда теоретических и прикладных вопросов шока сделала реальным выпуск первого отечественного руководства по этой проблеме: издания энциклопедического типа с изложением основополагающих представлений, доказанных и утвердившихся положений проблемы шока и ряда смежных проблем.

Авторский коллектив — это ведущие исследователи проблемы шока в нашей стране, глубоко и на современном уровне осветившие теоретические, клинические и организационные аспекты проблемы. Большинство авторов — сотрудники НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе — одного из ведущих учреждений России по проблеме шока.

Книга не имеет аналогов в отечественной литературе и будет полезна для специалистов широкого профиля и прежде всего анестезиологам, реаниматологам, врачам скорой и неотложной помощи, а также научным сотрудникам, занимающимся изучением различных экстраемальных состояний.

УДК 617.001-36-092-07-08

ББК 53.5

ISBN 5-7325-0804-X



9785732508048

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**ШОК: ТЕОРИЯ, КЛИНИКА,
ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОШОКОВОЙ ПОМОЩИ**

Заведующая редакцией *Е. В. Шарова*. Редактор *С. Э. Зайцева*. Переплет художника *М. Л. Черненко*. Технический редактор *Т. М. Жилич*.

Корректоры *З. С. Романова, Е. П. Смирнова*. Оператор *Н. А. Черепкова*

Сдано в набор 15.01.04. Подписано в печать 07.05.04. Формат 60×90¹/₁₆. Бумага офсетная. Гарнитура SchoolBook. Печать офсетная. Усл. печ л 34,0. Уч.-изд. л. 33,1. Тираж 2000 экз. Заказ № 1653.

ОАО «Издательство «Политехника». 191023, Санкт-Петербург, Инженерная ул, 6.

ГУП РК «Республиканская типография им. П. Ф. Анохина».
185005, г. Петрозаводск, ул. «Правды», 4.

© СПБГНИИ скорой помощи
имени И. И. Джанелидзе, 2004

© Издательство «Политехника»,
2004

ISBN 5-7325-0804-X

Проблема шока является традиционной для различных разделов отечественной медицины, прежде всего хирургии, патологической физиологии и реаниматологии, представители которой внесли весомый вклад в ее теорию и практику, несмотря на взаимоисключающие концепции в области патогенеза и лечения.

В последние десятилетия эта проблема вышла за рамки медицины и стала социальной (возрастание травматизма). Если в 1809 г. в США был зарегистрирован один смертельный случай при дорожных происшествиях, то в 1972 г. в этой стране лишь от автомобильных аварий пострадало свыше 4 млн человек. В России в 1987 г. в результате травм погибли 220 тыс. и получили увечья 1,2 млн человек (Горлов А. А., Яковенко Л. М., 1989). В настоящее время наиболее частой причиной травм (54–70 %) являются дорожно-транспортные происшествия (Гуманенко Е. К. и др., 1992, 1996).

Однако актуальность проблемы не исчерпывается важностью лишь ее медицинских и социальных аспектов. Изучение деятельности функциональных систем при шокогенных воздействиях (механическая и термическая травма, потеря крови, токсемия и др.) дает важную информацию о закономерностях реакций организма в экстремальных условиях, границах их адаптивности, пределах устойчивости живых систем к повреждающим факторам среды, динамике нарушения и восстановления функций. Получаемые при этом данные вносят существенный вклад в общую и частную патологию, поскольку при шоке можно определить максимально возможный диапазон отклонений различных функций и выявить ряд «аварийных» механизмов адаптации, включающихся лишь в крайних, пограничных со смертью условиях. Другими словами, шок — удобная модель для изучения закономерностей формирования различных реакций срочной адаптации, полома и восстановления функций жизнеобеспечения, т. е. решения вопросов, имеющих общепатологическое значение. Этим объясняется и непреходящий интерес к шоку исследователей, не являющихся «узкими» специалистами в этой области, а изучающих проблему с позиций оценки потенциальных возможностей различных функциональных систем и закономерностей их работы в экстремальных условиях (Богомолец А. А., Кеннон У., Гайтон А. А., Фолков В., Цвайфак Б. и др.).

В настоящее время назрела необходимость анализа имеющегося материала прежде всего для критического осмысления истинных результатов уже достигнутого и выработки на этой основе стратегии дальнейших исследований. Это становится особенно важным в связи с бурным ростом информации в рамках традиционных направлений, с одной стороны, и выявлением новых, неизвестных ранее аспектов проблемы — с другой. Необходим не-

предвзятый критический анализ имеющегося материала с целью создания если не унитарной теории шока, то некоей концепции, из которой вытекали бы принципы лечения пострадавших с шоком и пути дальнейшей разработки проблемы. Без подобного теоретического обобщения накопление фактов в области частной патологии теряет смысл.

Основная задача авторов — изложение принципиальных положений патогенеза шока и противошоковой терапии; определение некоторых перспективных направлений исследований, разработка которых может внести значимый вклад в теорию и практику проблемы. Одной из задач издания была попытка «раскрепощения» существующих у многих исследователей узких (односторонних) взглядов на шок, предусматривающая уход от тенденциозных, исторически сложившихся в нашей стране представлений о генезе шока, равно как и ряда других экстремальных состояний.

Настоящее издание не является сборником абсолютных истин и не предполагает пассивного «подчинения читателя чужому руководству», ибо это «легко может погубить дело» (Сперанский А. Д., 1937). Дословное принятие выводов и жесткое соблюдение рекомендаций «для всякого мыслящего читателя явилось бы уходом в схоластику, для которой так типично превращение относительной правды в абсолютные истины догматиков» (Давыдовский И. В., 1951).

Авторы этого издания надеются, что их труд окажется востребованным специалистами разного профиля и будет использован в формировании научного мировоззрения молодых исследователей, ежегодно пополняющих ряды ученых в области теории и практики шока и других экстремальных состояний.

ШОК КАК ТИПОВАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА НА АГРЕССИЮ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

1.1. ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О ШОКЕ

1.1.1. СТАНОВЛЕНИЕ УЧЕНИЯ О ШОКЕ

Ключевым моментом в становлении научной проблемы травматизма и шока явилось создание основ военно-медицинской службы в армиях Западной Европы. Это обеспечило необходимые условия для систематического наблюдения врачами тяжелых повреждений у человека. Поэтому неслучайно именно Франция XVIII в. — ведущее в военно-полевой хирургии государство — стало родиной самого понятия «шок», а его авторство принадлежит консультанту армии Людовика XV хирургу Henry Francois le Dran. Любопытно отметить, что в книге Le Dran «*Traite ov reflexions tirus de la pratique fur d'ames a'feu*», изданной в 1737 г., и последующих изданиях на французском языке термин «шок» не встречается. В английском же переводе книги (1743) французское слово *secousse* (удар, толчок) было заменено термином «шок» (*shock*). По образному выражению Ф. И. Ковшикова (1961), «рождение шока произошло во Франции, а крещение его — в Англии».

Клиническая картина тяжелых огнестрельных повреждений у раненых, определенная терминологически как шок, привлекла внимание европейских военных медиков (Клавелен, 1789). Были предприняты первые попытки классификации типов течения этого патологического процесса, в частности, Travers (1827) упоминал об эректильной форме шока.

По мере накопления научных наблюдений о реакциях организма на экстремальные воздействия, становилось очевидным, что шок не является состоянием, специфическим для тяжелой механической травмы. Так, Джеймс Латта в конце XVIII в. использовал термин «шок» для характеристики состояния больного эпилепсией после воздействия электрическим током. Много общего с клиникой травматического шока можно найти в описании состояния обожженных, данном П. Н. Савенко (1834). «Если же раздражение, нанесенное коже и сообщаемое нервной и кровеносной системам, не довольно сильно для того, чтобы причинить смерть, тогда больные делаются отменно беспокойными..., впадают в оцепенение и бессилие, при мало скором пульсе, кожа, не бывшая в соприкосновении с огнем, бледна, холодна; дыхание медленное, члены неподвижны, вялы; больные или вовсе лишаются голоса, или говорят слабо и невнятно. Такое состояние обычно развивается скоро» (Ахунбаев И. К., Френкель Г. Л., 1967).

Однако учение о шоке XIX в. получило дальнейшее развитие в связи с интенсивным изучением не ожогов, а тяжелой механической травмы, особенно в периоды военных конфликтов. Вероятно, это обусловлено и тем, что к проблеме боевой травмы и оказания медицинской помощи раненым на поле боя больший интерес стали проявлять военные ведомства. Свидетельством последнему может служить известная командировка Н. И. Пирогова на Кавказ. «1847 года 8 июля я отправился по высочайшему повелению на Кавказ, чтобы испытать эфирование при производстве операций на поле сражений» (Пирогов Н. И., 1849).

К середине XIX в. медицина стран Западной Европы обладала самым большим опытом военно-полевой хирургии в мире. Поэтому оправдано было ожидать, что описание клинической картины травматического шока, подобно самому понятию о нем, будет сделано медиками Западной Европы, тем не менее этого не произошло. Классическое описание симптомокомплекса торпидной стадии шока принадлежит основоположнику учения о военно-полевой хирургии Н. И. Пирогову: «С оторванной ногой или рукой лежит окоченелый на перевязочном пункте неподвижно; он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует; тело холодно, лицо бледно как у трупа, взгляд неподвижен и обращен вдаль, пульс, как нитка, едва заметен под пальцем и с частыми перемерзками. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шепотом, дыхание также едва заметно. Рана и кожа почти вовсе не чувствительны, но если больной нерв, висящий из раны, будет чем-нибудь раздражен, то больной одним легким сокращением лицевых мускулов обнаруживает признак чувства. Иногда это состояние проходит через несколько часов от употребления возбуждающих средств, иногда же оно продолжается без перемены до самой смерти» (Пирогов Н. И., 1865). Однако первыми читателями «Начал общей военно-полевой хирургии» стали врачи Западной Европы, поскольку книга была издана сначала в Германии (1864) и только год спустя в России. Вслед за Н. И. Пироговым в 1870 г. Fisher H. сделал классическое описание зрелой стадии шока. Труды этих ученых был в основном завершены почти полутора-вековой описательный период изучения проблемы.

Понятие «шок» медленно входило в медицинскую терминологию разных стран. Даже Н. И. Пирогов не пользовался им, отдавая предпочтение таким терминам, как «травматическое окоченение», «травматический ступор», «травматическое оцепенение». В литературе встречалось большое число синонимов шока, которые использовали авторы до его международного признания (БМЭ, 2-е изд., т. 34, 1964). Впервые понятие «шок» в его современном понимании было использовано в 1867 г. в монографии E. Morris «Практический трактат о шоке после операции и повреждений» (Weil M., Shubin H., 1971; Handbook of shock, 1983). Считается, что лаконичность термина «шок» была определяющим фактором

в выборе названия, характеризующего состояние пострадавшего после тяжелой травмы.

Появление клинического описания феномена «шока» предопределило последующие этапы познания явления — вскрытие его сущности. Успехи в этом направлении во многом зависели от достижений естествознания, в первую очередь в смежных с медицинской областях.

В XIX в. естествознание располагало необходимыми фактами и методологией, на основе которых могли быть построены принципы изучения патологических процессов. Открытием клеточной структуры организма (Шванн Т., 1838) были созданы предпосылки для развития микроскопического направления в патологии. Физико-химические методы, используемые в физиологии, позволяли качественно оценить параметры функциональных систем организма. Вскрытие фундаментальных закономерностей деятельности нервной (рефлекторный механизм, электрогенез мозга, процессы возбуждения и торможения) и других систем организма, обмена веществ позволяло с научной точки зрения интерпретировать природу внешних проявлений патологических процессов.

Описательный подход в медицинской науке достиг апогея, и ее дальнейший прогресс был бы невозможен без привлечения эксперимента как метода познания сущности болезней. Естественно, что учение о шоке в этом отношении не составило исключения. Отсутствие фактического материала по шоку, полученного количественными методами в эксперименте, побуждало врачей в XIX в. использовать вначале преимущественно клинические и косвенные физиологические данные для теоретического осмысления этиологии и патогенеза этого процесса. Путь от простого созерцания и описания клинической картины к абстрактному мышлению, построению теории шока лежал через эксперимент.

Внедрение материалистического мировоззрения в мышление исследователей вытеснило идеалистические представления о причинах шока как поражения в результате травмы некоего «жизненного начала». С научных позиций стали рассматриваться вопросы этиологии шока. Важную роль в его возникновении отводили таким предрасполагающим факторам, как психоэмоциональное состояние пострадавших до травмы, кровопотеря, охлаждение, голодание и другие. В качестве основных причин шока рассматривали раздражение нервных окончаний и боль.

1.1.2. ПЕРВЫЕ ТЕОРИИ ШОКА

Вероятно, потому, что клинические проявления нарушений функций нервной системы и кровообращения (общая заторможенность, бледность, слабый пульс и др.) у пострадавших с шоком были наиболее бросающимися в глаза, им в первую очередь пытались найти

физиологическое обоснование. Первые попытки создания научных представлений о механизмах шока с позиций сегодняшнего дня представляются поверхностными и умозрительными. Полагали, что тяжесть патологического процесса обусловлена избыточной активацией симпатической нервной системы и расстройствами циркуляции в головном мозге (Купер, 1824; Тауэрс, 1826). Т. Billroth (1867) вслед за Н. И. Пироговым объяснял наблюдаемые расстройства при шоке нарушениями функций нервной системы вследствие молекулярного сотрясения головного мозга. Neudörfer (1864, 1872) различал динамическое (воздействие на психику) и механическое (сотрясение нервной системы) действие патогенных факторов. Le Gros Clark (1870) объяснял шок внезапным уменьшением «жизненных сил», возникающим вследствие тяжелой травмы. Гипотеза о нарушении функций центральной нервной системы как ведущего звена в генезе шока была признана а priori многими отечественными и зарубежными исследователями XIX в. Свидетельством тому является трактовка патогенеза шока, данная в Международной хирургической энциклопедии (1883), где шок рассматривался как пример рефлекторного паралича функций ЦНС, в том числе и ответственных за регуляцию кровообращения.

Расстройства циркуляции при шоке связывали с нарушениями функций сердца или сосудов. Физиологической предпосылкой для такой точки зрения послужили результаты опытов Ф. Гольтца (1862) с ударом по животу лягушки, вызывающим раздражение солнечного сплетения и брадикардию, а также исследований А. Бецоляда (1863), в которых было обнаружено расширение сосудов органов брюшной полости при раздражении чревных нервов.

В конце XIX в. вклад хирургов в разработку проблемы уменьшился. По образному выражению Г. В. Алипова (1930), в этот период начался расцвет «физиологической эры в истории изучения шока, когда идейными вождями были лабораторные ученые, а не клиницисты».

Большое влияние на методологию научного мышления исследователей, особенно в Западной Европе, оказало учение Р. Вирхова (1855) о клеточной патологии, противостоящее одностороннему олигархическому нервизму XVIII в. Р. Вирхов считал, что «ни один врач не может правильно мыслить о болезненных процессах, если он не в состоянии указать ему место в теле» (БМЭ, 2-е изд., т. 19, 1964). Под влиянием его идей стали утверждаться представления о больной клетке, больном органе, о болезнях как местных процессах. Конец XIX в. ознаменовался открытием ряда микроорганизмов — возбудителей инфекционных болезней. На основе этого открытия многие патологи пришли к монокаузализму, т. е. к заключению о том, что достаточно воздействия на организм одного причинного фактора, чтобы возникла болезнь.

Важной вехой в формировании подходов к познанию общих закономерностей ответов живых систем организма при различных видах патологии явилась концепция Кл. Бернара. В 70-е гг. XIX в. он сформулировал принцип постоянства внутренней среды организма, т. е. выдвинул идею о физиологической «цели» управления функциями организма. Эта идея получила свое дальнейшее развитие и в XX в., особенно после введения В. Кенноном (1929) понятия гомеостаз.

На основе этих представлений были предприняты попытки поиска конкретных механизмов, ответственных за нарушения функций организма при шоке. Экспериментальный анализ патогенеза шока начался с изучения закономерностей расстройств деятельности тех систем организма, для оценки которых физиологами была создана соответствующая методическая база. Первые исследования динамики системного артериального давления и температуры тела у животных при шоке принадлежат Jordan (1867). Вслед за ним Н. Fisher (1870) получил экспериментальные данные, позволившие ему заключить, что при шоке происходит расширение венозных сосудов, особенно в системе воротной вены. К прямо противоположным выводам пришел Marrother (1879), обнаруживший, что ведущей гемодинамической реакцией при шоке является вазоконстрикция. Эти данные нашли подтверждение в более поздних исследованиях А. Malcolm (1905).

Наряду с накоплением информации о состоянии функциональных систем, преимущественно кровообращения, проводился экспериментальный анализ факторов, predisposing к шоку. Couty, Carpeuter (1877), впервые исследовавшие влияние отрицательных эмоций на течение шока у животных, пришли к заключению, что отрицательные эмоциональные стимулы усугубляют нарушения сердечной деятельности и кровообращения в целом.

Результаты экспериментального анализа шока побуждали исследователей к обобщению знаний, созданию первых научных теорий. Под влиянием идей Р. Вирхова, монокаузальных представлений о причинах инфекционных болезней, господствовавших в конце XIX в., процесс синтеза знаний шел в направлении создания унитарных теорий. В качестве ведущего признака, свидетельствовавшего о развитии патологического процесса после шокогенного воздействия, признавалось прогрессирующее снижение артериального давления. Поэтому теория шока считалась приемлемой, если при ее экспериментальной проверке проявлялся феномен артериальной гипотензии.

В конце XIX — начале XX столетия был сформулирован ряд теорий шока, основанных на представлениях о ведущей роли в его генезе таких патологических факторов, как токсемия, жировая эмболия, избыточное вымывание из организма углекислоты вследствие гипервентиляции, истощение энергетических запасов в центральной нервной системе и другие.

Основы токсемической теории шока были заложены Munde (1879), Schmidt, Mülchheim (1889), Delbet (1898), которые экспериментально получили гемодинамические признаки шока после введения в кровь экстрактов из мышц, а также инфузии пептона.

Porter (1908–1910), предложивший эмболическую теорию шока, считал главной причиной страдания жировую эмболию сосудов ствола мозга, которую он наблюдал при вскрытии пострадавших, погибших с явлениями шока. В эксперименте аналог шока он вызвал путем введения оливкового масла в яремную вену, после чего обнаруживал патологоанатомическую картину жировой эмболии мозга.

Одной из наиболее привлекательных теорий шока того времени, созданных физиологами, была теория акапнии Y. Henderson (1909). Он установил, что травма, как и всякое сильное раздражение чувствительных нервов, вызывает глубокое и учащенное дыхание, результатом которого является избыточное вымывание из крови и тканей углекислоты. Последнее, в свою очередь, вызывает уменьшение тонуса венозных сосудов, депонирование крови в них, уменьшение венозного возврата, снижение артериального давления и шок. Вымывание углекислоты из организма приводит впоследствии к снижению тонуса дыхательного центра и гиповентиляции, кислородному голоданию и ацидозу. Накопление недоокисленных продуктов в клетках и межклеточном пространстве увеличивает в них осмотическое давление, вследствие чего происходит выход жидкой части крови за пределы сосудистого русла, ее сгущение, что еще в большей мере способствует нарушению деятельности сердца и падению уровня артериального давления. Автор сформулировал свою теорию на основе результатов опытов, в которых он вызывал у животных уменьшение кровяного давления применением искусственного дыхания с помощью специального аппарата.

Особую роль в теоретическом осмыслении биологической сущности шока сыграла кинетическая теория G. Crile (1899, 1913). При всей метафизичности представлений американского хирурга и экспериментатора, она до сих пор поражает глубиной идейного подхода, нетрадиционностью для своего времени взгляда на шок.

В результате многолетнего анализа механизмов утомления у различных представителей эволюционного дерева (от рыб до человека), разносторонних клинических и экспериментальных исследований шока автор пришел к выводу, что этот патологический процесс неспецифичен и может быть вызван самыми различными факторами (травма, эмоциональное воздействие, холод, голод и др.).

G. Crile (1913) рассматривал шок как результат длительного или чрезмерного по интенсивности действия раздражителя на организм, приводящего к истощению энергетических резервов центральной нервной системы. Все остальные изменения (кровообращения, дыхания и других систем организма), характерные

для шока, возникают вторично и зависят от повреждения ганглиозных клеток мозга. Шок развивается в результате нарушения способности клеток мозга превращать «скрытую» энергию в кинетическую. Этот переход латентной энергии в кинетическую автор считал возможным, исходя из предположения, что клетка является простейшим электролитическим элементом. Уменьшение разности потенциалов между ядром клетки и цитоплазмой вследствие нарушений внутриклеточного метаболизма приводит к развитию последовательно сменяющих друг друга состояний — утомление — истощение — шок.

В результате первичного экспериментального скрининга механизмов шока в XIX в. были получены оригинальные научные данные, обогатившие знания о его сущности, заложены основы формирования идейных направлений дальнейшего изучения этого патологического процесса.

В начале XX в. сложились две точки зрения на патогенез шока. Полагали, что ведущая роль в генезе шока принадлежит первичным расстройствам функций исполнительных систем организма, прежде всего кровообращения. Не менее аргументированной была точка зрения ученых, которые рассматривали шок как форму патологии, обусловленную нарушениями функций центральной нервной системы и вторичными расстройствами гемодинамики, дыхания и метаболизма.

1.1.3. УЧЕНИЕ О ШОКЕ В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ XX в.

Первой широкомасштабной проверкой справедливости научных представлений врачей о шоке явилась Первая мировая война (1914–1918 гг.). В этот период шок уже стал не только медицинской, но и социальной проблемой. Для его изучения на фронте хирургами Англии, Франции, США были созданы противошковые комиссии, в состав которых вошли крупнейшие клиницисты и физиологи мира (Краиль, Кеню, Кеннон, Бейлис, Шеррингтон, Дэйл и др.). Лучшие медицинские силы были заняты разработкой проблемы шока в прифронтовой полосе; университетские и другие научно-исследовательские лаборатории трудились над ней в тылу. Попытки Н. Н. Бурденко и других отечественных хирургов организовать систематическое изучение шока в русской армии успеха не имели (Попов В. И., 1953; Беркутов А. Н. и др., 1967). Почти ничего не было сделано в этом направлении и в Германии (Алипов Г. В., 1930).

В результате комплексного клинико-экспериментального анализа проблемы шока в военное время ученые пришли к выводу, что случаи так называемого нейрогенного шока на фронте встречаются крайне редко, а при тяжелых повреждениях органов и тканей и кровопотере быстро наступает смерть. Кеню писал: «Непосредственный шок (тотчас после ранения) наблюдается толь-

ко при больших кровотечениях и при ранениях брюшной полости, сопровождающихся излияниями в нее содержимого желудка и особенно кишок... Моментальный шок — исключение» (Алипов Г. В., 1930). Опыт Первой мировой войны свидетельствовал, что в абсолютном большинстве случаев шок развивается в первые часы после ранения.

Несмотря на повышение разрушительности боевых средств ведения войны, клиническая картина шока у раненых не изменилась и соответствовала описанной ранее Н. И. Пироговым (1865) и Н. Fisher (1870). Было показано, что шок военного времени характеризуется артериальной гипотензией, которую связывали с уменьшением объема циркулирующей крови вследствие депонирования форменных элементов в сосудистом русле.

На основании клинико-инструментального обследования раненых с шоком N. Keith (1919) была предложена трехстепенная классификация тяжести патологического процесса. Легкий шок характеризовался удовлетворительным состоянием раненого, учащением пульса до 90–100 уд./мин, артериальной гипотензией 95 мм рт. ст., уменьшением объема циркулирующей крови до 75 % исходного значения. При шоке средней тяжести частота сердечных сокращений достигает 120–140 уд./мин, систолическое давление удерживается на уровне 70–80 мм рт. ст., дефицит объема циркулирующей крови составляет 30–35 %, плазмы — 20–30 %. При тяжелом шоке пульс не прощупывается, артериальное давление поддерживается на уровне 60 мм рт. ст., дефицит объема крови равен 40 % ОЦК и более.

Дальнейшее развитие получила теория травматической токсемии. Е. Quenu (1919) на основании большого опыта военно-полевой хирургии, пришел к заключению, что шок развивается вследствие отравления организма продуктами распада размозженных тканей, всасывающихся из очага повреждения. В связи с тем, что в клинической картине шока преобладали признаки угнетения функций жизнеобеспечения, он обозначил наблюдаемый симптомокомплекс как «травматическая токсемия с явлениями депрессии» (*la toxemic traumatique a'syndrome depressif*). Токсемическая теория Е. Quenu, построенная на косвенных клинических доказательствах, нашла подтверждение в эксперименте.

В независимых от Е. Quenu исследованиях W. Cannon, W. Bayliss (1914–1920), Н. Dale (1918) показали, что травматизация скелетной мускулатуры приводит к развитию шока у животных даже при нарушении нервных связей поврежденного региона и ЦНС. Сходная картина шока наблюдалась при введении в кровь мышечных аутолизатов и гистамина. На основе этих исследований авторы выдвинули гипотезу о резорбции токсинов из нежизнеспособных тканей после тяжелых механических повреждений. С учетом ведущей роли печени и почек в процессах дезинтоксикации, а также неодинаковых вторичных изменений в других органах при шоке, позднее было введено понятие «шок—орга-

ны». К ним относили в разное время почки, печень, легкие и др. Этот феномен под названием «полиорганная недостаточность» в последние годы привлек к себе повторное внимание исследователей в связи с разработкой концепции травматической болезни.

Клиническое изучение нарушений функций центральной нервной системы подтвердило наличие у раненых угнетения чувствительной, моторной и психической сфер. Однако единого мнения о механизмах этих нарушений не сложилось. Их объясняли как с позиций теории G. Crile, так и гипотезы C. Sherrington, W. Cannon, согласно которой эти нарушения могли быть обусловлены блокадой синаптической передачи в ЦНС вследствие чрезмерной афферентации и расстройств кровотока в мозге.

В клинике и эксперименте были получены сведения о снижении основного обмена и повышении утилизации тканями кислорода из единицы объема крови. Выявлена связь между изменениями этих параметров и тяжестью патологического процесса. Тщательному анализу были подвергнуты изменения химизма крови. Не выдержала клинической проверки теория акапнии Y. Henderson (1909), поскольку не было подтверждено его основополагающее положение о существовании в реальных условиях гипервентилиции и акапнии. Вместе с тем у большинства пострадавших с шоком обнаружили уменьшение щелочного резерва крови и ацидоз. Исследователи пришли к заключению, что ацидоз при шоке не является его причиной: уменьшение щелочного резерва возникает вследствие расстройств кровообращения и метаболизма.

Наряду с изучением механизмов шока совершенствовались и принципы его терапии. Важная роль в противошоковой терапии отводилась восполнению объема циркулирующей крови. Были широко апробированы кристаллоидные (изо- и гипертонические) и коллоидные (гуммиарабик) растворы и показано более эффективное противошоковое действие коллоидов по сравнению с солевыми растворами. Большое внимание в лечении пострадавших с шоком уделялось переливанию крови. В американском экспедиционном корпусе были созданы специальные отряды, на которые возлагалась обязанность определения групп крови и производство ее переливания. В английской армии уже в начале войны применялись прямые переливания крови, а с конца 1916 г. цитратная кровь доставлялась на фронт в специальных контейнерах (Алипов Г. В., 1931; Ахутин М. Н., 1942).

Подверглась пересмотру и хирургическая тактика в условиях передового района военных действий. Хирурги неоднократно отмечали благоприятное влияние на терапию шока ранних ампутаций разрушенных конечностей или иссечения разможенных тканей.

После первой всесторонней проверки практикой теорий шока жизнеспособными оказались лишь те, которые предусматривали ведущую роль в его генезе нарушений функций исполнительных систем организма. Это было связано, в первую очередь, с тем, что они основывались хотя и на единичных (например,

гиповолемия), но существенных факторах развития патологического процесса.

Успехи в изучении патогенеза и терапии шока, достигнутые в ходе Первой мировой войны, утвердили за рубежом частнопатологический подход как основной в исследовании проблемы и побудили иностранных исследователей интенсивно изучать шок в этом направлении и в послевоенный период.

В 1923 г. W. Cannon, W. Bayliss организовали первый клинический противошоковый центр и специализированную бригаду для изучения и лечения шока. Возросший методический уровень позволил исследователям оценивать при шоке не только нарушения кровообращения, дыхания, но и гуморальные сдвиги. W. Cannon (1923–1937) показал, что вследствие активации симпатико-адреналовой системы и увеличения концентрации катехоламинов в крови после травмы происходит перераспределение кровотока преимущественно к жизненно важным органам (мозгу, сердцу). Была вскрыта важная роль гормонов коры надпочечников (кортина) в обеспечении резистентности организма к шокогенной травме (Swingle, Pfiffner, 1928). Изучались механизмы посттравматической артериальной гипотензии и гиповолемии, а также пути их коррекции. A. Blalock (1930) на основе анализа большого экспериментального материала опроверг концепцию о генерализованном снижении вазомоторного тонуса при шоке и доказал, что в зоне повреждения происходит обширная кровоплазмопотеря, величина которой может достигать 30 % и более объема циркулирующей крови (Thal A. et al., 1973). Богатый опыт инфузионной терапии пострадавших с тяжелыми травмами привел A. Blalock и D. Phemister (1930) к заключению, что позднее введение кровезаменителей не оказывает противошокового эффекта. На основе этого авторами была выдвинута гипотеза о существовании необратимой стадии шока.

Продолжалась экспериментальная проверка токсемической теории шока. Роль токсических факторов оценивалась на моделях с введением в кровь мышечных экстрактов, пептона, гистамина, ацетилхолина и других веществ. В результате этих экспериментов появились такие понятия как пептоновый и гистаминовый шок (Dale H., 1918; Drajestedt, 1937). Широкое использование серопрепаратов в схемах лечения больных позволило выявить у части из них острые нарушения кровообращения, напоминавшие картину шока. Это послужило основанием для выделения понятия анафилактический шок, ведущим звеном патогенеза которого является резкое уменьшение сосудистого тонуса вследствие поступления в кровоток вазоактивных (дилататорных) веществ (Richet C., 1919). Были описаны шокоподобные состояния вследствие нарушения сердечной деятельности после инфаркта миокарда, обусловившие появление термина «кардиогенный шок» (Образцов В. П., Стражеско Н. Д., 1909; Стражеско Н. Д., 1938).

Представления зарубежных исследователей о механизмах шока в обобщенном виде были показаны в наиболее признанной классификации А. Blalock (1930), которые актуальны и сегодня. Он подразделял шок на олигемический, нейрогенный, вазогенный и кардиогенный.

Однако обращает на себя внимание и то обстоятельство, что по мере накопления знаний о нарушениях функций организма при шоке само понятие не становилось определеннее, скорее наоборот, оно расплывалось, теряя свой первоначальный смысл. Свидетельством тому могут служить многочисленные попытки ученых отказаться от понятия шок, заменив его таким же неопределенным — коллапс — или считать их синонимами. В частности, съезд германских кардиологов (1938) рекомендовал не заниматься вопросами определения этих понятий, а ограничиться тщательным описанием наблюдаемых явлений. Представляется, что «понятийный кризис» шока был предопределен принятой исследователями методологией научного поиска — детализацией частных вопросов патогенеза шока при отсутствии общей концепции, охватывающей отдельные звенья как составные части единого патологического процесса.

Советские исследователи включились в разработку проблемы шока в начале 30-х годов. Для координации исследований по этой проблеме и систематического обобщения научного опыта, по постановлению XXII Всесоюзного съезда хирургов в 1932 г. была организована бригада по борьбе с шоком, а в 1938 г., по инициативе Н. Н. Бурденко создана центральная противошоковая комиссия. Зарубежный опыт исследования проблемы шока до начала 30-х гг. прошлого столетия был обобщен в фундаментальном обзоре Г. В. Алипова (1930–1931 гг.).

На первых этапах изучения шока отечественные исследователи в своем большинстве, повторяли зарубежные разработки. Экспериментальная проверка научной обоснованности нейрорефлекторной, токсемической, эмболической теорий, а также теории кровопотери была выполнена группой исследователей во главе с П. Н. Веселкиным (1936–1937). Результаты исследования убедительно свидетельствовали, что каждый из анализируемых факторов (боль, токсемия, кровопотеря в месте повреждения) в изолированном виде могут вызывать расстройства функций организма, в большей или меньшей мере характерные для шока. Однако авторы, разделяя взгляды Крайля о генезе патологического процесса, выделили ведущую роль рефлекторного механизма при шоке. Для характеристики процессов в ЦНС при шоке предложено заменить используемое Крайлем понятие «истощение» термином «торможение». «Мы полагаем, — писали они, — что в недалеком будущем проблема неизбежно перейдет в эту плоскость изучения шока, как своеобразного нарушения состояния процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе» (Веселкин П. Н. и др., 1937).

Взгляд хирургов, которые в то время экспериментировали на животных не меньше, чем теоретики, был более прагматичным. Представления клиницистов о патогенезе нарушений функций при шоке и путях их коррекции отражены в материалах XXIII Всесоюзного съезда хирургов (1935). В частности, Н. Н. Бурденко, опираясь на опыт отечественных и зарубежных исследователей, считал, что ключевую роль в картине шока занимают расстройства гемодинамики, и как следствие этого, возникают нарушения метаболизма и функции адреналовой системы. Он подчеркивал, что расстройства кровообращения могут наступать как вследствие нарушений регуляции, так и в результате массивной кровопотери, плазмопотери при обширном размозжении тканей, ожогах и токсемии. Важную роль в генезе шока Н. Н. Бурденко отводил нарушениям циркуляции, обусловленным влиянием веществ, снижающих тонус микрососудов (гистамина, ацетилхолина, пептона, аденозина, анафилактогенов). В качестве основного противошокового мероприятия было предложено использовать переливание крови и кровезаменителей, а также мобилизовать кровь из физиологических депо, применять физические факторы (согревание), фармакологические средства, направленные на коррекцию нарушений сосудистого тонуса, дыхания, обмена. В качестве противошокового мероприятия рассматривались ранняя хирургическая обработка поврежденных тканей и бережное оперирование (Бурденко Н. Н., 1938).

Советские исследователи, не имевшие большого личного опыта изучения шока, постоянно сталкивались с теми же трудностями осмысления сущности этого патологического явления, которые испытывали зарубежные ученые на различных этапах становления проблемы. В частности, по мере накопления клинических наблюдений и экспериментальных данных понятие «шок» становилось все более неопределенным. Появились термины «родовой шок», «коллоидоклазический или протоплазматический шок» и другие. Это послужило основанием для обсуждения на Киевской конференции 1937 г. предложения о замене термина «шок» на понятие «шоковое состояние».

Как советскими, так и зарубежными исследователями делались попытки выхода из этого теоретического тупика, поиска ключевых звеньев патогенеза, объясняющих общность клинической картины шока при воздействии различных патогенных факторов. Н. Н. Бурденко (1937), развивая представления В. Кеннона о ведущей роли нарушений вегетативной нервной системы при шоке и собственную концепцию стадийности течения патологического процесса (эректильной и торпидной фазы), считал, что в первой фазе шока реакции вегетативной нервной системы играют корригирующую роль, однако в последующем она оказывается функционально выключенной из регуляторного ансамбля вследствие истощения ее резервов. Многочисленные медиаторы и гормоны (адреналин и продукты его превращения, ацетилхолин, гор-

моны коры надпочечников и др.), появляющиеся в крови в избыточном количестве в начальной фазе шока, нарушают гомеостаз и в конечном итоге вызывают нарушения кровообращения и метаболизма.

Перспективной для обоснования общей теории патогенеза шока выглядела гипотеза о первичном торможении функции центральной нервной системы после ее возбуждения шокогенным воздействием. В нашей стране она сложилась на основе косвенных доказательств, почерпнутых из трудов крупнейших физиологов И. М. Сеченова, И. П. Павлова, Н. Е. Введенского, экспериментальных исследований советских патофизиологов (Веселкин П. Н. и др., 1936; Петров И. Р., 1937), а также работ G. Crile (1914). С этих позиций шок мог быть отнесен к категории нозологической единицы с единой клинической картиной, фазами течения, а также механизмами нарушений деятельности ведущих систем организма и подходами к их коррекции.

Следовало ожидать, что при оценке научных концепций шока и принципов его терапии, разработанных учеными разных стран, решающим будет опыт военно-полевой хирургии во время второй мировой войны, когда шок стал своего рода «тенью» тяжелой боевой травмы.

Вместе с тем интерес к проблеме шока военного времени в различных странах был далеко неоднозначным. Сведений о создании специализированных научных формирований для изучения шока на фронтах союзных армий (США, Англии) в медицинской литературе не встречается. В основу доктрины оказания противошоковой помощи в военно-полевых условиях были положены представления англо-американских хирургов о шоке, как о симптомокомплексе с различными этиологией и патогенезом. Это свидетельствовало о том, что опыт изучения шока, накопленный в этих странах во время Первой мировой войны и в послевоенные годы, был достаточным и использован при дальнейшем исследовании проблемы. В 1941 г. E. J. Wywaters описал синдром длительного раздавливания (crush injuries syndrom) с характерной для него почечной недостаточностью у пострадавших, извлеченных из завалов. A. Cournand и D. Richards (1943), впервые произведя зондирования полостей сердца у шоковых больных, выявили, что ведущим механизмом артериальной гипотензии является уменьшение производительности работы сердца вследствие ограничения венозного возврата. C. Wiggers (1942) была разработана модель геморрагического шока, широко используемая и в настоящее время во всем мире для изучения механизмов его необратимости.

В период Великой Отечественной войны проблема шока изучалась советскими и немецкими исследователями. В советских войсках фронтовыми и армейскими хирургами были созданы противошоковые бригады. Противошоковая комиссия УМС ГВСУ Красной Армии, возглавившая всю работу по шоку, сформулировала

научную доктрину исходя из определения шока, данного англо-американской комиссией во время Первой мировой войны. Шок рассматривался как состояние пониженной жизнедеятельности в результате травмы, ведущее к расстройствам гемодинамики, падению артериального давления, сгущению крови и поражению паренхиматозных органов — печени, почек. Директивными документами УМС ГВСУ Красной Армии хирургам предписывалось подразделять шок на рефлекторный, геморрагический и токсический.

Разработкой проблемы шока широко занимались в клиниках, возглавляемых крупнейшими учеными страны. Ее анализ проводился с позиций физиологического учения И. П. Павлова (Попов В. И., 1953). И. Р. Петров, А. Н. Гордиенко, Н. М. Штырова развивали нейрогенную теорию шока. Вместе с тем вносились и определенные коррективы в общие представления о патогенезе экспериментального шока. Э. А. Асратян (1945) рассматривал в качестве равноправных пусковых факторов шока, наряду с чрезмерной афферентацией, кровопотерю и токсемию.

Теоретиками были предложены многочисленные составы противошоковых жидкостей. В частности, жидкость И. Р. Петрова была перелита в 47,2 % случаев всех инфузий во время войны (Кулагин В. К., 1975).

В результате всестороннего изучения боевой травмы на фронтах Великой Отечественной войны ученые пришли к выводу, что чистая (нейрогенная) форма шока у раненых встречается редко. Шок на войне практически всегда сочетался с массивной кровопотерей и другими патогенетическими факторами, осложняющими его течение. Результаты исследований функций различных систем организма, органной патоморфологии при шоке свидетельствовали, что патогенез этого процесса многогранен и не может быть объяснен с позиции какой-либо одной теории. Опыт войны показал необходимость комплексного подхода к противошоковой терапии, большую важность организационных мероприятий для достижения позитивного результата (Ахутин М. Н., 1945).

Основу для таких выводов составили исследования, выполненные сотрудниками Группы № 1 по изучению шока (1945). Вклад ученых этой группы занимает особое место в проблеме шока военного времени. Опыт оказания противошоковой помощи уже в первые годы Великой Отечественной войны свидетельствовал, что теоретические концепции о нейрогенной сущности шока, доминирующие в СССР в конце 30-х годов и вытекающие из них принципы его терапии, не выдерживали проверки практикой. С целью проверки и повышения эффективности разных методов противошоковой терапии на фронте в 1942 г. было создано специализированное научное подразделение Группа № 1. Это формирование состояло из высококвалифицированных специалистов, за редким исключением ранее не занимавшихся изучением проблемы шока и свободных от стереотипов, сложившихся в нашей стра-

не до войны. На основе разностороннего клинического, патофизиологического, биохимического, патоморфологического анализа течения шока на передовой и в прифронтовом районе исследователи пришли к заключению, что тяжелое состояние раненых, напоминающее по клиническим проявлениям «травматическое окование», невозможно объяснить с позиции истощения (торможения) центральной нервной системы. В основе патологического процесса лежали, как правило, несколько причин: прогрессирующая кровопотеря, тяжелое поражение жизненно важных органов, раневая инфекция, жировая эмболия.

Результаты этих исследований не подтверждали обоснованность выделения травматического шока в отдельную нозологическую единицу. В качестве альтернативы было предложено новое понятие — «военно-травматический шок» — симптомокомплекс самой различной этиологии, не имеющий аналогии при травмах мирного времени того периода. На большом клиническом материале была показана ключевая роль в лечении шока инфузионно-трансфузионной терапии и низкая эффективность средств, рассчитанных преимущественно на ликвидацию избыточной афферентной импульсации и коррекцию нарушений функций центральной нервной системы. Во время войны термин «военно-травматический шок» нашел признание у самых высоких авторитетов в военно-полевой хирургии, а выводы исследователей оценивались как подвиг научной мысли на фронте (С. С. Гирголав, М. Н. Ахутин, В. С. Левит, Н. Н. Еланский).

Как стало известно после войны, выводы, сделанные исследователями Группы № 1, соответствовали итогам изучения шока германской противошоковой бригадой (Duesberg H., Schröder W., 1944).

Таким образом, в результате анализа проблемы в период Второй мировой войны ученые, систематически изучавшие боевую травму на фронте, независимо друг от друга пришли к единым представлениям о сущности шока. В инструкции по шоку, выпущенной английским Ученым советом (1944), указывалось, что термин «шок» лишь в лучшем случае можно считать подходящим для обозначения неспецифического синдрома и «для успешного лечения последствий травмы в настоящем и для дальнейшего изучения этой проблемы было бы лучше, если бы врачи подробно описывали свои наблюдения вместо краткого указания о наличии шока» (Т. П. Гугель-Морозова, 1945).

Несмотря на многочисленные попытки ученых исключить понятие «шок» из лексикона, оно укоренилось и прочно заняло свое место в медицинской терминологии. Однако первоначальное смысловое значение в странах Западной Европы и США это понятие окончательно утратило. Поэтому дальнейшее изучение проблемы на Западе в основном свелось к расшифровке отдельных звеньев нарушений функций организма на основе представлений о шоке как синдроме, характеризующем тяжелую травму, инфекционные болезни (холера), хирургические заболевания (ост-

рый панкреатит, кишечная непроходимость, перитонит, сепсис и другие виды патологии.

В нашей стране представления о шоке были более консервативными. Далеко не все хирурги, а в особенности экспериментаторы, после войны разделяли точку зрения о патогенезе шока, сформулированную М. Н. Ахутиным и сотр. (1945). В СССР отсутствовали специализированные клинические противошоковые центры, а следовательно, и достаточный опыт изучения патогенеза шока мирного времени у человека. Этому способствовала и недостаточная оснащенность клиник современной аппаратурой для проведения исследований такого рода, поэтому клиницисты трактовали многие механизмы шока с позиций данных, полученных не при инструментальном обследовании пострадавших, а материалов, в основе которых лежали опыты на животных.

В этот период экспериментальная наука переживала трудные времена. В общей патологии, без достаточных на то оснований, окончательно утвердились представления о ведущей роли центральной нервной системы не только в генезе шока, но и других болезней человека (язвенная болезнь, инфаркт миокарда и т. д.). В обстановке абсолютизации роли отечественных ученых, их идеологии в решении медико-биологических проблем и умаления значения достижений зарубежных исследователей, всемерную поддержку находили разработки, соответствующие духу времени (О положении в биологической науке, 1948; Решения Объединенной сессии АН и АМН СССР, 1950).

Представления о ведущей роли запредельного торможения и истощения центральной нервной системы при шоке в качестве догмы насаждались в сознание не только экспериментаторов, но и хирургов, занимающихся анализом этой проблемы. Многие страницы уникального опыта изучения шока военного времени в нашей стране были искусственно преданы забвению. Так, И. Р. Петров (1953) писал, что объяснение этиологии травматического шока, которое дается сотрудниками «Группы № 1» и американскими авторами (А. Блэлок и др.) не выдерживает серьезной критики, ибо оно не соответствует основным положениям учения И. П. Павлова (Ахунбаев И. К., Френкель Г. Л., 1960). Крупнейший патолог И. В. Давыдовский (1954) так относился к этим материалам: «Мне думается, что переоценка лабораторных данных, некоторый отрыв от клинических наблюдений и привели авторов «Трудов группы № 1 по изучению шока» к ненужному и вредному ревизионизму. В отечественной литературе возобновились попытки возродить не нашедшую подтверждения в период Второй мировой войны гипотезу о травматическом шоке как об отдельной нозологической единице».

Однако, несмотря на объективные и субъективные трудности, различия в методологии решения проблемы, поиск истины не прекращался. Учение о шоке постоянно обогащалось новыми фактами, новыми представлениями о генезе этого патологическо-

го процесса. Стимулом к повышению внимания государственных ведомств к проблеме шока во всем мире явилась варварская бомбардировка американцами мирных городов Хиросима и Нагасаки (1945). Человечество впервые за всю историю существования столкнулось с прецедентом «модели» одномоментного шокогенного воздействия (травматического, термического, лучевого) на сотнях тысяч людей. Несколько позднее, во время войны в Корее (1950–1953), была продемонстрирована высокая шокогенность и других видов боевых средств, в частности, напалма.

1.1.4. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

После Второй мировой войны ученые подвергли анализу механизмы нарушений функций систем организма при шоке различной этиологии, а также особенности его течения в сочетании с лучевыми и другими патогенными воздействиями.

Важным стимулом для проведения исследований такого рода послужили не только низкая эффективность противошоковой терапии, но и существенным образом возросшие методические возможности научных центров, объединивших для изучения проблемы ученых различных специальностей — хирургов, анестезиологов, патофизиологов, фармакологов, биохимиков.

Многие исследования, проведение которых было возможно только в эксперименте, благодаря развитию анестезиологии, усовершенствованию системы контроля функционального состояния, стали осуществимы в клинике (катетеризация полостей сердца и крупных сосудов, клиническое изучение электрогенеза мозга, функций других органов — легких, почек, печени, желез внутренней секреции). В эксперименте, особенно на Западе, стали проводиться углубленные исследования интимных механизмов нарушения функций на органном, тканевом и клеточном уровнях. Гуморалистическая, в отличие от нервистской, направленность в изучении проблемы шока в целом способствовала получению новых фактов, характеризующих шок, и обуславливала необходимость перехода от абстрактных представлений о сущности патологического процесса к поиску конкретных структур и субстратов, ответственных за функциональную дезинтеграцию деятельности организма (Лемус В. Б., 1983).

С помощью количественных методов исследования, в основе которых лежали строгие физические принципы, была изучена динамика основных параметров систем организма и вскрыты ведущие закономерности нарушений их функций (Wiggers C., 1950). Большое внимание уделялось анализу нарушений системного и органного кровотока, особенно в так называемых шок-органах (печени, почках, кишечнике и др.) (Селезнев С. А., 1971; С. А. Симбирцев, 1975; Guyton A., 1969, Powd I., Jenkins L., 1972; Slater Y. et al., 1972; Reubi F., 1973). Особое место в исследовании

расстройств кровообращения занимало изучение циркуляции в микрососудах. Современные оптические средства, прецизионная техника эксперимента позволяют не только визуально наблюдать кровоток в системе микроциркуляции, но и получать его некоторые количественные характеристики (скорость движения клеток крови, внутрикапиллярное давление, параметры транскапиллярного обмена). Фундаментальные исследования, выполненные В. Zweifach, R. Chambers, Shorr (1950–1974), а также С. А. Селезевым и др. (1975), А. М. Чернухом и др. (1975), Ю. М. Штыхно (1981), свидетельствовали о ключевой роли нарушений микроциркуляции в генезе шока. Изучение типовых нарушений циркуляции на тканевом уровне привело к открытию феномена артерио-венулярного шунтирования крови и ограничения нутритивного кровотока при шоке. Было показано, что среди механизмов нарушения тканевого кровотока важная роль принадлежит агглютинации форменных элементов крови в микрососудах, дискоординации в деятельности пре- и посткапиллярных сфинктеров и изменению их чувствительности к вазоактивным веществам в условиях тканевой гипоксии, нарушениям реологических свойств крови (Knisely M., Eliot T., Gelin L., 1951–1956; Lewis T., Hollander A., 1962; Neuhoof H., Lasch T., 1972 и др.).

Были проведены исследования физико-химических свойств крови при шоке, что позволило вскрыть механизмы образования внутрисосудистых жировых эмболов даже при отсутствии тяжелых повреждений скелета. Большое внимание уделялось изучению механизмов нарушения гемостаза, приводящих к синдрому диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (Hardaway R., 1966–1974).

На основе комплексного анализа механизмов нарушений кровообращения на различных функциональных уровнях, а также свойств крови, большинство ученых пришли к заключению, что практически все виды шока в конечном итоге неразрывно связаны с развитием тканевой гипоперфузии, и вторично возникающими расстройствами метаболизма (Weil M., Shubin H., 1971; Folkov B., Neil E., 1971; Ricker R., 1987).

Результаты этих исследований имели большое практическое значение, поскольку повлекли за собой пересмотр принципов противошоковой терапии. Важно отметить, что в 50-е гг. XX столетия существенно обогатился и арсенал фармакологических средств, используемых для коррекции нарушений функций организма, в том числе и при шоке. Это было обусловлено, в первую очередь, открытием адренорецепторов (α -, β -дофаминэргических) и их роли в жизнедеятельности организма. Новые вазоактивные препараты позволили осуществлять коррекцию нарушений не только системного, но регионарного и тканевого кровотока. Постоянно совершенствовались и кровезаменители. Были разработаны новые кровезамещающие растворы с различной молекулярной массой, направленные на устойчивое восполнение дефицита

объема крови, улучшение ее реологических свойств и оптимизацию нутритивного кровотока (Кочетыгов Н. И., 1984).

Результаты исследований нарушений циркуляции, вскрытые неизвестными ранее интимных регуляторных механизмов и разработка на их основе новых принципов инфузионной и вазоактивной терапии существенным образом способствовали повышению результативности оказания помощи пострадавшим с шоком.

С позиций новых представлений о механизмах жизнедеятельности организма в экстремальных условиях и в развитие идей W. Cannon, R. Leriche о связи функциональных расстройств при шоке с активацией вегетативной нервной системы были начаты новые изыскания как по его профилактике, так и терапии.

Большое влияние на развитие такого подхода к терапии шока оказала концепция Н. Laborit, P. Huguenard (1954), Н. Laborit (1965), согласно которой после шокогенного воздействия возникает реактивный синдром и происходит усиление катаболических процессов с последующим переходом обмена в фазу анаболизма. Для коррекции этих нарушений ими был предложен метод нейровегетативной блокады и искусственной гибернации. Оригинальные способы управления важнейшими функциями организма при шоке были созданы и в нашей стране. В частности, для проведения срочных операций при шоке оказался эффективным так называемый «ганглионарный блок без гипотонии», разработанный в 1962 г. В. М. Виноградовым, П. К. Дьяченко, В. В. Тимофеевым (Шушков Г. Д., 1967).

Важную роль в понимании генеза шока, совершенствовании его диагностики и терапии сыграли исследования, посвященные вскрытию механизмов гормональной регуляции. Своеобразным катализатором для интенсификации работ в этом направлении явились исследования Г. Селье (1936), на основе которых им была сформулирована концепция об общем адаптационном синдроме.

Интерес к исследованию функций эндокринных желез при шоке проявился еще в 40-х гг. прошлого столетия. Однако методические возможности в то время были ограниченными. Лишь в 50–60-х гг. появились методы, позволявшие оценить роль эндокринных нарушений в патогенезе шока (Кулагин В. К., 1978).

Одно из первых фундаментальных исследований о роли коры надпочечников при травматическом шоке было выполнено В. К. Кулагиным (1965). В последующем на основе комплексного анализа нарушений периферических и центральных звеньев нейрогормональной системы при шоке различной этиологии была сформулирована концепция о вненадпочечниковой гормональной недостаточности (Усватова И. Я., 1963; Еремина С. А., 1970, 1973; Лемус В. Б., Давыдов В. В., 1974; Кулагин В. К., 1978 и др.).

Основные закономерности нарушений функций нейроэндокринной системы, вскрытые и изученные в эксперименте, нашли свое подтверждение в клинике. Глюкокортикоиды стали широко использоваться в схемах противошоковой терапии как неотложная

мера уже на догоспитальном этапе (Михайлович В. А., Марусанов В. Е., 1986).

За сравнительно короткий промежуток времени были проанализированы механизмы нарушений функций и других систем организма (симпатико-адреналовой, калликреин-кининовой и др.), начато изучение специфической резистентности организма при шоке, исследованы ведущие звенья клеточных повреждений в органах и тканях (Кулагин В. К., 1978; Weil M., Shubin H., 1971; Шутеу Ю. и др., 1981).

Большое внимание уделялось сущности и механизмам нарушений энергетического гомеостаза при шоке. Не получила полного подтверждения гипотеза Me Shan и соавт. (1945), Le Page (1946) о генерализованном «истощении энергии» после шокогенного воздействия. С помощью современных биохимических методов было доказано, что при шоке различной этиологии содержание макроэргических фосфорных соединений в головном мозге остается на высоком уровне вплоть до терминальных стадий процесса. Схожая закономерность в изменении содержания макроэргов была прослежена в миокарде, скелетной мускулатуре, печени и почках (Казуева Т. В. и др., 1971–1984; Кожура В. И., 1977, 1980; Kovach A. et al., 1961; Roth C. F. et al., 1967; Miller A. et al., 1974).

В 50–60-е гг. внимание исследователей вновь привлекла проблема необратимости шока. Стимулом для проведения исследований в этом направлении послужили успехи, достигнутые в мире по оживлению пострадавших после клинической смерти. Развиваясь в СССР с 1936 г., как ветвь патофизиологии, наука об оживлении приобрела существенный практический опыт еще во время Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. (Неговский В. А., 1945). В 1961 г. учение о патогенезе терминальных состояний и их терапии оформилось в виде самостоятельного раздела медицины — реаниматологии (Неговский В. А., 1961). Пионерские исследования В. А. Неговского и сотрудников получили широкий резонанс и признание во всем мире (Elam I. O. et al., 1954; Safar P., 1957; Kouwenhoven W., 1960 и др.). Общие закономерности угасания жизненных функций организма при умирании оказались во многом приложимыми для понимания патологических изменений в поздние периоды шока. Ключевым вопросом в теоретическом и прикладном плане оставалось определение критериев, свидетельствующих о невозможности восстановления функций, обеспечивающих существование организма как целого после шокогенного воздействия при отсутствии повреждений, несовместимых с жизнью.

Применительно к шоку исследователи анализировали этот аспект проблемы с позиции органной патологии. В качестве основных причин необратимых изменений в органах после длительной тканевой гипоперфузии рассматривали обусловленные гипоксией органные повреждения кишечника и связанную с ними токсемию бактериального и ишемического генеза, нарушения дезин-

токсикационной функции печени, блокаду ретикуло-эндотелиальной системы (Fine J., Lillehei R., Weil M., 1955–1961 и др.). Процессы необратимости при шоке связывали с нарушениями функции центральной нервной системы, в частности, с истощением ее энергетических ресурсов и вторичными нарушениями деятельности других органов и систем организма (Петров И. Р., Васадзе Г. Ш., 1972). Вместе с тем к началу 60-х гг. были получены данные, свидетельствующие о том, что даже во время умирания организма в мозге еще не формируется комплекс необратимых изменений (Неговский В. А. и др., 1987).

По мере накопления новых сведений о компенсаторных возможностях систем организма при шоке и совершенствования методов реанимации становилось очевидным, что проблема необратимости является общебиологической и выступает в качестве фундаментальной не только для теории шока, но и других патологических процессов.

Поиск критериев необратимости шока на различных функциональных уровнях организма способствовал развитию нового и важного в практическом отношении направления — прогнозированию исходов шока с использованием параметрических и непараметрических методов и средств вычислительной техники (Цибин Ю. Н. и др., 1975; Lutz H., 1971; Vitek V., Cowloy R., 1971; Shoemaker W. et al., 1973, 1974 и др.).

Аналитический подход к проблеме шока имеет прогрессивное значение не только для накопления новых фактов, но и для решения конкретных прикладных вопросов. Вместе с тем на основе этих фактов делались попытки построения теоретических концепций. Однако история развития учения о шоке свидетельствует, что весьма часто такие попытки из-за умозрительности и отрыва от мирового опыта тормозили дальнейшую разработку проблемы.

Ярким примером тому явилось стремление советской теоретической школы шокистов в 50–60-е гг. уложить проблему шока в «прокрустово ложе» нейрогенной теории. Важно отметить, что советскими экспериментаторами к тому времени был накоплен самый большой в мире опыт в изучении нарушения процессов возбуждения и торможения в ЦНС при шоке различной этиологии. Только эти нарушения считались причиной изменения функций исполнительных систем организма и, как правило, не допускалась возможность обратных отношений, как об этом полагали зарубежные исследователи (Neil E., 1961). В частности, представители школы И. Р. Петрова считали, что в начале эректильной фазы возникают функциональные изменения в ЦНС, направленные на приспособление к экстремальному воздействию. При тяжелой травме в конце эректильной фазы появляются патологические изменения, а именно, уменьшаются энергетические ресурсы головного мозга, приводящие к начальному истощению ЦНС и развитию запредельного торможения. На почве начального ис-

тошения ЦНС и запредельного торможения появляются первые симптомы «торпидности» при шоке. Запредельное торможение, являясь охранительным, способствует восстановлению в мозге энергетических ресурсов. Ведущее значение в развитии торпидной фазы шока приписывали истощению и торможению, возникающим в различных отделах ЦНС. Эти процессы считались ответственными за снижение артериального давления, объема циркулирующей крови, нарушение обмена, чрезмерные реакции эндокринных желез и, как следствие этого, развитие гипоксии, появление в крови различных депрессорных субстанций и т. д. (Петров И. Р., 1947; Гордиенко А. Н., 1956; Петров И. Р., 1962; Петров И. Р., Васадзе Г. Ш., 1966, 1972).

Однако, несмотря на расширение методического арсенала, используемого для развития нейрогенной теории патогенеза шока, она не находила признания в мировой науке (Стокгольмский симпозиум по шоку, 1961).

Тем не менее новые представления о генезе этого патологического явления, основанные на строгих физиологических, биохимических данных, не укладывавшиеся в рамки нейрогенной концепции, в нашей стране длительное время ставились под сомнение. В то же время сама теория оставалась бесплодной для совершенствования принципов противошоковой терапии пострадавших с тяжелой травмой. Сыграв на определенном этапе развития учения о шоке важную роль в привлечении внимания исследователей к анализу шока, как поражению целостного организма, в консолидации и формировании новых научных коллективов, теория исчерпала себя и стала тормозом дальнейшему прогрессу.

Необходимо отметить, что, несмотря на догматизм в трактовке теории шока, в нашей стране отмечался значительный прогресс в организации лечения пострадавших. В начале 60-х гг. прошлого столетия в Ленинграде на базе Научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе и ВМА им. С. М. Кирова были созданы первые в СССР специализированные центры, начавшие систематическое изучение шока мирного времени. Первые принципиальные коррективы в представления отечественных ученых о генезе шока у человека были внесены на основе опыта противошокового центра ВМА им. С. М. Кирова. Прежде всего было показано, что клиника и патогенез шока у людей при травмах мирного времени 60-х гг. принципиально не отличается от «военно-травматического» времен Второй мировой войны. Исследователи пришли к выводу, что так же, как и на войне, шок мирного времени является не нозологической единицей, а собирательным понятием схожих патологических состояний различной этиологии и патогенеза (Насонкин О. С., Пашковский Э. В., 1984). Не отрицая важной роли рефлекторных механизмов в генезе шока, хирурги на первый план выдвинули патологические сдвиги, обусловленные повреждением органов и тканей.

В качестве ведущих звеньев патогенеза рассматривались расстройства циркуляции вследствие кровопотери, а также нарушения функции внешнего дыхания, обусловленные повреждениями грудной клетки и легких, углубляющие расстройства периферического кровообращения (Беркутов А. Н. и др., 1967, 1969).

С этих позиций была пересмотрена, а точнее реабилитирована, тактика лечения пострадавших с шоком, оправдавшая себя в годы Второй мировой войны. Одним из главных компонентов противошоковой терапии стали экстренные хирургические вмешательства. Тактика выведения из шока предусматривала в первую очередь раннюю массивную инфузионно-трансфузионную терапию, поддержание адекватного внешнего дыхания и рациональное обезболивание. Было предложено отказаться от понятия «шок» в пользу так называемых «угрожающих состояний».

В очередной раз понятие «шок» проходило проверку на право существования, но теперь уже на родине Н. И. Пирогова, сделавшего 100 лет назад классическое описание его торпидной фазы.

Исходная установка военно-полевых хирургов (А. Н. Беркутов, П. К. Дьяченко, Г. Н. Цыбуляк и др.) была естественной реакцией практиков на теоретические «перегибы», своеобразным научным протестом против косности положений вульгаризированной нейрогенной теории шока, не нашедших подтверждения в клинике. Возникшие противоречия в понимании сущности шока явились продолжением научного конфликта, через который прошли сотрудники Группы № 1 после Великой Отечественной войны. С позиций сегодняшнего дня становится понятным, почему их результаты не могли быть оценены по достоинству.

В. К. Кулагин (1978) полагал, что широкая дискуссия по шоку, развернувшаяся в 60-е гг. в нашей стране, — следствие противоречий между абстрактным и конкретным методами мышления и анализа фактического материала, между общепатологическим и прикладным подходами к проблеме. Однако эта оценка справедлива лишь отчасти, поскольку она не вскрывает главных корней противоречий. К сожалению, в их основе лежало то обстоятельство, что общепатологический подход к решению проблемы шока отечественными теоретиками фактически не применялся; он был подменен воинствующими попытками объяснить сложнейший ансамбль адаптивных и патологических реакций после шокогенной травмы исключительной ролью нарушений функций центральной нервной системы.

Широкое и острое обсуждение проблемы шока оказалось полезным как для клиницистов, так и для теоретиков, поскольку вскрылись не только противоречия между взглядами различных ученых, но и существующие изъяны в теории этого патологического процесса. Они побудили к проведению ряда исследований по изучению общих и частных закономерностей патогенеза шока с новых позиций. Однако процесс осмысления новой методологии анализа шока был трудным и длительным, поскольку речь

шла об изменении научного мышления не отдельных ученых, а их ассоциаций — научных школ.

Дальнейшее изучение проблемы шока в СССР проводилось в направлении поиска адекватных для анализа ведущих звеньев его патогенеза экспериментальных моделей, комплексного изучения роли нарушений функций висцеральных систем организма и их связи с расстройствами нейрогуморальной регуляции, сравнительного анализа данных, полученных в клинике и эксперименте, вскрытия биологической сущности этого патологического процесса, а также совершенствования принципов противошоковой терапии и организации оказания помощи пострадавшим в мирное и военное время.

Прогрессу в изучении проблемы шока в клинике и эксперименте способствовали теоретические исследования, направленные на определение места этого патологического явления в ряду категорий общей патологии. Было показано, что шок не может быть отнесен к болезни или патологической реакции, а тем более к патологическому состоянию или синдрому. По мнению отечественных патологов, шок по всем параметрам подходит под определение типового патологического процесса с характерными для него полиэтиологичностью, общими механизмами патогенеза, а также определенной стадийностью развития (Кулагин В. К., 1975, 1978; Селезнев С. А., 1971–1986; Мазуркевич Г. С., 1981; Насонкин О. С., Пашковский Э. В., 1984). Несмотря на дискуссионность этого положения, представление о шоке как типовом патологическом процессе утвердилось в современной отечественной литературе (БМЭ, т. 27, 1986).

В середине 60-х гг. XX столетия в изучении проблемы отчетливо обозначилась тенденция отхода исследователей от попыток анализа шока с позиций унитарных представлений о его сущности. Достижения физиологии, биохимии, биологии и других естественных наук (теория функциональных систем, учение о рецепторах, вскрытие законов энергообеспечения организма, понятие о генетической детерминированности многих реакций организма и др.) свидетельствовали, что дальнейший прогресс в изучении шока невозможен без анализа соотношений патологических и адаптивных реакций всех систем организма как целого в каждом конкретном случае.

По мере совершенствования работы специализированных центров и накопления опыта проблема клинического шока постепенно переходила из хирургической в реаниматологическую. Благодаря такой эволюции взгляд на проблему шок у человека стал изучаться и лечиться универсалами, сочетавшими прагматизм хирургов с логикой мышления клинических физиологов. Это положительно отразилось на эффективности противошоковой терапии.

Однако, как показал опыт интенсивного лечения пострадавших с шоком, решение одних проблем обуславливает появление

новых. Уже в конце 60-х гг. стало прогрессивно увеличиваться число людей с последствиями «гиперреанимации», которые становились неполноценными, а порой утрачивали человеческий облик вследствие гибели высших нервных структур (Беркутов А. Н. и др., 1967). Отрицательные последствия массивной инфузионно-трансфузионной терапии раненых на поле боя отмечали реаниматологи в период американской агрессии во Вьетнаме. Было показано, что вливание больших объемов кровезаменителей в ряде случаев вызывает дыхательную недостаточность вследствие отека легких, а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Ятрогенные органные повреждения (печени, почек и других органов) были отмечены и в противошоковых центрах после длительных инфузий вазопрессоров, в частности, норадреналина. Становилось все более очевидным, что противошоковая терапия, проводимая без учета нового качества функционирования регуляторных систем организма и направленная на скорейшее достижение «нормальных» уровней значений их основных параметров, несет в себе не меньше опасности для пострадавшего, чем ее задержка.

Специалисты в области интенсивной терапии шока столкнулись и с проблемой общей реаниматологии — постреанимационной болезнью, «ятрогенной» по своей формальной природе, но являющейся не следствием врачебной ошибки, а результатом особого состояния организма, пережившего терминальное состояние (Неговский В. А. и др., 1987).

По мере совершенствования диагностики в клинике утверждалось представление, что общее состояние после травмы может определяться не только шоком, но и другими патологическими процессами, которые утяжеляют течение шока. Более половины пострадавших, выведенных из тяжелого шока, погибли в постшоковом периоде от различного рода осложнений, а летальность при шоке оказалась ниже, чем частота гибели больных после выхода из него (Кулагин В. К., 1978).

На этом основании было предложено рассматривать шок как один из патологических процессов, входящих в состав более сложного явления — травматической болезни (Давыдовский И. В., 1960; Селезнев С. А., 1968, 1973; Рожинский М. М., 1970, 1977; Дерябин И. И., 1976, 1977; Насонкин О. С., Дерябин И. И., 1987). В дальнейшем было убедительно показано, что основные осложнения постшокового периода тесно связаны причинно-следственными отношениями с тяжестью шока (Дерябин И. И., 1976, 1977; Селезнев С. А., Худайберенов Г. С., 1984).

В настоящее время концепция травматической болезни хотя и не получила окончательного признания, однако находит поддержку среди ведущих специалистов, занимающихся систематической работой в области тяжелой механической травмы и шока (Селезнев С. А., Худайберенов Г. С., 1984; Травматическая болезнь, 1987).

Необходимо отметить, что тенденция к снижению летальности при шоке, обозначившаяся в 60-е и начале 70-х гг. прошлого века вследствие успехов реаниматологии и организации противошоковой помощи оказалась недолговременной. К 80-м годам этот показатель во всем мире стабилизировался и составлял при тяжелом шоке различной этиологии (травматическом, ожоговом, кардиогенном) от 30 до 50 % (Кулагин В. К., 1978; Риккер Г., 1987 и др.). Это свидетельствовало о достижении определенного «потолка» эффективности противошоковой терапии, основанной на традиционных подходах к нормализации жизненно важных функций и необходимости дополнения самих принципов борьбы с шоком (Кулагин В. К., 1978).

Сложившееся положение в учении о шоке явилось закономерным итогом избыточного увлечения аналитическим подходом для решения проблемы в целом, который в отрыве от синтетического всегда таит в себе опасность не увидеть важные общие закономерности реагирования организма на шокогенную травму. Этому способствовала и недостаточная координация исследований по шоку в мировом сообществе. Важным шагом в оптимизации разработок по проблеме и преодолении разобщенности исследований по шоку явилось создание Европейского (Мальме, 1983), а позднее и Всемирного шоковых научных ассоциаций (Монреаль, 1987), в задачи которых входит обеспечение оригинальных исследований в области шока и травмы, интеграция экспериментальных и клинических знаний и концепций, ускорение распространения и использования этих знаний в мире.

Представляется, что в настоящее время возникли наиболее благоприятные условия для создания общей теории патогенеза шока, познания его сущности, решения методологических вопросов, которые представляют уже далеко не академический интерес, а вытекают из настойчивых требований практической медицины. К сожалению, эти разделы общей патологии и по сей день остаются своеобразной «ахиллесовой пятой» в учении о шоке.

Концепции, претендовавшие в свое время на основополагающие для понимания общего патогенеза шока с позиции гипобиоза, общего адаптационного синдрома, теории функциональных систем, шоковой клетки и другие (Шерман Д. М., 1972; Кулагин В. К., 1978; Мазуркевич Г. С., 1981; Лемус В. Б., 1983; Насонкин О. С., Пашковский Э. В., 1984; Laborit H., Huguenart P., 1954; Seley H., 1966; Шутеу Ю., 1981 и др.), пока не могут полностью удовлетворить не только клиницистов, но и теоретиков.

История изучения проблемы шока не является исключительной в медицинской науке. Ее прогресс на всех этапах был обусловлен не только развитием медицины, но и достижениями в смежных областях знаний (химии, физики, кибернетики, физиологии, биохимии и др.). Анализ исторических аспектов изучения шока подтверждает справедливость тезиса об интернациональности науки в целом. Он свидетельствует, что проблемы меж-

дународного масштаба, к которым относится и шок, должны решаться на основе мирового опыта и при тесном сотрудничестве исследователей всех стран. Различные исторически сложившиеся подходы к анализу шока обогащают теорию этого сложного патологического явления, а столкновения различных точек зрения являются механизмом движения к истине.

1.2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ ШОКА. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

1.2.1. ВВОДНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Определение понятия шок представляется важным и в теоретическом и в практическом аспектах. Из него вытекают не только сегодняшние принципы терапии пострадавших, находящихся в угрожающем состоянии, но и методология дальнейшей разработки проблемы. Вместе с тем сложность шока, как процесса, привела в свое время некоторых исследователей к крайнему пессимизму и сомнениям «в возможности ограничить это сложное явление каким-либо определением и выразить содержание этого понятия в сочетании слов» (Равен Р. В., 1944).

Многие отечественные и зарубежные авторы полагают, что понятие «шок» вообще несостоятельно (Беркутов А. Н. и др., 1969; Moore F. D., 1965 и др.). В основе этих и подобных взглядов лежат объективные факторы, в том числе и многообразие причин и видов шока, что чрезвычайно затрудняет вычленение ряда общих фундаментальных закономерностей, присущих всем видам этого процесса. Очевидно, вследствие трудностей такого анализа F. D. Мооре предложил отказаться от термина шок как устаревшего и нелогичного понятия, поскольку оно суммирует весьма разнообразные с клинической и терапевтической точек зрения случаи. Его фраза «имеется столько же типов шока, сколько и возможностей умереть» подменяет понятие типового патологического процесса конкретными клиническими диагнозами различных угрожающих состояний. Таким образом, ставится знак равенства между шоком и умиранием, против чего в свое время возражал Н. Н. Бурденко, подчеркивая, что шок не этап умирания, а реакция организма, способного жить.

Уместно отметить, что вопросы определения понятия в науке являются одними из наиболее сложных. С одной стороны, как справедливо заметил О. В. Ключевский (1966), «чем меньше данных, тем разнообразнее возможные решения и тем легче они даются». Казалось бы, с уточнением представлений о патологическом явлении и выяснением его сущности становится возможным и более точное определение самого процесса. На самом же деле применительно к шоку этого не произошло, ибо, как писал И. Р. Петров (1947), в силу накопления огромного числа научных исследований «представления о шоке вообще сделались более рас-

пловчатыми и менее определенными, чем раньше, а разногласия по этому вопросу более существенными, чем это было в 19 веке». И сегодня, в начале 21 века, положение существенным образом не изменилось.

О неточности существующих определений шока свидетельствует, в первую очередь, их количество. И. К. Ахунбаев и Г. Л. Френкель еще в 1960 г. привели 119 таких определений шока. Однако этот перечень оказался далеко не полным. В настоящее время их число возросло, поскольку неточность уже известных формулировок побуждает исследователей к новым попыткам более четкого определения существа этого процесса. Ниже приведены примеры определений понятия «шок».

1. Травматический шок — это особое состояние организма, возникающее нервно-рефлекторным путем от воздействия чрезвычайного раздражителя и проявляющееся острым расстройством кровообращения с резким падением кровяного давления и угнетением всех важных функций: нервной системы, кровообращения, дыхания, обмена веществ и др. Травматический шок может привести к смерти (Д. Е. Альперн, 1963).

2. Под шоком понимают общее угнетение важнейших функций организма, возникающее под влиянием чрезвычайных раздражителей (И. Р. Петров, 1966).

3. Травматический шок — это фазный патологический процесс, развивающийся в ответ на сверхсильное раздражение (тяжелую травму). Первичными при шоке являются нарушения функции нервной системы, которые во многом определяют и поддерживают последующие расстройства деятельности других систем и органов. При углублении шока вторичные изменения в виде сосудистой гипотонии, эндокринной и дыхательной недостаточности в свою очередь неблагоприятно влияют на нервную систему и иные системы организма, что в итоге приводит к гипоксии тканей и нарушению всех видов обмена (Г. Д. Шушков, 1967).

4. ...Гемодинамический шок представляет собой состояние кровообращения, при котором ткани тела страдают от недостатка в снабжении питательными веществами, возникающего вследствие неадекватного минутного объема сердца (А. Гайтон, 1969).

5. Гипотермия, артериальная гипотония, мышечная гипотония, низкий уровень обмена веществ, ослабление информационных процессов и другие явления гипобиоза при длительном течении оказывают повреждающее влияние на высшие отделы центральной нервной системы, чем, в конечном итоге, препятствуют восстановлению нормальной жизнедеятельности организма. Следовательно, направленная на спасение жизни эта древняя защитная реакция вступает в конфликт с современной нервной организацией человека и высших животных. Клиническое выражение этого конфликта заключается в симптомокомплексе шока (Д. М. Шерман, 1972).

5. Шок — это синдром, характеризующийся недостаточным для поддержания полноценного питания тканей минутным объемом сердца (Б. Фолков, Э. Нил, 1976).

7. Шок — сложный типовой патологический процесс, возникающий при действии на организм экстремальных факторов внешней или внутренней среды, которые, наряду с первичным повреждением, вызывают чрезмерные и неадекватные реакции адаптивных систем, особенно симпатно-адреналовой, стойкие нарушения нейроэндокринной регуляции гомеостаза, особенно гемодинамики, микроциркуляции, кислородного режима организма и обмена веществ (В. К. Кулагин, 1978).

8. ...Под шоком понимают особую форму реакции организма, состоящую из нарушений микроциркуляции, вследствие шок-специфической вазомоторики. Последняя, в свою очередь, может являться следствием развивающейся реакции, состоящей из физиологических механизмов адаптации, направленных на сохранение достаточности тканевой перфузии (D. Neene, 1978).

9. Гиповолемический шок — это синдром, характеризующийся на клеточном уровне тяжелой гипоксией с накоплением свободных радикалов, что благодаря блокаде систем транспорта и использования кислорода вызывает глубокие морфофункциональные повреждения за счет полипептидных и фосфолипидных систем мембраны с последующим падением внутриклеточных энергетических уровней (G. Corbucci et. al., 1980).

10. Патологический шок означает, таким образом, расстройство капиллярной перфузии с недостаточным снабжением кислородом и нарушением обмена веществ клеток различных органов (Х. П. Шустер, Х. Шенбор, Х. Лауэр, 1981).

11. ...Шок — это сложный полиэтиологический и полипатологический процесс, свидетельствующий о тяжелом состоянии больного и характеризующийся острой недостаточностью кровообращения в сочетании с крайним напряжением нейроэндокринных механизмов регуляции... (О. С. Насонкин, 1984).

12. Шок... — типовой фазово-развивающийся патологический процесс, возникающий вследствие расстройств нейрогуморальной регуляции, вызванных экстремальными воздействиями (механическая травма, ожог, электротравма и др.) и характеризующийся резким уменьшением кровоснабжения тканей, непропорциональным уровнем обменных процессов, гипоксемией и угнетением функций организма (БМЭ, 1986).

13. Шок — остро развивающаяся недостаточность кровоснабжения жизненно важных органов с последующей гипоксией тканей. Для шока характерны симптомы нарушений функций многих органов (Г. Риккер, 1987).

14. ...Травматический шок есть типичная реакция организма, развивающаяся в ответ на травму и присущая млекопитающим..., ...это врожденная защитная реакция организма, направленная на предупреждение возможной кровопотери или уменьше-

ние ее размеров, а также на обеспечение выживания организма в условиях малого объема циркулирующей крови (Г. Л. Ратнер, 1988).

15. ...Шок — своеобразная реакция организма на ранения или повреждения, которая сопровождается нарушением и неуклонным ухудшением жизнедеятельности организма в результате воздействия чрезвычайного раздражителя. В его основе лежат нарушения функций нервной системы, гемодинамики, дыхания, эндокринных желез и обмена веществ (Медицина катастроф, 1996).

16. ...Шок — не артериальная гипотензия или гипоперфузия, скорее это состояние неадекватной оксигенации тканей (P. L. Marino, 1998).

Однако и новые определения шока, предложенные отечественными и зарубежными исследователями, базируются на подходах, которые не позволяют относить шок к категории типовых патологических процессов. Основное внимание они уделяют клиническим проявлениям патологического явления. Под шоком понимают любой синдром, возникающий после тяжелой травмы, отравления, острого инфекционного заболевания, эмболии магистральных сосудов и т. д., характеризующийся, в первую очередь, выраженными расстройствами циркуляции, приводящими к явлениям полиорганной недостаточности. Определения такого рода являются отражением одного из подходов (клинического) к решению проблемы. Они заостряют внимание на тяжести шока, его грозных осложнениях и исходах. Это вполне оправдано, так как такой подход мобилизует внимание специалистов на категории пострадавших, нуждающихся в неотложном проведении реанимационных мероприятий и интенсивной терапии. Основными недостатками таких определений шока являются их узкий прикладной характер, не вскрывающий существа процесса, и часто умозрительные построения при трактовке физиологического смысла изменений различных параметров, отражающих деятельность систем организма.

Часть определений шока (5, 7, 12, 14), отличается более широким подходом к проблеме, в которых сделаны более или менее удачные попытки определить существо нарушений функций, характерных для этого процесса, отличается более широким подходом к проблеме. Но и эти определения шока, в первую очередь травматического, нельзя признать удовлетворительными из-за их неконкретности. Подавляющее их большинство приложено не только к шоку, но и к другим патологическим процессам (гипоксия, воспаление, эмболия крупных сосудов, пороки сердца и т. д.). Иными словами, при их разработке весьма часто не соблюдались «правила определения понятия», узаконенные формальной логикой (Кондаков Н. И., 1971). Так, БМЭ (1986), шок рассматривается как типовой фазоворазвивающийся патологический процесс, возникающий вследствие расстройств нейрогуморальной регуляции. Тем не менее, это определение не характеризует биологическую сущность процесса.

В принципе допустимо параллельное существование нескольких определений патологического процесса. К сожалению, определения понятия «шок» с общебиологических позиций практически нет, что является существенным тормозом разработки проблемы. В этом плане заслуживают внимания определения 5 и 14, в которых сделаны попытки подойти к трактовке шока как к общей реакции организма, элементы которой закодированы в генотипе, и вскрыть существо присущих шоку процессов не только повреждения, но и защиты организма в экстремальных условиях.

В последние десятилетия теория шока обогатилась рядом новых положений об общих и частных сторонах патогенеза и биологической сущности этого патологического явления. Это позволило систематизировать имеющиеся сведения для рассмотрения проблемы с более широких биологических позиций. В настоящее время очевидно, что полная разработка проблемы шока не может быть сведена только к раскрытию причин и механизмов развития патологического явления. Еще И. В. Давыдовский (1968) подчеркивал, что вопросы этиологии и патогенеза не исчерпывают теоретических основ патологии и «завершающим актом познания является раскрытие сущности процесса, то есть ответ на вопрос, в чем его биологическое значение, для чего он существует в природе». Полагают, что шок — это одна из форм проявления адаптации организма при экстремальных воздействиях. Именно принцип приспособления (адаптации) является первым, характеризующим болезнь как биологическое явление (Чернух А. М., 1979). Для изменений ряда функций при шоке организм имеет готовые механизмы (срочная адаптация), для других же — только генетические предпосылки, т. е. генетическая программа предусматривает не сам шок, а возможность его реализации (долговременная адаптация) (Меерсон Ф. З., 1977–1995).

Отсюда вытекает важная роль в развитии факторов внутреннего порядка, часть из которых закреплена в генотипе. Этому обстоятельству при анализе патогенеза шока не уделяется достаточного внимания. Вместе с тем, как справедливо подчеркнул В. Ф. Бассин (1967): «...нет ничего методологически более неправильного, чем игнорирование зависимости приспособительной деятельности от факторов не только внешнего, но и внутреннего порядка».

Эволюционная детерминированность шокового процесса предполагает наличие определенной целесообразности. Это значит, что шок является по своему существу «мерой защиты» (по выражению И. П. Павлова), и основные отклонения важнейших функций организма при этом процессе могут носить целесообразный адаптивный характер, так как направлены на выживание особи и вида в целом. Эта точка зрения в отечественной литературе обсуждена Д. М. Шерманом (1972, 1981).

Одним из аргументов для непризнания шока типовым патологическим процессом служит то обстоятельство, что он часто име-

ет отрицательное биологическое значение, т. е. заканчивается гибелью организма. П. Н. Веселкин и соавт. (1966) справедливо заметили, что эволюционно выработанные приспособительные реакции не могут быть абсолютно целесообразными. Стереотипный (исторически обусловленный) характер этих реакций как раз и исключает возможность «целесообразного» адаптивного приспособления их к особенностям патологических ситуаций, резко отклоняющихся от обычного, часто встречающегося типа. Это значит, что при определенной интенсивности повреждения, организму может просто не хватить «запаса прочности».

В значительной мере непризнание шока типовым патологическим процессом связано и с неверной оценкой роли стресса в патологии, а именно, многие исследователи, по мнению Ф. З. Меерсона (1986), недооценивают роль стресса как звена адаптации, благодаря чему большинство людей и животных, поставленных в так называемые безвыходные ситуации, не погибают, а приобретают резистентность к ним. Полагают, что адаптация, как процесс, обеспечивает сохранение жизни в тех чрезвычайных ситуациях, которые не могут быть преодолены путем простых реакций избегания, избавления или путем специфического приспособления к какому-либо физическому, химическому или биологическому фактору. В этой связи представляется необходимым рассмотреть некоторые общие тенденции в эволюции механизмов адаптации, в том числе и к экстремальным факторам среды.

1.2.2. ФОРМЫ И МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ФАКТОРАМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Показано, что адаптация живых систем к действию возмущающих факторов среды формировалась на основе активных и пассивных способов защиты, а также специфических и неспецифических механизмов, обеспечивающих поддержание гомеостаза на оптимальном для жизнедеятельности уровне. Для низкоорганизованных животных характерна зависимость функций от изменений условий внешней среды. Например, у ящерицы, сидящей на солнце, температура тела благодаря нагреву солнечными лучами может на 10–20° превышать температуру окружающего воздуха (Шмидт-Ниельсен К., 1982). При экстремальных воздействиях ведущая роль в поддержании жизнедеятельности у них принадлежит пассивным способам защиты. Обеспечение повышенной резистентности достигается как за счет неспецифических, так и специфических механизмов, противостоящих повреждающим агентам.

Ведущим механизмом неспецифической резистентности к повреждениям является обеспечение функционирования клеточных структур при резких изменениях гомеостаза (терморегима, ионного состава крови и кислородного обеспечения). Так, у черепах

после 2 ч пребывания под водой обмен поддерживается на уровне, который устанавливается после дыхания чистым азотом. Энергетический обмен у них целиком определяется анаэробными процессами, продолжающимися при полном отсутствии кислорода (Шмидт-Нильсен К., 1982).

У низших животных важную роль в адаптации играют и такие пассивные формы защиты как панцири, иглы и другие образования, предотвращающие или ослабляющие грубые повреждения внутренних органов при агрессии. Любопытно отметить, что черепахи и крокодилы остановились в своем развитии вследствие гипертрофии пассивных форм защиты. Однако, благодаря ограничению «свободы», низшие животные, по сравнению с высшими, способны существовать при более широких изменениях условий внешней среды, в том числе и при экстремальных воздействиях (Шмальгаузен И. И., 1968; Шкорбатов Г. Л., 1982; Лабора А., Гюгенар Г., 1956 и др.).

Способы взаимоотношений высших животных с внешней средой и защиты от экстремальных воздействий принципиально отличны. Поддержание известной независимости внутренней среды от внешней у них обеспечивается за счет формирования активных приспособительных реакций. Они же лежат и в основе механизмов восстановления гомеостаза после экстремальных воздействий. Полагают, что благодаря совершенствованию активных форм защиты птицы и млекопитающие «развились с поразительной, совершенно беспрецедентной скоростью» (Шмальгаузен И. И., 1968).

Активная адаптация высших животных к экстремальным условиям достигается за счет включения неспецифических и специфических механизмов. Неспецифические нейрогуморальные реакции энергетически экономичны, поскольку они повышают устойчивость организма не только к конкретному воздействию, но и ряду других, т. е. обеспечивают перекрестную резистентность (Селье Г., 1960). Во взаимоотношениях высших организмов с внешней средой важную роль играют активные формы защиты. В их формировании ведущее значение принадлежит прогрессивному развитию центральной нервной системы и адекватно ей аналитического и исполнительного аппаратов (Орбели Л. А., 1961; Шмидт-Нильсен К., 1982). Как известно, неспецифические структуры мозга, обеспечивающие генерализованные реакции организма, филогенетически более древние. По данным А. И. Карамяна и др. (1971), то направление развития мозга, которое становится ведущим у млекопитающих, закладывается у амфибий и рептилий. В частности, в таламусе лягушки проявляется начальный этап специализации афферентного представительства (зрительного и соматического). Поэтому ответы на раздражение, в частности обонятельной луковицы лягушки, регистрируются по всему полушарию мозга, в то время как зона зрительных и соматических ответов занимает лишь небольшой

участок. В ходе эволюции обособляются специфические пути. Это приводит к уменьшению генерализованных и увеличению специфических ответов у высших животных. За счет таких активных специализированных реакций, как «борьба или бегство», высшие животные наиболее эффективно способны предотвратить саму травму, либо ослабить ее. Регуляторные и исполнительные системы высших организмов обеспечивают и такие защитные реакции, которые по внешним проявлениям напоминают пассивно-оборонительные. В частности, у некоторых видов взрослых и молодых животных в экстремальных условиях возникает реакция «мнимой смерти» (Фолков Б., Нил Э., 1976). У отдельных видов животных при изменениях условий внешней среды проявляется гипобиотическая реакция, обеспечивающая наиболее эффективную защиту от действия самых разнообразных экстремальных факторов (Тимофеев Н. Н., 1983).

Вместе с тем показано, что пассивные формы защиты, характерные для более ранних этапов эволюции, у высших животных не утрачены. При недостаточной эффективности новых механизмов старые функциональные отношения могут в большей или меньшей мере использоваться для поддержания гомеостаза в экстремальных условиях. Они составляют как бы основу для перестройки деятельности всех систем организма в новых условиях существования (Орбели Л. А., 1958; Веселкин П. Н., 1962; Шевелько Е. А., 1969; Шерман Д. М., 1972; Сиротинин Н. Н., 1981 и др.).

Таким образом, в процессе приспособления живых систем к экстремальным условиям существования эволюционно прогрессивными были те механизмы, которые обеспечивали возможность предупреждения или ослабления повреждения, а не приспособления к его последствиям. После свершившегося повреждения древние механизмы защиты выступают в диалектическом единстве с современными и включаются при недостаточной эффективности последних для поддержания ведущих гомеостатических констант на безопасном уровне.

1.2.3. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ШОКА В ФИЛО- И ОНТОГЕНЕЗЕ

Биологическая сущность любого типового патологического процесса, в том числе и шока, не может быть вскрыта без анализа общих закономерностей его формирования в процессе исторического и индивидуального развития, а также без понимания сущности диалектики реакций адаптации и повреждения, проявляющихся после шокогенного воздействия.

В процессе эволюции устойчивость позвоночных к воздействию токсических факторов, а также травмы и кровопотери уменьшалась. Показано, что минимальные смертельные дозы гистамина

у лягушек, белых мышей, кроликов и собак существенно различаются и составляют соответственно 2000, 300, 3 мг/кг массы тела (Сиротинин Н. Н., 1981).

Схожая направленность в изменении резистентности позвоночных была выявлена и при геморрагическом шоке. Аналогично снижается и устойчивость животных к острой массивной кровопотере в сравнительном ряду: земноводные рептилии — птицы — млекопитающие (Тюкавин А. И., Мазуркевич Г. С., 1984; Kovach A. B. et al., 1968; Nickerson M., 1970). Наибольшая выживаемость и продолжительность жизни при постгеморрагической гиповолемии наблюдается у лягушек и наименьшая — у собак и обезьян (рис. 1.1). В филогенезе изменялись не только выраженность расстройств функций, но и принципы восстановления нарушенного гомеостаза. Так, у низших позвоночных и птиц нарушения кровообращения наименее выражены, а ведущая роль в их компенсации принадлежит механизмам отсроченной адаптации, а именно: ликвидации материальных потерь, дефицита объема крови, за счет быстрого привлечения в циркуляцию внесосудистой жидкости. У млекопитающих на первый план выступают механизмы экстренной адаптации, обеспечивающие приспособление к гиповолемии — увеличение числа сердечных сокращений и перераспределение кровотока, обусловленное разнонаправленными изменениями сосудистого тонуса в различных регионах тела. Последние обеспечивают переадресовку уменьшенного

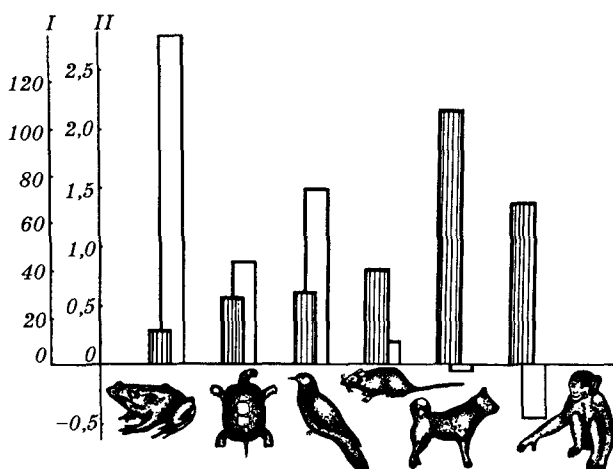


Рис. 1.1. Скорость спонтанного восстановления объема циркулирующей плазмы (ОЦП, светлые столбики) и величина общего периферического сопротивления сосудистого русла (ОПС, заштрихованные столбики) у позвоночных после массивной кровопотери:

I — ОПС (дин. с. см^{-5} на 100 г массы тела); II — скорость восполнения ОЦП (мл. ч^{-1} на 100 г массы тела)

сердечного выброса на фоне гиповолемии преимущественно к жизненно важным органам (мозг, сердце и др.) за счет ограничения кровотока в органах брюшной полости и скелетной мускулатуре. Восстановление объема циркулирующей крови при шоке у млекопитающих за счет внесосудистой жидкости происходит крайне медленно и, в отличие от лягушек (10–15 мин), этот процесс занимает от 24 до 72 ч (Гайтон А., 1969; Lucas C. E., 1977). У высших животных при шоке наблюдаются и более выраженные нарушения кислородного гомеостаза. У низших позвоночных дефицит потребления кислорода не наблюдается уже через час после массивной кровопотери. В то же время у млекопитающих кислородный долг при тяжелом шоке постоянно растет, а его увеличение до 150 мл на кг массы тела является критическим и неизбежно приводит к гибели (Гайтон А., 1969).

Помимо циркуляторных расстройств и снижения кислородной емкости крови увеличению несоответствия доставки кислорода тканям и их потребностям в нем способствует свойственная млекопитающим при шоке катаболическая реакция, резко повышающая энергетические затраты организма (Шик Л. Л., 1945; Лабори А., Гюенар П., 1954; Шутеу Ю., 1981 и др.).

Однако принцип «централизации ресурсов» в обеспечении выживаемости высших организмов в экстремальных условиях характерен не только для систем циркуляции, но является фундаментальным и для других, эволюционно более древних и устойчивых систем (например, клеточных и субклеточных, ответственных за метаболизм). Так, наряду с типовыми перераспределениями кровотока при шоке у млекопитающих отмечается «централизация метаболизма» (Haider A., 1981). На фоне гипергликемии и повышенного содержания инсулина в крови глюкозу утилизируют не все ткани. Она избирательно поглощается клетками головного мозга, макрофагальной системы, эритроцитами, мозговым слоем надпочечников и костным мозгом.

Не исключено, что повышенная устойчивость низших позвоночных к шокогенным воздействиям связана с преобладанием у них анаэробного типа энергетического обмена, в том числе и с различиями в реакциях цитохромных систем при гипоксии. Показано, что черепахи могут сохранять жизнедеятельность в течение нескольких часов в условиях аноксии (Иванов В. И., Турдыев А. А., 1985). Фармакологическая блокада анаэробного гликолиза лишает их резистентности к кислородному голоданию. В условиях гипоксии низшие позвоночные способны к резкой активации цитохромных систем, в частности в мозге.

Цитохромные системы наземных позвоночных, за исключением черепах, лишены этой способности: при уменьшении напряжения кислорода в среде до 10–15 мм рт. ст. скорость окислительных реакций снижается вдвое (Вержбинская Н. А., 1958; Сиротинин Н. Н., 1963). У млекопитающих также активируется анаэробное звено энергетического цикла. Показано, что активация

гликолиза лишь при условии элиминации лактата или предупреждения его образования может быть эффективным механизмом компенсации нарушений энергетического гомеостаза при гипоксии различного генеза (Виноградов В. М., 1973). Однако у высших организмов после шокогенных воздействий происходит накопление лактата и других продуктов метаболизма в клетках и крови, что приводит к тяжелым нарушениям кислотно-основного состояния, затруднению реализации энергии АТФ, отеку мозга.

Снижение резистентности позвоночных к агрессии в ходе эволюции является отражением изменения способов адаптации и типов реагирования животных и человека при экстремальных воздействиях. Усложнение регуляторных систем, увеличение вариабельности и дифференцированности ответов повышало адаптацию высших животных к обычным для жизнедеятельности изменениям внешней и внутренней среды. Вместе с тем это привело к уменьшению надежности адаптивных систем при воздействиях (тяжелая травма, токсемия и др.), резко отличающихся от постоянно встречающихся.

Исследования онтогенетических аспектов проблемы шока свидетельствуют, что в процессе индивидуального развития высших позвоночных, включая человека, резистентность к шокогенным воздействиям также изменяется.

Первое тяжелое травматическое воздействие, сродни шокогенному, испытывает плод во время родов. Наиболее выражено оно, по сравнению с другими плацентарными (коровы, свиньи), у человека. Это обусловлено, в первую очередь, тем, что у человека развитие мозга, а, следовательно, и величина головки плода опережает в процессе эволюции изменения размеров тазового кольца. Несмотря на резкие нарушения плацентарного кровотока и сдавление мозга плода в родах, в абсолютном большинстве случаев этот процесс заканчивается для ребенка благополучно. В последние годы это связывают прежде всего с тем, что с началом родовой деятельности плод впадает в состояние повышенной резистентности к травме и интернатальной гибернации (Бабкин П. С., Бабкина И. П., 1987). Механизмы интернатальной гибернации во многом остаются неясными. Однако полагают, что ведущими среди них являются гормональные реакции, которые у некоторых видов позвоночных ответственны за гипобиоз. Явления гибернации у плода человека, по сравнению с другими плацентарными, наиболее выражены и сохраняются у ребенка на протяжении 2–3 дней после рождения, убывая с момента первого вдоха.

Установлено, что в первые дни после рождения организм также способен относительно хорошо переносить экстремальные воздействия (Теодореску-Экзарку К., 1972), а шок как патологический процесс по мнению Э. А. Аршавского (1950), в этот период вообще вызвать не удастся. В ответ на сильное болевое раздраже-

ние и тяжелую травму щенки первых дней жизни реагируют общим оцепенением и гиподинамией (Аршавский Э. А., Розанов В. Д., 1970; Schmidt H., Hollmann G., 1978). Анализируя большой клинический материал (более 10 000 наблюдений), А. Б. Русаков, Л. М. Яковенко (1984) пришли к выводу, что шок после травмы у детей встречается реже, чем у взрослых, и протекает более легко. У детей и взрослых шок был отмечен соответственно в 0,6 % и 9,3 % случаев.

По мере включения регуляторных гомеостатических систем, в частности симпатико-адреналовой, на 4–5 сутки рождения устойчивость молодых особей к шокогенным воздействиям уменьшается и приближается к резистентности взрослых животных (Семкин В. И., 1967; Теодореску-Экзарку, 1972; Karitzky, 1978; Schmidt H., Hollmann G., 1978). Частота возникновения травматического шока при переломах костей конечностей у детей увеличивается с возрастом: до 1 года — 0 %, в 10–15 лет — 0,9 % (Русаков А. Б., Яковенко Л. М., 1984).

В восстановлении расстройств гомеостаза после шокогенного воздействия у новорожденных участвуют как механизмы, характерные для ранних этапов эволюции, так и современные. У новорожденных поросят после потери 30 % объема циркулирующей крови уже через 14 ч отмечается полное восстановление общего количества белков плазмы. Этот процесс сочетается с восстановлением и объема циркулирующей плазмы, активацией эритропоэза (Le Gal Yves M., 1983). В экспериментах на плодах овец было показано, что у них более высокая податливость интерстиция, а коэффициент капиллярной фильтрации в 5–10 раз больше, чем у взрослых животных (Brace R., Gold P., 1984).

Исследования А. La Sala, Н. Strassner (1986) свидетельствуют, что в ответ на гипоксию плод реагирует увеличением кровотока в важнейших органах жизнеобеспечения. У новорожденных за счет этого адаптивного механизма после кровопотери при артериальной гипотензии до 60 мм рт. ст. общий мозговой кровоток не изменяется. При более выраженном уменьшении артериального давления отмечена мозаичность расстройств мозговой циркуляции, наибольшие нарушения выявлены в больших полушариях и наименьшие в стволе мозга (Laptook A. et al., 1983).

В процессе индивидуального развития новорожденных снижается устойчивость не только к тяжелой механической травме и кровопотере, но и к другим шокогенным факторам. При этом выявлена связь между резистентностью новорожденных и их способностью к самостоятельной адаптации в новой среде обитания (Сиротинин Н. Н., 1987).

Толерантность к гистамину животных, рождающихся сильно недоразвитыми (крольчата), значительно выше, чем у взрослых животных. Так, новорожденные кролики переносят 800 мг/кг гистамина, тогда как взрослые особи погибают от 3 мг/кг. Морские свинки, рождающиеся хорошо развитыми, зрячими, с устой-

чивой терморегуляцией, по своей чувствительности к гистамину лишь немного уступают взрослым. Новорожденные щенки по своей развитости занимают промежуточное положение между кроликами и морскими свинками. Такое же место у них и по чувствительности к гистамину. С возрастом их чувствительность к гистамину повышается, а после 1–1,5 мес. жизни реакция молодых особей не отличается от взрослых (Сиротинин Н. Н., 1981).

Общие закономерности реагирования организма на шокогенное воздействие в онтогенезе отражают тенденции, которые прослеживаются в филогенезе. В процессе индивидуального развития устойчивость высших животных к агрессии снижается по мере совершенствования гомеостатических реакций, обеспечивающих независимость жизнедеятельности при изменениях условий внешней среды. Механизмы защиты предотвращают развитие шока, в его медицинском понимании, после тяжелых повреждений у высших позвоночных лишь в интернатальном и ближайшем постнатальном периодах. Они обеспечивают жизнедеятельность организма на уровне, соответствующем ранним этапам эволюции видов.

Таким образом, данные по фило- и онтогенезу шока свидетельствуют, что адаптивные реакции, обеспечивающие в процессе эволюции прогрессивное развитие видов, становятся менее адекватными для компенсации последствий шокогенных воздействий. Известно, что более дифференцированные структуры, сформированные для тонкого приспособления организма к среде, легче подвергаются полуму, а их восстановление происходит труднее (Франкштейн С. И., 1957). Этим обусловлено появление в процессе исторического развития видов не только шока в его медицинском понимании, но и других патологических явлений, неизвестных на более ранних этапах эволюции, в частности, так называемых болезней регуляции (Крыжановский Г. Н., 1981).

1.2.4. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ШОКЕ

Рассматривая шок как форму адаптации организма к экстремальным условиям существования, следует учитывать, что он формировался на основе как пассивных, так и активных реакций защиты. При этом у высших организмов активные формы защиты были определяющими. Развитие механизмов активной защиты шло не по пути ликвидации последствий повреждений, а в направлении избегания неблагоприятных воздействий среды, главным образом за счет развития нервной системы (усовершенствования дистантной рецепции, долгосрочного и немедленного прогнозирования ситуации и т. д.) и двигательной мускулатуры, на долю которой приходится 40–45 % массы тела. Поэтому борьба с агрессией, даже после шокогенного воздействия, начинается

с включения активных форм защиты, и лишь при их несостоятельности включаются более древние пассивные формы обороны. Исследователями неоднократно демонстрировалось, что начальные изменения функций различных систем организма на фиксацию ненаркотизированных животных и их травмирование идентичны, но принципиально отличны от изменений, наблюдаемых при шоке.

О физиологическом смысле начальных реакций свидетельствует своеобразное перераспределение кровотока, характеризующее энергетические запросы различных систем организма. В это время увеличиваются объем циркулирующей крови, сердечный выброс, артериальное давление, кровоток в жевательной мускулатуре, скелетных мышцах конечностей и туловища. Повышаются температура тела и суммарное потребление кислорода, возрастает инкреторная активность некоторых эндокринных желез, в первую очередь, передней доли гипофиза, коркового и мозгового слоя надпочечников (Мазуркевич Г. С., 1967; Holobut W., 1964). Часть этих реакций воспроизводится у животных при электрической стимуляции так называемых защитных зон гипоталамуса (Фолков Б., Нил Э., 1976). Физиологический смысл этих изменений понятен: в крайних вариантах сложившейся ситуации особь могут выручить либо победа над противником, либо бегство от него (*plight or fight*) (Фолков Б., Нил Э., 1976). Это требует большой мышечной деятельности, которая обеспечивается энергетически за счет перераспределения повышенного сердечного выброса преимущественно в скелетную мускулатуру.

Совершенно иные изменения происходят при несостоятельности активных форм защиты. Генерализованная стимуляция деятельности систем в большинстве случаев сменяется их угнетением. Повышенную активность сохраняют лишь те системы, которые обеспечивают неспецифическую резистентность организма (гипофизарно-адреналовая, симпатико-адреналовая и др.).

На этот момент необходимо обратить особое внимание, так как в литературе по проблеме шока на протяжении более 100 лет неоднократно повторялось, что типичными для этого процесса являются угнетение и даже «жизнеопасные нарушения функций всех органов, систем и процессов» (Жижин В. Н. и др., 1977), «депрессия всех рефлекторных дуг», «состояние резкой депрессии всех жизненных процессов», «крушение всех физических и психических функций» и т. д. (Ахунбаев И. К., Френкель Г. Л., 1960). Представляются, по крайней мере, спорными две позиции авторов, придерживающихся такой точки зрения. Во-первых, угнетения функций при патологии, в том числе и при шоке, далеко не всегда могут быть квалифицированы как нарушения, поскольку ряд из них носит адаптивный, приспособительный характер. Во-вторых, нет доказательств, что при шоке нарушаются все функции. Бесспорно другое — мозаичность изменений деятельности различных систем.

Действительно, для торпидной фазы шока характерна минимизация деятельности одних систем на фоне максимально возможной гиперфункции, находящейся на грани срыва, других систем.

С одной стороны, после кратковременного возбуждения специфических структур мозга во время травмы и сразу после нее наступает резкое снижение активности регуляторных центров и расcoordинация в их работе (Насонкин О. С., Пашковский Э. В., 1984; Peterson S., Hangen E., 1963 и др.). Уменьшается поток ноцицептивной импульсации и эфферентных импульсов к скелетной мускулатуре, органам желудочно-кишечного тракта, размножения и другим. С другой стороны, продолжается стимуляция неспецифических систем мозга (ядра гипоталамуса, лимбико-ретикулярного комплекса), определяющих активацию механизмов неспецифической защиты (САС, ГГАС и др.). В частности, при шоке концентрация норадреналина возрастает в 10–12 раз, адреналина в 70–100 раз, содержание АКТГ увеличивается в 3,3 раза (Забродин О. Н., 1984; Давыдов В. В. и др., 1987; Longerbeam J. et al., 1962; Chien S., 1967 и др.).

Усиление функциональной активности неспецифических систем мозга детерминирует не только их преимущественное энергообеспечение, но и обуславливает структурные повреждения регуляторных центров, несмотря на повышенную устойчивость древних отделов ЦНС к гипоксии (Бадалян И. О., 1978; Четвериков Д. А. и др., 1978). Действительно, при шоке наиболее выраженные изменения в потреблении тканями кислорода и значительные морфологические нарушения обнаруживаются в гипоталамусе, особенно в тех отделах, которые связаны с норадренергическими нейронами ретикулярной формации моста и продолговатого мозга (Buxton H., 1977). Как известно, гипоталамическим структурам принадлежит ключевая роль в организации интегративных реакций висцеральных, терморегуляторных и других систем организма, возникающих в ответ на действие различных факторов среды. Во время противошоковой терапии восстановление функций начинается с более древних отделов, при этом нормализация недифференцированных «грубых» функций идет полнее, чем высшей нервной деятельности.

Биологический смысл избирательного торможения функций (двигательной, пищеварения и др.) понятен. Оно направлено на поддержание деятельности ведущих при шоке регуляторных систем и жизни организма в целом при минимизации энергетических затрат (Мазуркевич Г. С., 1981; Насонкин О. С., Пашковский Э. В., 1984). По мнению Д. М. Шермана (1972), этот принцип защиты, для названия которого автор использовал термин гипобиоз, является последним и единственным «филогенетическим резервом» организма.

К числу других неспецифических защитных механизмов, включающихся при шоке на разных уровнях (системном, регионар-

ном, тканевом), относятся централизация кровообращения, гипотермия, стимуляция анаэробного окисления. Развитие гипотермии обусловлено снижением теплопродукции в связи с ограничением кровотока во многих тканях, в том числе и в мышцах. Как известно, КПД мышц равен 25 %, т. е. 75 % химической энергии превращается в тепловую и 25 % — в механическую энергию (Проссер Р., 1978; Смит Дж., 1970). Поэтому уменьшение транспорта кислорода к мышечной ткани ограничивает образование тепла в организме. Полагают, что гипотермия имеет защитный характер, так как при некоторых видах экспериментального шока искусственное снижение температуры тела облегчает течение процесса (Boyer H., Perstin M., 1977).

Любопытно отметить, что наряду с угнетением специфических систем мозга при шоке угнетаются и другие специфические защитные функции, в частности, гуморальные и клеточные механизмы иммунорезистентности. При шоке установлено подавление функции ретикулоэндотелиальной системы (Blattberg B., Levy M., 1962), снижение содержания иммуноглобулинов (Антипенко В. С. и др., 1978), угнетение фагоцитоза и хемотаксиса нейтрофилов (Hartel H., 1974; Meakins J. et al., 1978). По-видимому, развитие септического и токсического шока связано, в значительной мере, с угнетением антимикробной и антитоксической резистентности, точно так же как развитие травматического шока часто определяется несостоятельностью различных форм защиты, в том числе активации специфических систем мозга и ряда исполнительных систем.

Таким образом, при шоке компенсация расстройств гомеостаза поддерживается за счет экстренного «развертывания» закрепленных в фило- и онтогенезе эволюционно древних и надежных защитно-приспособительных программ. Наряду с этим происходит избирательное торможение современных и энергоемких реакций, играющих второстепенную роль для выживания организма после экстремального воздействия. Для суждения о последовательности включения различных механизмов и о месте шока в защитных реакциях на рис. 1.2 показаны варианты (кривые I—IV) реагирования организма на повреждения, могущие вызвать шок.

Первый вариант характеризуется минимальным включением систем активной защиты. Он типичен для более низких ступеней развития животного мира. У высших позвоночных и человека встречается в интернатальном и раннем постнатальном периодах. В этом случае в ответ на агрессию развивается минимизация жизненных процессов, т. е. своеобразный аналог шока, отмечаемого у взрослого человека. В зависимости от интенсивности травмы процесс заканчивается либо гибелью организма, либо выздоровлением.

Во втором варианте, в отличие от первого, выражена стимуляция систем активной защиты. При их состоятельности и ликви-

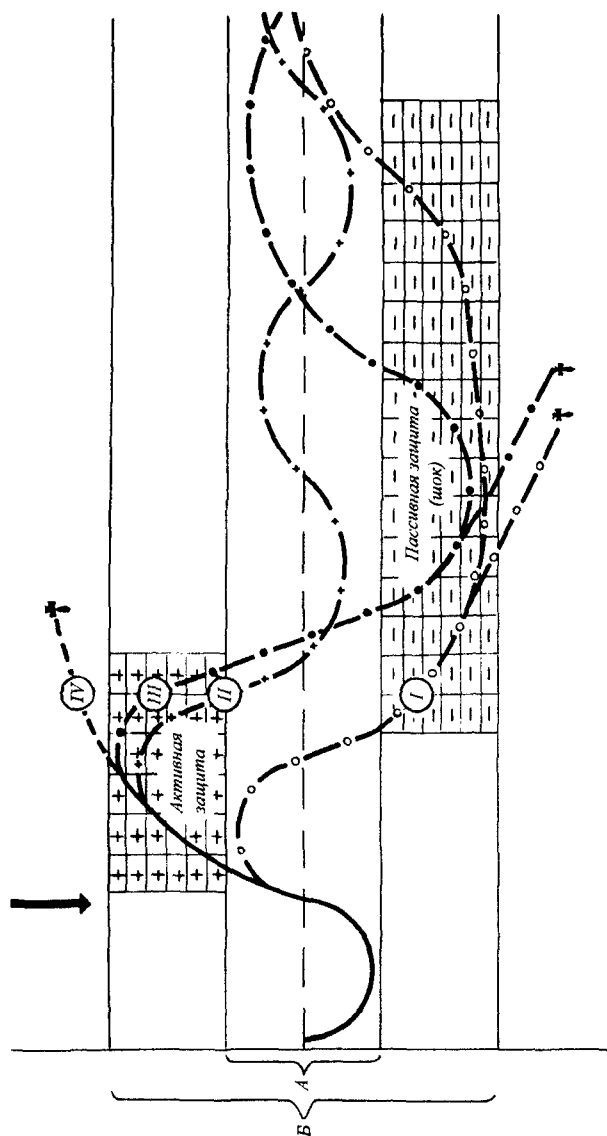


Рис. 1.2. Основные варианты (I-IV) ответов организма на повреждение (обозначено стрелкой):

A — диапазон колебаний параметров функций в обычных условиях жизни; B — диапазон обратимых уклонений тех же параметров в экстремальных условиях. Выход из него приводит к гибели организма. Остальные обозначения см. в тексте.

дации угрозы для жизни происходит нормализация измененных параметров. Включения средств пассивной защиты не происходит, и шок в этом случае не развивается.

Для третьего варианта типичен ярко выраженный комплекс реакций активной и пассивной защиты. Несостоятельность максимальной стимуляции систем активной защиты приводит к развитию комплекса пассивных оборонительных реакций — шоку. Как и в первом варианте, этот процесс заканчивается либо гибелью, либо выздоровлением особи.

И, наконец, последний вариант характеризуется неадекватной (чрезмерной) стимуляцией механизмов активной защиты. Это приводит, по-видимому, к полному системному регуляции и своеобразному «энергетическому кризису» из-за недостаточного обеспечения тканей кислородом. Происходит быстрая гибель организма вследствие остановки дыхания и сердцебиения на фоне повышенной двигательной активности, гипертермии и т. п.

Представленные данные свидетельствуют о том, что шок не является обязательным этапом в реакции организма на чрезмерное воздействие. В двух вариантах из четырех рассмотренных шок не развивается. Поэтому этот процесс можно рассматривать лишь в качестве возможного этапа травматической болезни.

При оценке биологической сущности шока и определении его понятия с позиций эволюционного учения необходимо учитывать следующие моменты.

Реакция организма на воздействие экстремальных факторов среды генетически обусловлена и носит, как правило, двухфазный характер. Первая (активная) фаза характеризуется генерализованной активацией специфических и неспецифических механизмов резистентности. Для второй (пассивной) фазы типично избирательное подавление специфических механизмов защиты и гиперактивация механизмов неспецифической резистентности.

С биологических позиций шок представляет собой пассивную фазу оборонительной реакции организма, развивающуюся в случае несостоятельности активного приспособления. У млекопитающих, включая человека, совершенствование нервной системы и возрастание активноприспособительных (в том числе и поведенческих) реакций, происходило на базе сформированных ранее пассивнооборонительных механизмов. Реализация в полном объеме механизмов пассивного приспособления у высших позвоночных невозможна, поскольку их ведущие гомеостатические системы генетически ориентированы на активные формы адаптации.

На основании изложенного допустимо дать следующее определение понятия «шок».

Шок — это сформировавшаяся в ходе эволюции неспецифическая пассивнооборонительная реакция организма на агрессию, которая характеризуется минимизацией жизнедеятельности и угнетением механизмов специфической резистентности в сочетании со стимуляцией систем, обеспечивающих неспецифическую резистентность.

У млекопитающих и человека в связи с развитием нервной системы и возрастанием защитной роли активноприспособительных, в том числе и поведенческих реакций шок приобретает относительную адаптивность и может иметь отрицательное биологическое значение.

1.2.5. РЕЗЮМЕ

1. В ходе эволюции сформировались активные и пассивные формы защиты, а также специфические и неспецифические механизмы резистентности. У более высокоорганизованных представителей эволюционного дерева преобладают активные формы защиты и специфические механизмы устойчивости.

Шок различной этиологии представляет собой пассивную форму защиты, развивающуюся вследствие несостоятельности филогенетически более поздних активных форм и угнетения специфических механизмов защиты. В их развитии прослеживается конфликт, возникающий между недостаточной активацией филогенетически древних механизмов защиты и угнетением более поздних механизмов, обусловленных высоким развитием нервной системы, особенно у млекопитающих и человека. В соответствии с законом «необратимости эволюции» Долло организм не может вернуться, даже частично, к прежнему состоянию уже осуществленному в ряду его предков. Так, в ходе эволюции утрачены или существенно подавлены некоторые древние механизмы, обеспечивающие резистентность организма к массивной потере крови. К ним относится, в частности, способность к спонтанному восстановлению плазмы крови, которое у млекопитающих и человека либо отсутствует, либо происходит очень медленно (в течение 48–72 ч от момента травмы).

2. В свете современных представлений шок может быть отнесен к так называемым болезням регуляции. Это значит, что комплекс патологических изменений при этом процессе означает не просто полом, а возникновение новой формы функциональной организации — патологической системы, которая работает в необычном режиме и дает новый результат.

3. С учетом формирования патологической системы следует признать, что коррекция функций при шоке должна предусматривать воздействие не только на эффекторные органы, но и на центральный аппарат регуляции. Не воздействовать на центральные звенья — «это все равно, что лечить эпилепсию курареподобными средствами» (Крыжановский Г. Н., 1981). Вместе с тем В. А. Неговский и соавт. (1987) справедливо призывают к бережному подходу при стимуляции функций оживающих высших отделов мозга. Так, чрезмерно усиленное кровоснабжение оживающих нейронов на фоне их повышенной активности приводит к срыву восстановления высших отделов центральной нервной системы.

4. Из приведенных положений вытекают важные следствия, имеющие прикладное значение. Исходя из эволюционной детерминированности процесса, можно полагать, что терапия его не должна базироваться на принципах немедленной нормализации отклонений параметров различных функций. Многие изменения функций при шоке носят целесообразный, адаптивный характер, и задачей терапии является, в первую очередь, не их нормализация, а предупреждение выхода их за границы обратимости. Так, при шоке неоправданно подавление гипотизарно-адреналовой и симпатико-адреналовых систем, немедленное восстановление до нормального уровня артериального давления, температуры тела, стимуляция моторной активности и пищеварения. При лечении необходимо стремиться к оптимизации функций, ибо для больного организма оптимальный уровень функционирования систем может быть как выше, так и ниже нормального. Справедливо выдвинутое положение о том, что терапия пострадавших с шоком не может строиться на показателях функций, характерных для здоровых лиц.

5. Предложенные соображения приложимы для характеристики шока различной этиологии (травматического, геморрагического, кардиогенного, ожогового, септического). Применение их, по-видимому, неоправданно для характеристики некоторых процессов, которые ошибочно включены в группу шока (шок при некоторых отравлениях, от переутомления и др.).

Выдвинутые в настоящем разделе положения не противоречат современным конкурирующим теориям шока. Более того, они позволяют объединить эти теории на основе новых принципов подхода к анализу общего патогенеза шока и могут быть использованы при построении унитарной теории этого процесса.

1.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На различных этапах развития естествознания и общества интенсивность изучения шока была неодинаковой. Шок оформился в медицинскую проблему на заре становления военно-медицинской службы в странах Западной Европы, когда медицинское обеспечение военных действий стало неотъемлемым условием поддержания боеспособности воюющих армий. Переход шока из чисто медицинской проблемы в социальную детерминирован научно-технической революцией. Развитие промышленности, транспорта и боевых технологий привело к повышению удельного веса механических, термических и других повреждений среди причин летальности и инвалидизации во всем мире. Это определило выделение пострадавших с тяжелыми травмами в отдельный контингент и создание системы противошоковой помощи, что способствовало повышению результативности лечения.

В различных странах подходы к изучению проблемы шока не совпадали. В Западной Европе и США принципы противошоковой терапии формировались преимущественно на основе изучения частных вопросов патогенеза. В нашей стране большее внимание уделялось анализу общепатологических аспектов процесса. Несмотря на это, успехи в терапии шока в индустриально развитых странах во всем мире сравнимы и пока остаются скромными.

Литература по проблеме шока настолько многочисленна, что ни один человек за всю жизнь не в состоянии не только обобщить накопленный опыт, но даже ознакомиться с ним. В связи с этим как никогда ранее необходимы комплексные исследования, направленные не на накопление отдельных, пусть и важных фактов в области частного патогенеза, а на поиск ключевых звеньев развития шока, вскрывающих биологический смысл этого сложного патологического явления. В конечном итоге «сущность науки заключается в упорядоченном сравнении и классификации знаний, а не в простой регистрации фактов. Непрерывный поиск все новых деталей будет и должен продолжаться наряду с совершенствованием методов разработки, но этот тип деятельности требует скорее специальных навыков, нежели подлинного научного таланта» (Селье Г., 1987). В настоящее время назрела необходимость в повторной постановке на базе современных достижений задачи, сформулированной еще в прошлом веке — создания унитарной теории шока. Без решения этой фундаментальной проблемы не возможен принципиально новый прорыв в этой области знаний, как невозможно и создание единой теории шока на основе традиционных представлений о его сущности.

Одним из возможных подходов к созданию современной единой теории шока может стать анализ его патогенеза с позиций теории адаптации или других принципов, которые являются основополагающими для понимания способов существования организма и регулирования биологических систем в экстремальных ситуациях. Обнадеживающим представляется вскрытие сущности диалектики адаптационных процессов при шокогенных повреждениях на основе совокупного анализа не только закономерностей процессов повреждения, но и восстановления структуры и функции систем.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Алипов Г. В. Травматический шок // Журнал соврем. хирургии. — 1930. — Вып. 5–6. — С. 841–858.

Антипенко В. С., Лещенко И. Т., Дочкин И. И. Прогностическое значение иммуноглобулинов при гнойной хирургической инфекции и тяжелой механической травме // Проблемы гематол. и переливания крови. — 1978. — № 2. — С. 15–19.

Аршавский И. А., Розанов В. Д. Физиологические механизмы особенностей течения коллапса и шока в различные возрастные периоды // Шок и коллапс. — Кишинев, 1970. — С. 13–30.

Ахунбаев И. К., Френкель Г. Л. О классификации шоков (опыт клинического освещения вопроса). — Фрунзе: Киргиз. гос. изд-во, 1960. — 168 с.

Ахунбаев И. К., Френкель Г. А. Очерки по шоку и коллапсу. — Фрунзе: Киргизстан, 1967. — 480 с.

Бадалян Л. О. Эволюционно-неврологические аспекты постренимационной патологии мозга // Постренимационная патология мозга (Матер-лы докл.). — М., 1978. — С. 16–18.

Бабкин П. С., Бабкина И. П. Интранатальная гибернация плода. — Воронеж: Изд-во Воронежского ун-та, 1987. — 120 с.

Беркутов А. И., Дьяченко П. К., Цыбуляк Г. Н. Главные итоги изучения шока за истекшие 50 лет // Вестн. хирургии им. Грекова. — 1967. — № 5. — С. 12–22.

Бурденко Н. Н. Адреналовый синдром в анализе шокового состояния // Шок (труды конференции по проблеме шока). — Киев: Изд-во АН УССР, 1938. — С. 31–34.

Бурденко Н. Н. К учению о шоке // Труды XXIII Всесоюз. съезда хирургов. Ленинград. 25–30 июня. — М.; Л., 1938. — С. 135–151.

Веселкин П. Н., Репин И. С., Сорокин А. В. // Лихорадка: Руководство по патологической физиологии. — М., 1966. — Т. 2. — С. 93–202.

Давыдовский И. В. Методологические основы патологии // Вопр. философии. — 1968. — № 5. — С. 84–94.

Карамян А. И., Белехова М. Г., Веселкин П. Н. Особенности афферентной организации промежуточного и конечного мозга амфибий и рептилий // Механизмы вызванных потенциалов. — Л., 1971. — С. 69–80.

Ковшиков Ф. И. К истории терминологии шока и классического описания его клинических стадий // Вестн. хирургии. — 1961. — № 12. — С. 93–99.

Мазуркевич Г. С. К определению понятия «шок» // Общие и частные вопросы патогенеза травматического шока. — Л., 1981. — С. 11–25.

Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981. — 278 с.
Насонкин О. С., Пашковский Э. В. Нейрофизиология шока. — Л.: Медицина, 1984. — 148 с.

Орбели Л. А. Эволюционный принцип в физиологии, биохимии и фармакологии. — М., 1949. — С. 5–20.

Петров И. Р. Шок и коллапс. — Л.: ОММА, 1947. — 332 с.

Петров И. Р., Васадзе Г. Ш. Необратимые изменения при шоке и кровопотере. — Л.: Медицина, 1972. — 254 с.

Попов В. И., Лепукалн А. Ф. Шок // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. — М.; Медгиз: 1953. — Т. 3. — С. 313–413.

Ратнер Г. Л. Травматический шок в биологическом аспекте // Вестн. хирургии. — 1988. — № 1. — С. 113–115.

Селезнев С. А., Мазуркевич Г. С. Патогенез травматического шока (критический анализ современных представлений) // Травматический шок. — Л., 1975. — С. 7–14.

Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. Травматическая болезнь (актуальные аспекты проблемы). — Ашхабад: Ылым, 1984. — 224 с.

Селье Г. Неспецифическая резистентность // Патол. физиология. — 1961. — № 3. — С. 3–8.

Сиротинин Н. Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. — М.: Медицина, 1981. — 234 с.

Семкин В. И. Травматический шок в ранние возрастные периоды // Травматический шок. Острый живот. Инфаркт миокарда. — Л., 1967. — С. 79–84.

Тимофеев Н. Н. Искусственный гипобиоз. — М.: Медицина, 1983. — 190 с.

Травматическая болезнь / Под ред. И. И. Дерябина, О. С. Насонкина. — Л.: Медицина, 1987. — 304 с.

Труды группы № 1 по изучению шока / Под ред. Н. П. Устинова. — Прага, 1945. — 426 с.

Франкштейн С. И. О закономерностях нарушения и восстановления функций в процессе эволюции // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1957. — № 5. — С. 36–40.

Шерман Д. М. О биологической сущности общей реакции организма на тяжелую травму // Проблема травматического шока. — М., 1972. — С. 152–180.

Шкорбатов Г. Л. К построению общей теории адаптации // Журнал общей биологии. — 1982. — № 6. — С. 775–787.

Шмальгаузен И. И. Пути и закономерности эволюционного процесса. — М.; Л., 1940.

Шок // Большая медицинская энциклопедия / Под ред. А. И. Бакулева — 1964. — 2-е изд. — Т. 34. — С. 1017–1039.

Шушков Г. Д. Травматический шок. — Л.: Медицина, 1967. — 256 с.

Экспериментальные данные по вопросу о патогенезе травматического шока. Сообщение I / П. Н. Веселкин, И. С. Линденбаум, М. Е. Денн, Х. Тагибеков // Вести. хирургии. — 1936. — Вып. 122. — С. 176–186.

Blattberg B., Levy M. N. A humoral reticuloendothelial depressing substance in shock // Amer. J. Physiol. — 1962. — Vol. 203. — N 3. — P. 409–411.

Boeyr H. H., Perstin M. M. Induced hypothermia in dogs with acute myokardial infarction and shock // J. thorac. and cardiovasc. Surg. — 1977. — Vol. 74. — N 2. — P. 286–294.

Buxton N. A. A common neural basis for shock states and suggestions for treatment by regulation of afferent input to the central nervous system // Anesthesiology. — Amsterdam — Oxford, 1977. — P. 368–371.

Fine J. Current status of the problem of traumatic shock. Shock and hypotension pathogenesis and treatment. — New York — London, 1965. — P. 1–9.

Handbook of shock and trauma. Vol. 1. Basic science // Ed. B. Altura, A. Lefler, W. Schumacher. — New York Raven Press, 1983. — 459 p.

Hartel W. Pathophysiologie des Schocks beim polytraumatisierten // Med. Klin. — Jg. 69. — 825 S.

Herget H. F. Der traumatische Schock sofoßmassnahmen // Therapiewoche. — 1975, Jg. 25. — H. 19. — S. 2649–2650.

Holobut W. Rola adrenaliny i noradrenaliny w nektorych stanach fizjologicznych i patologicznych // Acta physiol. polon. — 1964. — Vol. 15. — N 5. — Sup. 1. — P. 33–46.

Kartizky D. Das Schock Problem in der Padiatrie // Therapiewoche. — 1978, Jg. 28. — N 9. — S. 1775–1776.

Longerbeam J. R., Lillehei R. C., Scott W. R., Rosenberg J. C. Visceral factors in shock // JAMA. — 1962. — Vol. 181. — N 10. — P. 878–883.

Meakins J. L., McLeon A. P., Kelly R. etc. Delayed hypersensitivity and neutrophil chemotaxis effect of trauma // J. Trauma. — 1978. — Vol. 18. — N 4. — P. 240–246.

Peterson C. J., Haugen F. P. Hemorrhagic shock and the nervous system // Amer. J. Surg. — 1963. — Vol. 106. — N 2. — P. 233–242.

Thal A., Brown E., Hermreck A., Bell H. Shock. A physiologic bases for treatment. — Chicago Year book medical publishers inc. — 1973. — 304 p.

Глава 2

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

2.1. ЭТИОЛОГИЯ

Шок вызывается воздействием на организм экстремальных факторов среды, в число которых входит непосредственная причина, определяющая особенности патологического процесса, а также сопутствующие факторы, от которых зависит как вероятность развития шока, так и вариабельность его проявления.

В качестве причины развития шока могут выступать факторы внешней среды (механическая и термическая травма, электротравма), заболевания внутренних органов (инфаркт миокарда, эмболия крупных сосудов, перитонит, панкреатит, непроходимость кишечника), воздействие гуморальных факторов (гемолитических, инсулина, токсинов, гемо- и гетеротрансфузий). К сопутствующим факторам развития шока относятся условия внешней среды (температура, проникающая радиация, наличие микрофлоры и пр.).

Влияние этиологических факторов реализуется через реактивность организма, которая базируется на наследственности и конституции и трактуется как свойство организма реагировать определенным образом на воздействие окружающей среды (Сиротин Н. Н., 1981). Данные экспериментов свидетельствуют о том, что при стандартной шокогенной травме у животных, идентичных по массе тела, полу и другим показателям, тяжесть шока значительно различается (Селезнев С. А., Мазуркевич Г. С., 1974). Более низкой устойчивостью к действию повреждающих факторов обладают особи чистых линий и породистые, более возбудимые, характеризующиеся исходно высоким уровнем обмена веществ, большими показателями потребления кислорода и температуры тела (Кулагин В. К., 1978), у которых уровень системного артериального давления обеспечивается главным образом за счет общего периферического сопротивления сосудов, а не сердечного выброса (Джурко Б. И., 1975).

Существенное влияние на резистентность организма оказывает возраст. В первые дни после рождения млекопитающие характеризуются большей устойчивостью к массивной кровопотере, чем взрослые, однако уже через несколько недель после рождения млекопитающие оказываются более чувствительными к кровопотере, чем взрослые особи (Джурко Б. И., Крылов М. К., 2000). Устойчивость к шокогенной травме в пожилом и старческом возрасте существенно снижается.

Перенесенные до травмы болезни, перегревание или охлаждение, недостаточное питание, стрессорные воздействия, сильное

функциональное напряжение и психические травмы ограничивают резервные возможности компенсаторно-приспособительных реакций и снижают устойчивость организма к экстремальным воздействиям. Алкогольное опьянение позволяет пострадавшим легче переносить страдания от травмы, однако неблагоприятно сказывается на течении травматического шока и травматической болезни (Ельский А. В., 2000). Хронический алкоголизм приводит к стойким патологическим изменениям во многих органах и поэтому снижает резистентность организма.

2.2. ПАТОГЕНЕЗ

Шок представляет собой жизнедеятельность организма в экстремальных условиях, характеризующуюся максимально возможным для него напряжением неспецифических реакций срочной адаптации. В связи с этим основные механизмы развития шока одинаковы при воздействии на организм различных этиологических факторов. Тяжесть шока зависит как от исходного состояния механизмов жизнедеятельности организма, так и от характера и тяжести повреждений органов и функциональных систем, их обеспечивающих.

Максимально возможное для организма напряжение реакций срочной адаптации может оказаться явно несоответствующим тяжести повреждения (чрезмерно выраженным или слабым) и изначально носить преимущественно патологический характер.

В зависимости от того, какие органы или системы организма подвергаются наибольшему воздействию повреждающих факторов и насколько при этом ограничиваются их функциональные возможности, будут зависеть ведущие патогенетические факторы шока, особенности его развития и лечения. Так, тяжелая (быстрая и массивная кровопотеря) не может значимо компенсироваться ни перераспределением кровотока к жизненно важным органам, ни тем более выбросом в активную циркуляцию депонированной крови и перемещением в кровеносное русло внесосудистой жидкости. Развитие шока в этом случае характеризуется быстрым срывом компенсаторно-приспособительных реакций из-за выраженной циркуляторной гипоксии и необеспеченности энергетическими ресурсами жизненно важных органов. Аналогично протекает и шок, вызванный ранением сердца или обусловленный инфарктом миокарда. Ведущим патогенетическим фактором развития шока в этих случаях служит нарушение гемодинамики.

Первым ответом организма на экстремальное воздействие является нейрогуморальная активация механизмов срочной адаптации к изменившимся условиям существования с целью обеспечения функций жизненно важных органов (головного мозга, сердца, дыхательной мускулатуры). Интенсивная симпатическая нейрогенная импульсация и массивный выброс в кровоток стрес-

сорных гормонов включают механизмы срочной адаптации на системном, органном и тканевом уровнях, а также обеспечивают активацию факторов общего адаптационного синдрома на клеточном уровне.

Обеспечение функций жизненно важных органов достигается за счет избирательного ограничения активности энергоемких специфических функций организма (двигательной, пищеварения, воспроизведения и других). Типичной реакцией срочной адаптации, развивающейся в ответ на снижение величины сердечного выброса и уменьшение перфузионного давления крови, является централизация кровообращения, а следовательно, и централизация снабжения кислородом, пластическими и энергетическими ресурсами. На тканевом уровне централизация кровообращения достигается перераспределением кровотока из капилляров в артериоло-венулярные анастомозы, а на органном и системном уровнях — повышением тонуса мелких артерий и артериол в органах, от которых не зависит выживание организма в ближайшее время после экстремального воздействия (прежде всего в коже, скелетной мускулатуре и органах спланхнического региона). Управление реакцией централизации кровообращения осуществляется центральной нервной системой с помощью нейрогуморальных механизмов на основе информации, получаемой от баро- и хеморецепторов различных сосудистых рефлексогенных зон.

Выраженность централизации кровообращения зависит, в частности, от напряжения углекислого газа в крови. Гиперкапния, наряду с рефлекторным увеличением вентиляции легких, вызывает увеличение кровоснабжения головного мозга и некоторых других органов, благодаря как прямому действию углекислого газа на стенку сосудов, так и опосредованному — рефлекторному изменению их тонуса.

Функционирование жизненно важных органов и реализация механизмов срочной адаптации осуществляются за счет мобилизации энергоресурсов: их централизации, интенсификации катаболизма углеводов, а затем жиров и белков, а также подавления анаболических процессов в тканях. При тяжелом и средней тяжести шоке эти процессы не могут в полной мере компенсировать снижение общей энергопродукции и теплопродукции, что влечет за собой развитие гипотермии. Последняя может быть обусловлена влиянием на гипоталамус неопиоидных пептидов (Vibiral S., Jansky L., 1991).

Несмотря на то, что гипотермия при шоке по существу является следствием вынужденного снижения энергопродукции, особенно в условиях материальных потерь (кровопотери), она может носить адаптивный характер, способствуя более экономному расходованию энергоресурсов, т. е. может быть направлена на приведение в соответствие потребностей тканей в кислороде реальным возможностям их обеспечения. В условиях гипоксии, метаболического ацидоза и морфологических изменений тканей за-

щитное действие гипотермии выражается в сдерживании этих изменений и обозначается как антигипоксическое (Сумбатов Л. А., 1985). Температура тела устойчивых к массивной кровопотере животных снижается до более низких значений, чем неустойчивых, но скорость ее снижения при этом в несколько раз меньше (Джурко Б. И. и др., 1999).

Согласование механизмов срочной адаптации и механизмов, обеспечивающих их реализацию, достигается в основном посредством стрессорных и стресс-лимитирующих факторов, выделяющихся и воспринимающихся клетками различных органов и представляющих собой разветвленную «информационную службу» организма. К ним относятся не только стрессорные гормоны (катехоламины, кортикостерон, вазопрессин и др.), но и метаболиты-медиаторы (пептиды, цитокины, полисахаридные комплексы), концентрация которых во внутренней среде организма зависит от функционального состояния органов и тканей, их выделяющих. Медиаторы могут обладать как стрессорным, так и стресс-лимитирующим эффектами. Длительное или чрезмерно выраженное выделение стресс-потенцирующих медиаторов способно вызвать повреждение и гибель клеток различных органов, сопровождающиеся нарушением их функции.

Ф. З. Меерсон и М. Г. Пшенникова (1988) выделяют три стресс-лимитирующие системы. Первая из них — ГАМК-эргическая — основана на стресс-лимитирующем эффекте гамма-аминомасляной кислоты, являющейся медиатором постсинаптического ингибирования нейронов головного и спинного мозга и пресинаптической блокады выхода нейромедиаторов из нервных окончаний. Функция другой системы, бензодиазепиновой, базируется на потенцировании бензодиазепином эффектов ГАМК-эргической системы. Третья система, — опиоидергическая — состоит из опиоидных пептидов и соответствующих рецепторов. Опиоиды обладают морфиноподобным анальгезирующим и иммуномодулирующим эффектами. Анальгезирующий эффект опиоидов потенцируется серотонином. Рецепторы опиоидов расположены в синапсах, нервных окончаниях, а также в эффекторных клетках различных отделов головного мозга и многих других органов.

Стресс-лимитирующим эффектом обладают простагландины, являющиеся (как и тромбоксан, простаглицлин, лейкотриены) продуктами арахидоновой кислоты. Они являются медиаторами и регуляторами ответа клеток на различные внешние раздражители.

Устойчивость организма к воздействию экстремальных факторов среды во многом обусловлена особенностями энергетического обеспечения адаптивных реакций. При этом большая устойчивость к экстремальному воздействию характеризуется относительно невысоким уровнем обмена веществ и соответствующей ему активностью функциональных систем. У высокоустойчивых к массивной кровопотере животных сохраняются аэробные процессы,

и у большинства из них содержание макроэргических фосфорных соединений в головном мозге остается на близком к исходному уровню (Джурко Б. И. и др., 1999). Для неустойчивых животных типичны активация анаэробного гликолиза (имеющего ограниченные возможности восстановления уровня АТФ) и истощение макроэргических фосфорных соединений в головном мозге (в агональном состоянии).

Выраженное и/или длительное ограничение кровоснабжения большинства органов и тканей сопровождается развитием гипоксии, интенсификацией катаболизма углеводов и уменьшением запасов гликогена. Гликолитическая фаза обмена углеводов начинает преобладать над окислительной, все в большей мере задействуются окольные пути обмена углеводов. Эти процессы сопровождаются увеличением содержания лактата и молочной кислоты в тканях и крови, возрастанием концентрации неорганического фосфора и уменьшением количества макроэргических фосфорных соединений в тканях.

По мере истощения запасов гликогена, снижения интенсивности углеводного обмена и его значения в обеспечении энергией жизнедеятельности организма все в большей степени задействуются другие виды обмена. Активация липолиза сопровождается образованием донаторов энергии — свободных жирных кислот, полноценная утилизация которых может осуществляться только при достаточном количестве кислорода. В условиях его дефицита происходит накопление свободных жирных кислот в тканях, следствием чего является повреждение клеточных мембран, разобщение процессов окисления и фосфорилирования. Истощение запасов липопротеидов, фофолипидов, общего холестерина усугубляет дефицит энергии. Неблагоприятно влиять на течение шока может уменьшение количества липопротеинов высокой плотности, которые тормозят индуцированную цитокинами экспрессию адгезивных молекул эндотелиальных клеток и снижают тем самым вероятность развития воспалительных процессов и так называемой полиорганной недостаточности при шоке (Cockerill G. W. et al., 2001).

Катаболизм белков, наиболее выраженный в скелетных мышцах, обеспечивает аминокислотами процесс глюконеогенеза в печени. Избыточное увеличение содержания в тканях и крови (при нарушении функции почек) некоторых аминокислот, полипептидов и продуктов азотистого обмена может провоцировать эндотоксическую интоксикацию и развитие тяжелых осложнений в постшоковом периоде травматической болезни.

Значимую роль в реализации механизмов срочной адаптации играет интенсивность процессов ресинтеза АТФ, которая зависит от выраженности ряда факторов и в том числе от поддержания относительно высокой активности сукцинатоксидазного и NAD-зависимого окисления в головном мозге и сукцинатоксидазного

пути окисления в миокарде (Романова В. Е., Чернобаева Г. Н., 1994; Лукьянова Л. Д., 1997). Большая устойчивость плодов млекопитающих к тяжелой гипоксии (по сравнению со взрослыми) зависит от двух, сопряженных друг с другом факторов: 1) избирательного уменьшения потребления кислорода и аэробного обмена веществ в нежизненно важных органах (скелетная мускулатура), сопровождающегося интенсификацией в них гликолиза и образования лактата; 2) уравниванием образования лактата и его метаболизма в органах с сохраняющимся неизменным аэробным обменом (Boyle D. W., Meschia G., Wilkening R. B., 1992). Следует отметить, что реализация этих процессов возможна лишь при сохраняющемся на субнормальном или минимальном уровнях кровоснабжения нежизненно важных органов. Одним из значимых механизмов субстратного обеспечения анаэробного гликолиза у плодов млекопитающих в условиях гипоксии может являться внутриклеточная конверсия жирных кислот, поступающих из материнского организма, в гликоген (Лебкова Н. П., Чижов А. Я., 1999).

Недостаток энергии приводит к нарушению функции натрий-калиевого насоса и последующему проникновению в клетки натрия и воды, а из клеток в окружающую среду — калия. Натрий и вода вызывают набухание митохондрий, что еще в большей степени разобщает процессы окисления и фосфорилирования. Гиперкалиемия нарушает работу сердца и способствует усугублению расстройств кровообращения.

Гипоксия и ацидоз сопровождаются разрывами мембран лизосом, последующим выходом гидролитических ферментов в цитоплазму и перевариванием углеводов, жиров и белков. Гибель клеток и необратимые структурные изменения тканей происходят в результате апоптоза, ведущую роль в активации которого помимо интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и накопления свободных радикалов играют химические реакции образования избытка оксида азота.

Кровопотеря, гиповолемия, нарушения микроциркуляции, развитие тканевой гипоксии и метаболического ацидоза инициируют изменения свертывающей системы крови, которые являются основой для последующего развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания, вторичного фибринолиза и коагулопатии потребления.

Механизмы срочной адаптации могут оказаться неадекватными силе экстремального воздействия и в этом случае приобретают патологический характер, не обеспечивая жизнедеятельность жизненно важных органов, оказывая в итоге повреждающий эффект на ткани организма и способствуя необратимости шока. Так, чрезмерно выраженная и/или длительная централизация кровообращения приводит к нарушению трофики тканей нежизненно важных органов, способствующему усугублению гипоксии и ме-

таболического ацидоза, последующему нарушению функций жизненно важных органов и полному механизмов срочной адаптации. Слабо выраженная или непродолжительная реакция централизации кровообращения в ответ на мощное экстремальное воздействие не обеспечивает функцию жизненно важных органов, препятствует полноценному включению всех механизмов срочной адаптации и не может предотвратить быстрой гибели организма.

Выброс в активную циркуляцию стрессорных гормонов способствует увеличению активности липаз и фосфолипаз, вызывающих интенсификацию ПОЛ, особенно в условиях реперфузии тканей. Последующее уменьшение вязкости липидного биослоя мембраны создает условия для мобилизации пептидных связей функциональных мембраносвязанных белков и является, таким образом, необходимым компонентом механизмов срочной адаптации. Однако слабость механизмов антиоксидантной защиты благоприятствует бесконтрольной интенсификации ПОЛ и накоплению свободных радикалов, вызывающих повреждения структуры органов и тканей.

Увеличение концентрации в плазме крови стрессорных гормонов — катехоламинов запускает реакции срочной адаптации, но длительная и чрезмерно выраженная катехоламинемия сопровождается усилением гипоксии, имеющей многочисленные негативные последствия. К ним относятся, в частности, нарушения функций органов иммунно-компетентной системы и ферментов митохондрий. Наиболее выражены изменения факторов неспецифической резистентности — лейкоцитов. Содержащиеся в них лизоцим, неферментные катионные белки (НКБ), миелопероксидаза в малых концентрациях активируют, а в больших — угнетают биологические процессы в клетках. НКБ повреждают мембраны клеток, что в итоге приводит к развитию дистрофических изменений тканей вплоть до развития очаговых некрозов.

Умеренная продукция оксида азота в ответ на развивающуюся циркуляторную гипоксию направлена на восстановление кровоснабжения тканей и ограничение выброса стрессорных гормонов. Тяжелая и/или пролонгированная гипоксия с последующей реоксигенацией страдающих от гипоксии тканей (при восстановлении кровоснабжения) приводят к чрезмерной продукции оксида азота, угнетению функции клеток различных органов, обусловленному нитрозилированием ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи, а также разрывами ДНК.

В том случае, если механизмы срочной адаптации оказываются недостаточными для выживания организма в критической ситуации, включаются (обычно после выхода пострадавших из шока) механизмы долговременной адаптации. Они направлены на ликвидацию последствий экстремального воздействия, возможно полное восстановление функций органов и систем или компенсацию утраченных функций.

2.3. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ШОКА

Наиболее часто встречающимся видом шока является **травматический**. Его основными этиологическими факторами являются: крово- и плазмопотеря, интенсивная афферентная импульсация из зоны повреждения, резорбция в кровь продуктов размождения тканей, а в последующем — продуктов некроза тканей.

Величина кровопотери зависит от локализации травмы. Даже легкая травма сопровождается развитием воспалительной реакции, а следовательно, экссудацией жидкой части крови в травмированные ткани. Повреждения крупных кровеносных сосудов случаются хотя и не часто (в 2–5 % случаев травмы), но при этом кровопотеря выступает в качестве основного этиологического фактора развития шока — **геморрагического**, основным патогенетическим звеном которого является гиповолемия, определяющая последующие нарушения кровообращения. Модели воспроизведения геморрагического шока в экспериментах на животных наиболее часто используются для изучения механизмов развития шока из-за возможности максимальной стандартизации одного из основных факторов его развития — кровопотери.

Ноцицептивная импульсация способствует активации механизмов срочной адаптации, однако при тяжелых сочетанных травмах и повреждениях рефлексогенных зон может оказывать неблагоприятное влияние на течение шока, провоцируя рассогласование деятельности регуляторных центров и дезинтеграцию функций организма.

Тяжелая механическая травма сопровождается выраженной интоксикацией организма, обусловленной увеличением содержания в крови продуктов размождения и некроза тканей, бактерий, эндотоксинов (из просвета кишечника) и других эндогенных факторов, большинство которых образуется в результате катаболизма мышечных белков. Ингредиенты интоксикации вызывают ряд негативных эффектов, в том числе нарушение кровотока в системе микроциркуляции, угнетение сократительной функции миокарда, функциональную блокаду ретикуло-эндотелиальной системы с последующим возникновением воспалительных осложнений, снижение уровня сурфактанта и спадение легочных альвеол, провоцирующих развитие респираторного дистресс-синдрома. Эти явления наиболее типичны для постшокового периода травматической болезни (Сочет. травма и травм. болезнь., 1999).

Вероятность развития и особенности течения травматического шока во многом зависят от локализации и тяжести травмы. Механические повреждения жизненно важных органов вносят разнообразные специфические особенности в течение шока. Разрушения жизненно важных органов приводят к быстрой гибели организма и, естественно, не сопровождаются развитием шока.

Аналогичные травматическому шоку пусковые факторы патогенеза действуют и при других видах шока, непосредственной причиной которых является повреждение тканей. Однако их развитие имеет свои особенности, зависящие от специфики этиологических факторов.

Ожоговый шок характеризуется раздражением больших рецепторных зон, выраженной интоксикацией организма из-за массивной резорбции в кровь токсических и биологически активных веществ из поврежденных тканей, скоплением больших объемов жидкости в окружающих очаг повреждения тканях и значительной потерей жидкости в результате ее испарения с поверхности ожога. При повреждении 50 % поверхности кожи может быть потеряно до 50 % объема внеклеточной жидкости (Fallon R. H., Moyer C. A., 1963). Нарушения гемодинамики связаны главным образом с существенными изменениями водно-электролитного обмена, гиповолемией, характеризующейся уменьшением объема жидкой части крови, и увеличением ее динамической вязкости.

Кардиогенный шок наиболее часто развивается в результате остро возникшей обтурации коронарных артерий и/или инфаркта миокарда. Пусковыми патогенетическими факторами являются интенсивная афферентная импульсация из зоны ишемии миокарда и ослабление его сократительной способности из-за отсутствия сокращений пораженного участка миокарда, нарушения синхронизации работы желудочков и возникновения аритмий. Последующие нарушения кровообращения обусловлены значительным уменьшением сердечного выброса нередко при относительно высоком венозном возврате, что может приводить к нарушениям кровообращения в его малом круге и отеку легких.

Шок может возникнуть вследствие эмболии крупных сосудов (чаще всего легочной артерии и ее ответвлений) сгустками крови из сосудов нижних конечностей и жиром из отломков длинных трубчатых костей. Механизмы его развития подобны таковым при кардиогенном шоке. Пусковым патогенетическим фактором шока **при травме электрическим током** является интенсивное раздражение рецепторов и нервных проводников, вызывающее фазовые изменения функции центральной нервной системы, сопровождающиеся снижением сердечного выброса и перераспределениями кровотока. Немаловажное значение в патогенезе шока от электротравмы могут иметь глубокие ожоги тканей и активация фибринолиза без предшествующих нарушений гемодинамики.

Развитие шока **при перитоните** обусловлено уменьшением объема внеклеточной жидкости (из-за ее перемещения в брюшную полость, забрюшинное пространство, просвет кишечника). К особенностям патогенеза этого вида шока относится ранняя недостаточность дыхательной функции легких вследствие паралича диафрагмы и смещения ее вверх раздутыми петлями кишечника.

Пусковым фактором развития шока **при панкреатите** является активация ферментов поджелудочной железы с последующим

повреждающим воздействием их на ткани организма. Протеазы, лецитиназы и липазы потенциально смертельны для организма, если их влияние реализуется на системном уровне. Протеолитические вещества вызывают коагуляцию с последующей дефибринацией и геморрагией. Для этого вида шока характерна интенсивная афферентная импульсация из зоны воспаления, уменьшение объема внеклеточной жидкости из-за перемещения ее в брюшную полость (где может скопиться до 3 л геморрагической жидкости, содержащей ферменты поджелудочной железы) и последующее снижение сердечного выброса и перфузионного давления крови.

Эндотоксиновый шок чаще всего развивается при инфекции грамотрицательными бактериями (*coli*, *proteus* и другими), повреждающими клетки и индуцирующими секрецию биологически активных веществ нейтрофилами и фагоцитами. Шок характеризуется двухфазным развитием. Первоначально возникают нарушения кровотока в микроциркуляторном русле: увеличивается доля кровотока, шунтируемого по артериоло-венулярным анастомозам, уменьшается величина капиллярного кровотока, происходит внутрисосудистое образование фибриновых сгустков. При сохраняющейся нормоволемии сердечный выброс не изменяется или даже увеличивается, что, однако, не может компенсировать нарушений кровообращения на уровне микроциркуляции. Последующее развитие гипоксии (обусловленной также снижением способности клеток утилизировать кислород под воздействием токсинов), увеличение проницаемости микрососудов и экстравазация жидкости приводят к гиповолемии, снижению величины сердечного выброса (в том числе из-за снижения сократительной способности миокарда под влиянием токсинов) и дальнейшему нарушению кровообращения на всех уровнях.

Анафилактический и гемотрансфузионный шок существенно отличаются от других видов шока, характеризующихся нарушением кровообращения, отсутствием возможности для реализации одной из основных реакций срочной адаптации — централизации кровообращения. При анафилактическом шоке под влиянием гистамина, серотонина и других медиаторов происходит резкое и значительное снижение тонуса кровеносных сосудов (как резистивных, так и венозных), общего периферического сопротивления сосудистого русла и развитие артериальной гипотензии. Последняя обусловлена также снижением сердечного выброса из-за депонирования крови в емкостных сосудах и возможного развития гиповолемии вследствие увеличения проницаемости микрососудов и экстравазации жидкости.

Пусковым фактором **гемотрансфузионного шока** является массивная агглютинация чужеродных эритроцитов, несовместимых по антигенам с антителами сыворотки реципиента. Развивающийся в последующем гемолиз эритроцитов приводит к освобождению вазодилататорных веществ и снижению тонуса кровеносных

сосудов. Нарушения кровообращения усугубляются обтурацией кровеносных микрососудов агглютинированными эритроцитами.

2.4. НЕКОТОРЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА ШОКА

Современный этап изучения патогенеза шока позволяет изложить основные механизмы срочной адаптации к экстремальному воздействию и механизмы нарушения функций различных органов и систем, которые могут привести в итоге к необратимым структурным повреждениям и гибели организма. Наряду с этим остаются неизвестными как общая закономерность, так и пусковые факторы, а также варианты включения механизмов восстановления нарушенных функций в процессе выхода пострадавших из шока. Между тем, их знание позволило бы разработать патогенетически обоснованную терапию пострадавших с шоком (направленную на поддержку собственных попыток организма восстановить нарушенные функции) и, возможно, предотвратить многие осложнения, развивающиеся в постшоковом периоде травматической болезни.

Решение этой задачи связано с преодолением серьезных методических и методологических трудностей, в частности таких, как обеспечение условий проведения хронических экспериментов, выбор оптимальных параметров функций важнейших регуляторных и исполнительных систем организма, обеспечение возможности одновременной их регистрации. Не менее, а может быть более сложными, представляются обработка и оценка фактических данных с целью установления причинно-следственных отношений между ними. В условиях клиники возникают дополнительные проблемы, обусловленные влиянием на регистрируемые показатели интенсивной противошоковой терапии.

Возможно, указанные трудности можно преодолеть, используя анализ изменений показателей, характеризующих работу основных или одной из основных систем жизнеобеспечения организма. Перспективным является биоэкономический подход к разработке проблемы шока и определению тех корректирующих мероприятий, которые позволили бы восполнять и рационально распределять энергоресурсы организма (Ерюхин И. А., Шляпников С. А., 1997). В этой связи представляется целесообразной ориентация на критерий адаптивности функции системы кровообращения, обеспечивающей перераспределение имеющихся энергоресурсов между различными органами и функциональными системами организма. В качестве такого критерия может быть использован коэффициент централизации кровообращения (см. гл. 7), с помощью которого были определены оптимальные границы выраженности централизации, выход за которые является про-

гностически неблагоприятным признаком. Разработка неинвазивного метода количественного определения централизации кровообращения в клинических условиях позволила бы удерживать ее в адаптивном диапазоне с помощью вазоактивных препаратов.

Управление адаптивными реакциями должно базироваться на механизмах, с помощью которых организм адаптировался к изменениям внешней среды в фило- и онтогенезе. Одним из перспективных подходов к разработке способов повышения устойчивости организма к экстремальным воздействиям является использование физических факторов среды. Они должны применяться с учетом индивидуальных особенностей реакций срочной адаптации и прежде всего реакций систем кровообращения и дыхания.

В частности, коррекция централизации кровообращения может осуществляться с помощью изменений соотношения газов во вдыхаемом воздухе. В экспериментах на кошках установлено, что вдыхание газовой смеси с увеличенным содержанием в ней углекислого газа после массивной кровопотери (40 % ОЦК) и воспроизведения операционной травмы (торакотомия) приводит к восстановлению системной гемодинамики и возрастанию утилизации кислорода из единицы объема крови, что обеспечивает повышение потребления кислорода и значительное увеличение продолжительности жизни животных (Кредер И. В., Кузнецова Л. А., Джурко Б. И., 1999).

Влиять на выраженность централизации кровообращения при шоке можно и с помощью воспроизведения искусственной гипотермии. В ответ на искусственное охлаждение кошек с геморрагическим шоком (до 29–30 °С в течение трех часов после кровопотери и до 26 °С в течение последующих трех часов) происходило ослабление централизации кровообращения. При этом у кошек с оптимальным распределением сердечного выброса (близким к исходному), характерного для устойчивых животных, продолжительность жизни оказалась меньше ожидаемой, а у кошек с чрезмерно выраженной централизацией кровообращения, характерной для низкоустойчивых животных, существенно больше ожидаемой (Джурко Б. И. и др., 1999).

В настоящее время одной из основных задач противошоковой терапии является приведение в соответствие уровня метаболизма и его циркуляторного обеспечения за счет восстановления последнего, что далеко не всегда осуществимо. Однако возможен и другой вариант решения этой задачи, заключающийся в снижении потребностей тканей в кислороде и других энергетических субстратах. Проблема оптимизации температурного режима организма при искусственной гипотермии далека от своего решения. «Эталоном» оптимального воспроизведения гипотермии у млекопитающих является гипобиоз, пусковой фактор и механизмы развития которого до сих пор остаются невыясненными. Установлено, что снижение температуры тела при гипобиозе до 5–6 °С является следствием уменьшения интенсивности окислительных про-

цессов. В основе гипобиоза лежат, по-видимому, функциональные и структурные изменения органов внутренней секреции, влекущие за собой изменения интенсивности энергетического обмена.

Наряду с разработкой способов управления реакциями срочной адаптации (заключающихся в приспособлении организма к изменившимся условиям существования), представляется целесообразным изучение механизмов отсроченной адаптации, направленных на устранение материальных потерь (гиповолемии вследствие потери крови или внутрисосудистой жидкости) за счет привлечения в кровоток внесосудистой жидкости, с целью разработки способов их активации у пострадавших с шоком. Решение этих задач актуально не только в плане совершенствования противошоковой терапии в специализированных медицинских учреждениях, но и для решения проблемы профилактики шока и осуществления ранней противошоковой терапии в порядке оказания само- и взаимопомощи на месте травмы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Джурко Б. И., Крылов М. К. О соотношении различных механизмов адаптации системы кровообращения к гиповолемии в онтогенезе // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2000. — № 1. — С. 13–15.

Джурко Б. И., Логинова М. П., Ассур М. В. и др. Механизмы различной устойчивости организма к циркуляторной гипоксии // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Мат-лы Второй Всеросс. конфер. 5–7 октября 1999 г. — М.: БЭБиМ. — С. 21.

Ельский А. В. Особенности патогенеза и лечения тяжелой механической травмы у пострадавших в состоянии алкогольной интоксикации. — Автореф. дисс. канд. наук, 2000. — 22 с.

Ерохин И. А., Шляпников С. А. Экстремальное состояние организма. Элементы теории и практические проблемы на клинической модели тяжелой сочетанной травмы. — СПб.: Эскулап, 1997. — 296 с.

Крецер И. В., Кузнецова Л. А., Джурко Б. И. Влияние углекислого газа на резистентность организма к циркуляторной гипоксии // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Мат-лы. Второй Всеросс. конфер. 5–7 октября 1999 г. — М.: БЭБиМ. — С. 36.

Кулагин В. К. Патологическая физиология травмы и шока. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.

Лебкова Н. П., Чижов А. Я. Внутриклеточные механизмы энергообеспечения эмбриональных тканей // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. Мат-лы Второй Всеросс. конфер. 5–7 октября 1999 г. — М.: БЭБиМ. — С. 40.

Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1997. — Т. 124. — № 9. — С. 244–253.

Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 253 с.

Романова В. Е., Чернобаева Г. Н. Влияние острой гипобарической гипоксии и сукцинатсодержащих антигипоксантов на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга крыс с различной резистентностью к недостатку кислорода // Антигипоксанта и антипротекторы: итоги и перспективы. Росс. науч. конфер. — СПб., 1–3 марта, 1994: Мат-лы конфер. — СПб., 1994. — Вып. 1. — С. 81.

Селезнев С. А., Мазуркевич Г. С. Взаимосвязь между динамикой и тяжестью травматического шока в плане общей оценки его патогенеза // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1974. — № 1. — С. 3–9.

Сиротинин Н. Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. — М.: Медицина, 1981. — 234 с.

Сочетанная травма и травматическая болезнь (общие и частные вопросы патогенеза, клиника и лечение) / Под ред. С. А. Селезнева, В. А. Черкасова. — Пермь, 1999. — 332 с.

Сумбатов Л. А. Искусственная гипотермия. — М.: Медицина, 1985. — 88 с.

Boyle D. W., Meschia G., Wilkening R. B. Metabolic adaptation of fetal hindlimb to severe, nonlethal hypoxia // Amer. J. Physiol. — 1992. — 263. — N 5. — Pt 2. — C. R1130–R135.

Cockerill G. W., McDonald M. C., Mota-Filipe H. et al. Higt density lipoproteins reduce organ dysfunction in rat model of hemorrhagic shock // Faseb. J. — 2001. — Vol. 15. — N 11. — P. 1941.

Vibiral S., Jansky L. Neuropeptides and body temperature control // Arch. inf. physiol., biochim. et biophys. — 1991. — N 5. — C. 166.

Глава 3

НЕРВНАЯ СИСТЕМА

3.1. ВВЕДЕНИЕ

Нервная система сформировалась в процессе эволюции как главный и высоконадежный регулятор процессов жизнедеятельности и поведения организма. Ее роль при шоке, как и при других формах патологии, заключается в организации и оптимизации адаптивных реакций организма в соответствии с алгоритмами фило- и онтогенетических программ, закрепленных в памяти нервных клеток.

Однако к столь очевидному для современных ученых положению отечественная наука пришла очень непростым и полным драматических коллизий путем. Достаточно сказать, что в истории учения о шоке ни один вопрос не стоял так остро и ни по одному из них не имелось столько противоречивых взглядов, как по вопросу о роли и механизмах нарушений нервной системы в патогенезе шока.

Было бы преждевременным и слишком оптимистичным утверждение о том, что сегодня все дискуссионные вопросы уже решены. Это, конечно, не так.

К настоящему времени в основном удалось исправить очевидные ошибки и явные аномалии, которые были вызваны монопольным положением в стране в течение нескольких десятилетий ортодоксального (вульгарного) нервизма, наиболее ярко проявившего себя в проблеме шока в виде так называемой нейрогенной (нервно-рефлекторной) теории. В то же время остались и долго еще будут существовать немалые естественные трудности, обусловленные необычайной сложностью функциональной и морфологической организации мозга, а также весьма скромным уровнем наших знаний в этой области.

3.2. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА

3.2.1. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦНС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ШОКЕ

Изменения ЭЭГ. ЭЭГ достаточно надежно отражает общие потенциальные возможности мозга, уровень активности возбудительных и тормозных процессов больших ансамблей нейронов, объединенных в макроструктуры и функциональные системы. Указанные достоинства позволяют и в эксперименте, и в клинике успешно использовать ЭЭГ в качестве информативного показателя функционального состояния ЦНС.

В связи с тем, что решающим фактором нарушений электрогенеза мозга является системное АД, изменения ЭЭГ при разных моделях шока дают принципиальную динамику и носят генерализованный неспецифический и дискретный характер.

Небольшие временные нарушения спонтанной ЭЭГ могут наступать сразу после травмы, но они возникают лишь при выраженной гипотензии. Болевые раздражения, даже продолжительные и интенсивные, при адекватном кровоснабжении мозга вызывают лишь реакции активации ЭЭГ, доминирование частых биоритмов.

В диапазоне АД от 70 до 50 мм рт. ст. на ЭЭГ исчезают бета-волны, что отражает, по-видимому, процесс угнетения наиболее лабильных корковых нейронов. Соответственно, все больший удельный вес приобретает альфа-активность, характеризуя усиление влияния ядер зрительного бугра.

При снижении АД от 50 до 30 мм рт. ст. на ЭЭГ начинает превалировать медленноволновая активность — тета и дельта, переход к которой осуществляется, как правило, очень быстро, в пределах нескольких секунд и характеризует момент окончательной блокады корковой деятельности (потерю сознания), вызванной как тотальным влиянием гипоксии, так и прекращением активирующих влияний ретикулярной формации.

В диапазоне АД от 50 до 40 мм рт. ст. регистрируется в основном тета-активность, отражая, скорее всего, возрастающее влияние лимбических структур, выходящих из-под субординационных тормозных влияний коры.

В терминальной стадии шока, при снижении АД до 40 и тем более до 30 мм рт. ст. на ЭЭГ во всех отведениях начинают доминировать дельта-волны, отражающие, по-видимому, уже в большей мере местные, гипоксического характера нарушения взаимодействия между нейронными ансамблями и глиальными элементами. Вместе с тем, скорость и генерализованность появления медленной активности заставляет предполагать и активную пейсмерную природу данного явления, как закономерное следствие включения подкоркового триггерного механизма саморегуляции функционального состояния ЦНС.

Изменения вызванных потенциалов. Вызванные потенциалы (ВП) — это электрические ответы мозга на различные раздражения, характеризующие активность системы анализаторов и формирующиеся афферентными потоками, проходящими по специфическим (первичные ответы) и неспецифическим (вторичные ответы) путям.

По данным большинства исследователей, ВП проявляют еще большую устойчивость к патогенетическим факторам шока, чем ЭЭГ. В частности, первичные ответы коры могут угасать позднее всех видов фоновой активности. Амплитуда первичных ответов многих подкорковых образований снижается только перед гибелью животных. Глубокие и тотальные нарушения ВП с уменьше-

нием амплитуды первичных и увеличением латентности вторичных волн наблюдаются лишь в поздних фазах шока, при наступлении гипоксии мозга.

Исследования частотных характеристик ВП в ответ на ритмические световые стимулы (так называемая реакция усвоения ритма световых мельканий) также подтверждают неспецифичность, устойчивость и генерализованный характер изменений электрической активности нервной системы при шоке. Максимальная частота усвоения ритма во всех областях коры, ядрах таламуса и ретикулярной формации среднего мозга (как критерий лабильности данных образований) не претерпевает существенных изменений вплоть до терминального состояния. Значительно хуже усваивают ритмы световых раздражений лимбические структуры.

Таким образом, изменения ВП в динамике шока показывают, что даже в терминальном состоянии на фоне выраженного угнетения активности нейронных систем сохраняется способность ЦНС к передаче информации по афферентным путям, хотя сам процесс становится слабее по мощности и инертнее, чем в норме. Важно также отметить, что регистрация ВП подтвердила специфический характер медленноволновой активности ЭЭГ, при появлении которой усвоение ритма и даже отдельных ВП становилось невозможным.

3.2.2. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА ПРИ ШОКЕ У ЧЕЛОВЕКА

Обобщение данных литературы (к сожалению, очень немногочисленных) позволяет выделить несколько принципиальных положений.

Изменения биоэлектрической активности ЦНС в динамике шокового процесса у человека и животных принципиально одинаковы.

При шоке легкой и средней тяжести ЭЭГ характеризуется доминированием альфа-активности с наличием бета- (при легком шоке) или тета- (при шоке средней тяжести). Реакции ЭЭГ на звуковые и световые раздражители сохраняются или даже несколько усиливаются при легком шоке.

При тяжелом шоке спектр альфа-волн смещается к более медленным колебаниям (8–9 Гц) с одновременным повышением удельного веса тета-волн.

Существенная перестройка спектра ЭЭГ с доминированием во всех отведениях медленноволновой активности наступает лишь при терминальных состояниях и падении АД ниже 40–50 мм рт. ст.

Установлено, что усиление функциональной активности ЦНС наиболее закономерно отражается на ЭЭГ человека и высших животных в виде учащения ритма потенциалов и реже — увеличения амплитуды волн. Напротив, при уменьшении уровня ак-

тивности мозга, падении его лабильности наблюдается замедление частоты и снижение амплитуды потенциалов, увеличение латентности ВП.

Таким образом, резюмируя изложенные результаты, можно достаточно обоснованно утверждать, что уровень функционального состояния нервной системы в динамике шока продолжительное время может оставаться вполне удовлетворительным. Только на заключительных этапах шока, когда системное АД падает ниже 50 мм рт. ст., наблюдается прогрессирующее угнетение деятельности мозга. При этом происходит скачкообразный переход к медленной активности на ЭЭГ, на фоне которой быстро падает амплитуда, нарастают латентные периоды ВП, угнетаются усвоение ритма и электровозбудимость, распадается ритмическая работа нейронов.

Угнетение деятельности мозга происходит быстро, одновременно, генерализованно и обусловлено активным филогенетически запрограммированным (аварийным) выключением восходящих влияний лимбико-ретикулярного комплекса в ответ на гипоксию. Адаптационное значение такой внутрицентральной перестройки, в короткий срок приводящей многие регуляторные центры (особенно корковые) на минимальный уровень жизнедеятельности, вряд ли может оспариваться. Однако она не является специфическим компонентом шока, так как имеет место при самых разнообразных экстремальных воздействиях, ставящих мозг в критическое положение.

3.3. РЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Рефлекторная деятельность является базовым элементом интегративной работы мозга, итоговой характеристикой значительно более сложных, чем электрическая активность. Вместе с тем, наличие кольцевых связей, постоянное взаимодействие между афферентным, центральным и исполнительным звеньями рефлекса существенно затрудняют анализ и определение роли каждого из них в рефлекторном акте. Недооценка этого положения и постулирование тезиса о слабости центрального звена в случае, например, уменьшения или блокады рефлекса может служить причиной серьезных методологических ошибок и неправильных выводов. Достаточно сказать, что фундаментом нейрогенной (нервно-рефлекторной) теории послужили результаты экспериментальных исследований именно рефлекторной деятельности.

На основании изучения различных рефлексов (сосудистых, дыхательных, соматических и др.) делались уверенные заключения о состоянии и механизмах нарушения ЦНС. Уменьшение или отсутствие рефлекса, увеличение порогов раздражения, латентных периодов в динамике шока трактовались как проявление слабости центрального звена — коры головного мозга, сосудо-

двигательного центра и т. д. При этом предполагалось, что энергия травмирующего агента передается в прямо пропорциональной зависимости в виде чрезмерной (болевой) импульсации в мозг, который под влиянием этого воздействия впадает в запредельное, парабактерическое торможение, энергетически истощается, что в конечном итоге вызывает падение уровня АД, торпидность и другие кардинальные признаки шока.

Современная наука, используя новые, более совершенные методы, представила убедительные доказательства наличия у ЦНС мощных гомеостатических механизмов, способных длительное время поддерживать стабильность основных параметров ее функционирования в широком диапазоне экстремальных воздействий на организм. Более того, достаточно обоснованно можно полагать, что лейтмотивом, главной стратегической задачей всей программы срочной (аварийной) адаптации является прежде всего защита и сохранение дееспособности центральных механизмов регуляции.

В качестве одного из ведущих инструментов указанной программы используется хорошо известная реакция централизации кровообращения и централизации функций организма, в соответствии с которой при любой форме острой патологии, в том числе и при шоке, частично или полностью выключаются из активной деятельности такие энергоемкие системы, как желудочно-кишечный тракт и скелетная мускулатура, что неизбежно вызывает соответствующие нарушения вплоть до полной блокады пищевых и соматических рефлексов.

Многие виды рефлексов, в частности, широко используемые ранее т. н. прессорные сосудодвигательные рефлексы, могут изменять свои характеристики не из-за «слабости» центрального звена рефлекса, а, напротив, из-за существенного повышения уровня его активности.

Таким образом, итоговая оценка того или иного рефлекса только в альтернативном ключе («хорошо» — «плохо») представляется и простой, и недостаточной.

Основные итоги исследования рефлекторной деятельности при шоке даже с учетом работ последних десятилетий довольно скромны и коротко сводятся к следующим положениям.

1. Полная блокада всех видов рефлексов наступает только в поздние периоды шока, параллельно с блокадой быстрых ритмов ЭЭГ, т. е. фактически в терминальном состоянии.

2. В зависимости от сложности и предназначения, рефлексы претерпевают более сложные и разнообразные изменения, чем ЭЭГ. Например, полисинаптические (мультинейронные) рефлексы начинают нарушаться и блокироваться при довольно высоком уровне АД — от 70 мм рт. ст. и ниже. Сравнительно простые (моносинаптические) рефлексы выключаются при снижении АД до 40–50 мм рт. ст.

3. Структура и основные компоненты оборонительных рефлексов (регуляция по возмущению) сохраняются более длительное время, чем прессорные рефлексы (регуляция по отклонению). Происходит постепенное увеличение порогов раздражения, снижение лабильности и в целом усиление инертности, жесткости рефлекторной регуляции.

4. Существенно страдает качество регулирования (увеличивается время реакции, появляются депрессорные фазы рефлекса, растет «площадь регулирования»), что свидетельствует, по-видимому, о нарушениях в работе оптимизирующих и стабилизирующих (тормозных) систем мозга.

5. Изменения неврологического статуса у человека наиболее демонстративны при тяжелой и средней тяжести шоке. Они характеризуются сужением или, напротив, расширением зрачков, выраженным снижением или исчезновением реакций зрачков на свет, блокадой корнеальных, поверхностных брюшных и кремас-терных рефлексов, появлением патологических рефлексов, свидетельствующих о пирамидной недостаточности.

Таким образом, изменения рефлекторной деятельности при шоке вносят новую и важную информацию в понимание особенностей функционирования мозга в динамике шока. Вместе с тем, полученная информация подтверждает принципиальные закономерности нарушения функционального состояния ЦНС, выявленные при изучении электрической активности.

3.4. СЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

Сенсорные функции (восприятие, передача и анализ информации) характеризуют одну из важнейших сторон интегративной деятельности мозга.

К сожалению, в литературе данный вопрос практически не освещен, в связи с чем материал данной главы основан на результатах исследований, проведенных под руководством автора в 80–90 гг. в НИИ шока при клинике военно-полевой хирургии ВМА.

Этические и технические особенности работы допускали обследование только тех больных, которые адекватно реагировали на окружающую обстановку, вступали в контакт с врачом, выполняли основные требования психофизиологического эксперимента и в анамнезе не имели заболеваний, способных повлиять на состояние исследуемых функций.

Всего было обследовано более 130 пострадавших с легким и средней тяжести шоком. 112 человек составили контрольную группу. В связи с частым применением на догоспитальном этапе препаратов нейро- и психотропного действия были проведены специальные эксперименты по влиянию на сенсорные функции промедола, седуксена и атропина.

У подавляющего большинства добровольцев показатели не изменились, у некоторых было выявлено умеренное снижение лабильности зрительных и слуховых систем, у некоторых лиц показатели даже улучшились.

3.4.1. ЗРЕНИЕ

Такой важный показатель, как острота зрения на близкое расстояние, у 40 % пострадавших не изменялся, у 40 % имело место незначительное снижение и у 20 % выраженное (0,5–0,6) снижение остроты зрения.

Независимо от тяжести и локализации травмы все пострадавшие правильно называли цвета изображенных на таблицах Рабкина геометрических фигур, но нередко ошибались при их идентификации. На узнавание фигур пострадавшие тратили в несколько раз больше времени, чем здоровые лица.

Результаты исследования внутриглазного давления показали, что при тяжелом и средней тяжести шоке оно достоверно снижается на 35–40 % нормы и коррелирует с уровнем АД. Выраженное и прогрессирующее падение внутриглазного давления отмечено в терминальном состоянии и особенно незадолго до летального исхода.

У большинства обследованных было зафиксировано значительное увеличение времени сенсомоторной реакции на световые раздражители, заметное уменьшение критической частоты слияния световых мельканий и концентрическое сужение полей зрения.

Полученные результаты позволяют достаточно обоснованно полагать, что нарушения в работе зрительной системы были связаны главным образом с расстройствами функций коркового звена.

3.4.2. СЛУХ

При аудиологическом обследовании у большинства пострадавших было обнаружено повышение порогов восприятия чистых тонов на всех частотах: в большей мере на крайних, в меньшей — на частотах речевого диапазона.

При изучении дифференциальных порогов силы звука и латентного времени сенсомоторной реакции на звук было выявлено их существенное увеличение. Напротив, критическая частота слияния звуковых сигналов уменьшалась почти в два раза по сравнению с таковой у лиц контрольной группы.

Таким образом, основываясь на известных положениях о наименьшей лабильности коркового звена сенсорных систем, можно утверждать, что нарушения функций слуховой системы были обусловлены преимущественно состоянием нейронных ансамблей коры головного мозга, осуществляющих операции высшего порядка.

3.4.3. СОМАТОСЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

По нашим данным, большинство пострадавших не испытывают невыносимой боли ни в момент получения травмы, ни сразу после нее. Более того, чем сильнее была травма и тяжелее шок, тем меньше, как правило, было жалоб на боль.

Специально проведенные исследования тактильной и болевой чувствительности у пострадавших, находившихся в состоянии шока, показали значительное и достоверное повышение порогов тактильной и болевой чувствительности (соответственно на 100 и 50 % по сравнению с контролем).

Мышечная сила у пострадавших в среднем была на 30 % меньше, чем у лиц контрольной группы. Вместе с тем, пассивный и активный тонус мышц практически не менялись, а тремор вытянутых пальцев был отчетливым только у больных, потерявших более 1,0 литра крови.

Отсутствовали существенные отличия от нормы и в показателях вызванной ЭМГ, и порогов раздражения локтевого нерва. В то же время частота и амплитуда суммарной ЭМГ в момент определения максимального мышечного усилия (как и само усилие) были достоверно меньше, чем в контроле.

Выраженное увеличение времени сенсомоторной реакции на световой и звуковой раздражители в сочетании с приведенными данными позволяют сделать заключение о большей ранимости центрального звена двигательного анализатора по сравнению с периферическим.

3.4.4. ОБОНЯНИЕ

Для исследования функций обоняния использовался набор тестовых пахучих веществ И. В. Воячека. Качественный метод не выявил каких-либо существенных нарушений в определении видов запахов пострадавшими. Однако время определения увеличивалось в 4–5 раз по сравнению со здоровыми людьми.

Использование качественно-количественного метода позволило выявить существенное увеличение порогов обонятельной чувствительности. Так, пороги обнаружения запахов увеличились в среднем в 2,5 раза, а пороги распознавания еще больше — в 4–8 раз.

Таким образом, функциональное состояние сенсорных функций нарушается в большей степени и раньше, чем электрическая и рефлекторная виды деятельности. Основные нарушения обусловлены состоянием коркового звена сенсорных систем и, в первую очередь, тех процессов, которые лежат в основе высших аналитико-синтетических функций мозга, как более молодых в эволюционном отношении.

3.5. ВЫСШАЯ НЕРВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Состояние высшей нервной деятельности (ВНД) при шоке изучено несколько лучше, чем состояние сенсорных систем, однако публикаций на эту тему как в отечественной, так и в зарубежной литературе крайне мало, в связи с чем основу данного раздела составляют материалы, полученные в нашей лаборатории.

3.5.1. ВЫСШАЯ НЕРВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ

ВНД животных изучена в динамике шока методом условных оборонительных рефлексов, выработанных на болевой раздражитель. Полученные результаты позволяют сделать заключение о высокой устойчивости данного вида рефлексов. Как и безусловные, они блокируются только в поздние фазы шока, когда АД снижается до 40–50 мм рт. ст. Неплохо при этом сохраняются и отдельные компоненты рефлекса.

Опыты на животных при всей ограниченности получаемой информации тем не менее ярко демонстрируют значительные адаптационные возможности мозга, позволяющие даже в таких чрезвычайных условиях, какие возникают при шоке, длительное время хранить важные в биологическом плане сведения и осуществлять с ними целесообразные операции.

3.5.2. ВЫСШАЯ НЕРВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

Эмоциональная сфера. Наиболее многочисленную группу пострадавших, находящихся в состоянии шока (до 70–90 %), составляют лица, поведение которых характеризуется низкой двигательной и речевой активностью (вплоть до полной адинамии и немоты), апатией, эмоциональной заторможенностью, ослаблением восприятия на фоне сохраненного сознания. Классическое название этого состояния — торпидность, или торпидная фаза шока. Его описание, вошедшее во многие учебники и монографии, было дано еще великим русским хирургом Н. И. Пироговым (1865): «С оторванной рукой или ногой лежит такой окоченелый на перевязочном пункте неподвижно. Он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует; тело его холодно, лицо бледно, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль... На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шепотом; дыхание тоже едва заметно...».

Однако в 10–15 % всех случаев в ближайшее время после травмы на фоне нормального или повышенного АД у пострадавших могут наблюдаться выраженное психомоторное возбуждение с компонентами паники, дезориентации, эйфории, хаотическими движениями и пр. (так называемая эректильная фаза шока).

Спокойное стеническое состояние с логически обоснованными действиями, направленными на оказание помощи себе и окружающим, свойственно очень небольшой (до 10–15 %) группе лиц.

Жалобные интонации и стоны, растерянность, испуг, парализующий страх смерти, апатия или отчаяние и ужас от непоправимости и тяжести травмы характерны для большинства пострадавших на месте происшествия.

Депрессивные состояния, чувство безысходности и пессимизм, отказ от контактов свойственны больше меланхоликам, лицам с тревожно-мнительными чертами характера. Напротив, холерики чаще недооценивали случившееся, нередко были эйфоричны.

Сознание. За исключением случаев черепно-мозговой травмы и тяжелой алкогольной интоксикации у подавляющего большинства шоковых больных в диапазоне АД от нормы до 60–70 мм рт. ст. сознание с различной степенью ясности было сохранено.

Мышление. Большинство пострадавших понимают смысл задаваемых вопросов, логично, но с задержкой и медленно отвечают на них, удовлетворительно ориентируются в месте, времени и пространстве. Иными словами, у лиц, находящихся в состоянии шока, не выявляется грубых нарушений мышления, однако фиксируется отчетливое замедление, упрощение и сужение диапазона.

Содержание мыслей значительной части пострадавших так или иначе связано с обстоятельствами травмы или ее последствиями. Многие люди думают в этот момент о возможной близкой смерти, желают быстрее попасть в больницу. Женщины, имеющие детей, часто думают о них.

Таким образом, даже самые тяжелые больные, несмотря на свою внешнюю пассивность, далеко не безучастны к своей судьбе.

Память и внимание. Долговременная память (память на общеизвестные даты и повседневно используемую информацию) практически не страдает у лиц, находящихся в состоянии легкого шока. При шоке средней тяжести незначительные нарушения отмечаются у каждого третьего, а при тяжелом шоке — у каждого второго пострадавшего.

Объем оперативной памяти, объем и концентрация внимания при легком шоке снижались на 20–30 %, а при тяжелом шоке и средней тяжести — на 40–60 %.

Анализ состояния ВНД при шоке подтвердил высокую надежность механизмов ЦНС, длительное время поддерживающих адекватный уровень сознания и позволяющих даже в таких условиях осуществлять аналитико-синтетические акты.

Основные нарушения ВНД заключаются главным образом в замедлении скорости, уменьшении объема, точности и сложности обработки информации.

Вместе с тем, ВНД наименее устойчива из всех функций мозга, особенно оперативная память и внимание, многие показатели которых нарушаются задолго до развития гипоксии.

Важно также подчеркнуть, что при шоке происходит существенная трансформация ВНД, которая в биологическом плане отражает характерный для экстремальных условий переход от активной формы приспособления к пассивной, а в клиническом манифестируется феноменом торпидности. Это достигается через активное отключение мозга от эфферентных нагрузок, т. е. торможения двигательной, речевой и эмоциональной сфер деятельности, путем значительного сужения сознания и блокады сложных (абстрактных) форм мышления, а также через организацию новых форм поведения (например, стоны и в целом все признаки торпидности), сигнализирующих окружающим о необходимости оказания помощи извне.

3.6. МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ МОЗГА

Существенные и устойчивые нарушения функций мозга в динамике шока, как доказано многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями, наступают лишь в результате кислородного и соответственно энергетического голодания нервных клеток, вызванных чаще всего гиповолемией, дыхательной, сердечной недостаточностью или снижением сосудистого тонуса. Чрезмерная (болевая) импульсация способна значительно повлиять на функции мозга только опосредованно через исполнительные органы в течение длительного времени.

Надежность и дискретный характер функционирования ЦНС при шоке дают основание предполагать наличие аналогичных закономерностей и в работе систем, обеспечивающих деятельность мозга, что, в свою очередь, диктует необходимость краткого освещения основных итогов исследований по данной проблеме.

3.6.1. КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ

Считается общепризнанным факт длительной устойчивости мозгового кровотока в большом диапазоне изменений АД (60–150 мм рт. ст.). Однако механизм регуляции мозгового кровотока используется в полной мере лишь в нормальных физиологических условиях и при сравнительно медленных изменениях перфузионного давления. При экстремальных воздействиях на организм ауторегуляция мозгового кровотока может нарушаться.

Изменения мозгового кровотока при шоке в основном соответствуют отмеченным ранее закономерностям. В условиях физиологического покоя (нормы) объемный кровоток в разных структурах мозга животных и человека колеблется от 40 до 50 мл/мин 100 г.

В динамике шока при медленном разворачивании процесса кровотока может оставаться стабильным вплоть до снижения АД до

ровня 60–70 мм рт. ст. (или при объеме кровопотери до 30 мл/кг). При более низком давлении (или кровопотере более 40 мл/кг) мозговой кровоток начинает резко уменьшаться.

При более жестких условиях эксперимента (стрессорном состоянии организма перед травмой и быстром разворачивании шокового процесса) резервные возможности механизмов ауторегуляции мозгового кровотока уменьшаются или не успевают полностью реализоваться, вследствие чего мозговой кровоток раньше и при более высоком АД начинает снижаться. Однако и в этом случае темпы снижения кровотока отстают от темпов снижения АД на 15–20 %.

Таким образом, состояние мозгового кровообращения при шоке определяется величиной перфузионного давления и резервными возможностями ауторегуляции, которые в зависимости от конкретных условий могут быть или невелики, или достаточными для длительной стабилизации мозгового кровотока.

3.6.2. КИСЛОРОДНЫЙ РЕЖИМ

Кислородный режим мозга, как и любого другого органа, обеспечивается балансом расхода и доставки O_2 . Наиболее важными его параметрами принято считать напряжение (PO_2) и потребление (VO_2) кислорода, а также их соотношение.

В связи с очень высоким уровнем метаболизма, интенсивность которого примерно в 10 раз выше, чем в остальных органах, гипоксия, а тем более аноксия мозга быстро приводит к тяжелым, нередко необратимым изменениям функций ЦНС. Вместе с тем, необходимо отметить крайне важную особенность кислородного режима мозга, а именно наличие сформировавшихся в ходе эволюции мощных и надежных гомеостатических механизмов, благодаря которым кислородное голодание нейронов наступает позднее, чем в других органах.

Кислородный режим мозга обеспечивается по законам диффузии градиентом PO_2 между капиллярами и митохондриями нервных клеток, составляющим обычно 10–21 мм рт. ст., а в цитоплазме нейронов от 13 до 17 мм рт. ст. В пределах одних и тех же структур PO_2 может варьировать от минимальной до 40–60 мм рт. ст.; при этом в сером веществе коры оно достигает 20–30 мм рт. ст., а в белом — 5–10 мм рт. ст.

Потребление кислорода тканями мозга колеблется у большинства высших животных в пределах 32–34 мкл/г·мин и, по данным многих авторов, представляет собой почти константу.

Критическое PO_2 оттекающей от мозга крови, при котором наступают тяжелые нарушения функций нервных клеток (в том числе и потеря сознания) составляет 17–20 мм рт. ст., а летальное — менее 12 мм рт. ст. По мнению некоторых исследователей, интенсивность дыхания митохондрий нервных клеток не нарушается даже при PO_2 , равном 2–5 мм рт. ст.

Анализ данных литературы и материалов собственных исследований позволяет составить самые общие, но вполне определенные представления о закономерностях и механизмах кислородного обеспечения мозга при шоке. Главная закономерность — это высокая надежность и достаточно большая независимость кислородного режима от уровня системного АД.

Характер изменений PO_2 при шоке в различных структурах мозга примерно одинаков и его динамика в основном повторяет динамику снижения АД, отставая от последней на 15–20 %. В терминальной фазе шока, при АД, равном 40–50 мм рт. ст., PO_2 снижается в среднем на 50 % от нормы.

Вместе с тем, ключевой показатель — потребление кислорода (VO_2) — в результате компенсаторного усиления (на 30–40 %) процессов утилизации кислорода тканями мозга длительное время остается стабильным или испытывает небольшие колебания (± 10 –15 %).

Существенное снижение VO_2 происходит только при переходе в терминальную фазу шока, т. е. при снижении АД ниже 50–60 мм рт. ст., что дополнительно подтверждается быстрым накоплением в нервной ткани продуктов активизации гликолиза — лактата и пирувата.

3.6.3. ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Энергетическое благополучие — основа нормального течения процессов жизнедеятельности мозга при любых экстремальных состояниях. Заключение в компонентах пищи химическая энергия (для ЦНС это прежде всего углеводы, главным образом, глюкоза) эффективно преобразуется внутриклеточным аппаратом в доступную для дальнейшего использования энергию макроэнергетических связей (АТФ, КФ). Если дыхание является инструментом освобождения энергии, то фосфорные соединения являются своего рода энергетической валютой физиологических процессов. Своеобразие макроэргов состоит в том, что они используются для сиюминутных нужд организма, для его тактических целей. Запасы их, как и углеводов, очень малы (всего на 3–5 мин полной ишемии), поэтому высокая скорость распада и утилизации данных соединений сопровождается столь же высокой скоростью их синтеза. Надежность этой ауторегуляторной реакции весьма высока, что способствует длительному сохранению стабильного уровня адениннуклеотидов в тканях мозга.

В соответствии с имеющимися в литературе многочисленными данными и результатами наших исследований, содержание адениннуклеотидов начинает быстро уменьшаться только при тяжелых степенях гипоксии. Наибольшей устойчивостью обладают АТФ и энергетический потенциал, наименьшей — креатинфосфат. Иными словами, существенные нарушения энергетического обмена наступают только тогда, когда падает поглощение мозгом

кислорода и активируются процессы анаэробного гликолиза. Вместе с тем, это не исключает возможность возникновения при шоке энергетического дефицита в отдельных структурах мозга, в отдельных клетках, а в пределах клетки — в отдельных субклеточных структурах. Вполне обоснованно можно сделать допущение о недостаточности наших знаний в области энергетики живых систем, а также о том, что нарушения функций мозга, например, таких, как ВНД, могут быть прямо и не связаны с нарушениями энергетического обмена, а обусловлены расстройствами нейромедиаторного, моноаминового, цитокинового, ионного видов обмена, состоянием мембранных систем и т. д.

3.6.4. РОЛЬ ЧРЕЗМЕРНОЙ АФФЕРЕНТНОЙ ИМПУЛЬСАЦИИ

Определение роли чрезмерной и прежде всего болевой импульсации в механизмах нарушения функций мозга при шоке имеет принципиальное значение в связи с доминированием в нашей стране в 30–60 гг. нейрогенной (нервно-рефлекторной) теории шока.

Формирование нейрогенной теории шока шло под постоянным влиянием ортодоксального нервизма, многие ошибочные идеи и положения которого были без должного критического анализа положены в ее основу.

Умозрительный и антиэволюционный характер нейрогенной теории был слишком очевиден и противоречил выводам многих серьезных и глубоких исследований, убедительно показавших полиэтиологичность и полипатогенетичность шока, первостепенную роль не болевой импульсации, а главным образом, кровопотери (Blalock A., 1930, 1931, 1941; Duesberg H., Schröder W., 1944; Труды группы № 1 по изучению шока, 1945; Grant R. T., Reeve E. B., 1951; Clarke R., 1955; Беркутов А. Н. и др., 1967 и др.).

В конце 50-х — начале 60-х гг. теория ортодоксального нервизма ввиду все усиливающейся критики и научной несостоятельности стала терять своих сторонников, что привело к необходимости адаптировать и нейрогенную теорию к новым временам и новым фактам. Так появился второй вариант нейрогенной теории, по которому уменьшение АД и возникновение шока объяснялось уже не истощением и запредельным торможением ЦНС, а напротив, ее длительным и чрезмерным возбуждением, якобы вызывающим вследствие различного рода «нарушений нейроэндокринной регуляции» быструю декомпенсацию периферического кровообращения, главным образом, вследствие депонирования крови (кровопотери в собственные сосуды). Нетрудно заметить, что в данном случае механизмы развития шока объясняются первичной слабостью уже не центра, а периферического, исполнительного звена.

Это была отчаянная попытка путем усложнения и спекуляции спасти умирающую теорию. К сожалению, несмотря на явную

бездоказательность, она имела успех, так как даже в наше время не только в популярной литературе, но и в специальной встречается такого рода объяснения механизма развития шока.

Ошибочность же данного варианта заключается в том, что в подавляющем большинстве случаев указанные выше события развиваются по такому пути лишь спустя 2–3 часа после тяжелых травмы или кровопотери и они носят не первичный (рефлекторный), а вторичный (гипоксический) и уже, как правило, необратимый характер. Поэтому на один из основополагающих вопросов этиопатогенеза шока — о причинах падения уровня АД, — оба варианта нейрогенной теории отвечают на основе ложных посылок.

Нейрогенная теория, гипертрофируя роль афферентной и прежде всего ноцицептивной импульсации, придает ей значение энергетического, а не информационного фактора, создает представление о мозге как о слабом, весьма уязвимом органе, организаторе патологических, а не приспособительных процессов.

Нейрогенной теорией совершенно не принимается во внимание наличие многочисленных барьеров на пути чрезмерной болевой импульсации к центру: в области травмированных нервных окончаний (по механизму парабактериального торможения), в области синапсов афферентных путей и центра (в виде пре- и постсинаптического или пессимального торможения).

В последние десятилетия наука представила убедительные доказательства наличия в организме антиноцицептивной системы, регулирующей и сдерживающей порог болевой чувствительности на генетически заданном уровне, резко снижающей во многих случаях, особенно на фоне сильных эмоций, как интенсивное действие чрезмерной импульсации на мозг, так и степень вызванных ею вегетативных эффектов.

Наконец, важно отметить, что в многочисленных экспериментальных работах, опубликованных в 30–50 годы, результаты которых, по мнению их авторов, свидетельствовали в пользу нейрогенной теории, к сожалению, не содержится необходимой и достаточной информации для такого заключения (не приводится фактический материал, или он очень мал, нет статистической обработки данных, много методических и методологических ошибок и т. д.).

На основании многочисленных строгих контрольных экспериментов были повторены или поставлены в новой модификации почти все варианты опытов, которые были описаны в отечественной литературе тех лет («Нейрофизиология шока», 1984). В данном случае мы приведем лишь главные итоги.

Во всех статьях и монографиях сторонниками нейрогенной теории утверждалось, что объем кровопотери при экспериментальном травматическом шоке по Кеннону (основной модели тех лет) не превышает 1 % от массы тела. Это положение служило веским основанием для отрицания ведущей роли кровопотери в развитии шока.

В наших экспериментах объем кровопотери составлял 2–3,5 % массы тела, или 30–45 % ОЦК, что само по себе без участия дополнительных факторов всегда будет вызывать шоковое состояние!

Далее утверждалось, что шок не возникает у наркотизированных животных, у животных с блокадой проводимости афферентных путей, например, вследствие их денервации или перерезки спинного мозга. Наши опыты показали обратное. Шок возникал у всех животных указанных серий. Напротив, в условиях исключаящих кровопотерю, нанесение даже очень тяжелой травмы (в том числе и чисто болевой) либо не вызывает артериальной гипотензии, либо для ее появления требуется на порядок больше времени, чем это обычно бывает в реальных условиях. На фоне предварительной миорелаксации животных болевой шок также не возникает.

Изложенные факты убедительно свидетельствуют о «периферическом», а не «центральном» генезе шока в подавляющем большинстве случаев. Нормальный неповрежденный мозг реагирует на чрезмерную импульсацию стандартным комплексом адаптационных реакций. Однако, если они носят выраженный и пролонгированный характер, то по всем законам диалектической логики могут переходить в патологические реакции и процессы, главным образом, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Аналогичная ситуация может сложиться и за короткий промежуток времени, если дополнительному напряжению, вызванному избыточной болевой импульсацией, подвергается лишенный адаптационных резервов больной организм.

Таким образом, болевой фактор несомненно заслуживает серьезного внимания при анализе проблемы шока. Даже при сравнительно кратковременном, но сильном воздействии он может препятствовать реализации или исказить оптимальность адаптационного синдрома, а в отдельных случаях может выступать и ведущим патогенетическим фактором шока или даже приводить к летальному исходу.

Вместе с тем, эксперимент и клиника многократно, объективно и надежно доказали, что значение ноцицептивной импульсации в патогенезе шока было явно преувеличено и извращено нейрогенной теорией, и что в большинстве случаев шок возникает по другим причинам, среди которых на первом месте стоит **кровопотеря**.

3.7. РЕГУЛЯТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МОЗГА

Роль нервной системы в реакциях срочной (аварийной) адаптации организма при шоке исследована больше в аналитическом плане, главным образом при определении ее роли в регуляции функций отдельных анатомо-физиологических систем.

В данном разделе представлены наиболее общие положения концепции автора, в которой предпринята попытка анализа с позиций общей патологии интегративной деятельности нервной системы при шоке, осуществляемой ею в интересах всего организма.

В соответствии с положениями концепции, в условиях осложняющих и (или) уменьшающих как выработку энергии, так и использование информации, борьба за экономию и перераспределение энергии в пользу жизненно-важных систем, и прежде всего центральной нервной системы, а также эффективное использование информации лежит в основе развития системных приспособительных процессов и поведения организма в целом.

Согласно главному положению концепции, в экстремальных условиях жизнедеятельности, частным случаем которых является шок, нервная система находится в непрерывном поиске оптимальных вариантов адаптации организма к экстремальным условиям, подчиняя все приспособительные процессы достижению главной цели: сохранению сначала дееспособности, а при углублении патологии — жизнеспособности мозга. Несмотря на очевидную «эгоистичность» алгоритма, это, видимо, наиболее надежный и экономный путь продления и спасения жизни организма в аварийной ситуации.

Регуляторная деятельность ЦНС в указанных условиях обеспечивается на основе экстренного включения и развертывания закрепленных в эволюции адаптационных программ — филогенетической и онтогенетической. Филогенетическая программа заложена в генетическом аппарате нервных клеток, обладает жесткими характеристиками и стандартно неспецифично включается в ответ на действие экстремального раздражителя. Онтогенетическая программа закладывается в процессе индивидуального развития, отражает личный биосоциальный опыт индивидуума, его установки и цели. Формируясь на основе первой программы, она обладает значительной спецификой, большой автономией и значительно большей гибкостью.

При последовательном развитии программ можно выделить несколько стадий, существенно отличающихся друг от друга по своему биологическому предназначению и характеру адаптационных реакций.

При внезапном воздействии на организм патологического фактора нередко возникает так называемая **переходная** стадия, во время которой происходит перестройка на новый режим адаптации, но может из-за инертности программ и дефицита времени произойти и резкое временное снижение уровня активности регуляторных центров, рассогласования и ошибки в их работе («шок» по классификации Г. Селье). Если организм получает небольшую травму или обладает высокой резистентностью и реактивностью, то переходная стадия быстро заканчивается или вообще может отсутствовать.

Следующая стадия (она же может быть и первой) — **соматическая**, стадия активного полного приспособления, назначение которой состоит в том, чтобы путем борьбы с опасностью или ухода от нее обеспечить целостность организма как системы и, следовательно, сохранить дееспособность и полноту регуляторных функций мозга. Это достигается на основе разворачивания обеих программ путем радикальной перестройки в работе центральных аппаратов регуляции и соответствующих функций организма.

С одной стороны, происходит многократное усиление энергодающих, энергостимулирующих и энергопередающих неспецифических адаптационных систем, с другой — активное торможение энергоемких, но бесполезных в данной ситуации функций организма: пищеварения, выделения, репродукции, ассимиляции и пролиферации. Интенсивность выработки и экономии энергии при этом может возрасти в 10–15 раз.

Если мощность одной из систем жизнеобеспечения продолжает снижаться или сразу резко нарушается, как, например, при травме, то формируется следующая стадия — **вегетативная**, или стадия неполного активного приспособления, которая проходит уже под доминирующим контролем филогенетической программы. В результате новой («внутрицентральной») перестройки активно снижается или даже парализуется деятельность самой энергоемкой системы — двигательной, в том числе начинает прогрессивно падать мощность дыхательных и речевых мышц, способных потреблять до 30 % всей энергии организма. Отчетливо снижается и уровень эмоциональной активности.

Важно подчеркнуть, что в это время при внешней картине торпидности в организме шокового больного бушует «вегетативная буря»: тахикардия, тахипноэ, достаточно высокая температура ядра тела, высокие уровни сахара, гормонов, ферментов, медиаторов и многих других биологически активных веществ — все это не позволяет отождествить данное состояние с гипобиозом, хотя его некоторые проявления в рудиментарной форме и имеют место.

В этой фазе окончательно формируются процессы централизации кровообращения и функций; напряженность вегетативных процессов, которыми управляют соответствующие центры мозга, достигает максимума. Вместе с тем, их регуляция, продолжая оставаться достаточно надежной, становится все более инертной, более жесткой и все менее сложной, что указывает на возрастающую роль эволюционно более древних, гуморальных, механизмов.

Таким образом, биологический смысл указанной перестройки заключается в поддержании энергетического гомеостаза ЦНС путем отключения ее от внешней деятельности. Это, естественно, делает организм беззащитным перед воздействием факторов внешней среды, но сопровождаясь экономией энергии, сохраняет его

жизнеспособность и, главное, продлевает позитивную деятельность мозга как регулирующей системы.

Наконец, если головной мозг начинает испытывать кислородное голодание (как правило при снижении АД до 50 мм рт. ст. и ниже, т. е. фактически при терминальном состоянии) развивается **церебральная** стадия, или стадия пассивного приспособления, во время которой наблюдается потеря сознания, арефлексия, прекращают работу корковые нейроны — главные потребители энергии, на ЭЭГ доминируют медленные волны (показатели активного торможения функции больших полушарий). Путем блокады каналов связи, по-видимому, на уровне неспецифических активирующих систем ствола, мозг переходит на режим самообеспечения, устраняется от регуляции большей части функций, продолжая с большими нарушениями регулировать те из них, без которых он сам погибнет (дыхание и кровообращение).

Биологический смысл данной стадии состоит в сохранении уже **не дееспособности** мозга как регулирующей системы, а в сохранении его **жизнеспособности**.

Если организм из этого состояния не выходит, то неизбежно наступает последняя стадия — стадия **дезинтеграции**, полного угнетения всех функций мозга. Жизнь еще сохраняется в отдельных клетках, уже потерявших связь друг с другом. Фактически — это клиническая смерть.

Итак, анализ регуляторной деятельности ЦНС в динамике шока позволяет прийти к выводу о высокой целесообразности и активном характере наступающих адаптивных перестроек в его работе. Путем экстренного развертывания закрепленных в эволюции малоинерционных защитно-приспособительных процессов, с одной стороны, и торможения энергоемких, но малозначащих для организма в экстремальных условиях функций — с другой, путем постепенного перехода ко все более простым, эволюционно более древним, но и более надежным формам деятельности мозг оптимизирует функциональное состояние организма и, выигрывая тем самым время для дальнейших адаптивных перестроек, продлевает или даже спасает ему жизнь.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Беркутов А. Н., Дьяченко П. К., Цыбуляк Г. Н. Главные итоги изучения шока за истекшие 50 лет // Вестн. хирургии. — 1967. — № 9. — С. 12–22.
- Братусь В. Д., Шерман Д. М. Геморрагический шок. — Киев: Наукова Думка, 1989. — 304 с.
- Вейн А. М., Авруцкий М. Я. Боль и обезболивание. — М.: Медицина, 1997. — 280 с.
- Ерехин И. А., Шляпников С. А. Экстремальное состояние организма. — СПб.: Эскулап, 1997. — 296 с.
- Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
- Насонкин О. С., Пашковский Э. В. Нейрофизиология шока. — Л.: Медицина, 1984. — 159 с.

Рябов Г. Н. Синдромы критических состояний. — М.: Медицина, 1994. — 368 с.
Травматическая болезнь / Под ред. И. И. Дерябина, О. С. Насонкина. — Л.: Медицина, 1987. — 303 с.

Труды Группы № 1 по изучению шока. — Прага, 1945. — 430 с.

Хлуновский А. Н., Старченко А. А. Поврежденный мозг. — СПб.: Лана, 1999. — 256 с.

Шанот Ю. Б., Селезнев С. А. Реакции адаптации при сочетанной шокогенной травме//Травма, шок, травматическая болезнь. — СПб., 1993. — С. 5-10.

Blalock A. Experimental shock // Archiv Surg. — 1931. — N 22. — P. 598-609.

Blalock A. Shock, its prevention and treatment // Surg. Clin. North. Amer. — 1941. — N 21. — P. 1663-1683.

Clarke R. On the nature and wound shock // Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. — 1959. — Vol. 24. — N 4. — P. 233.

Kovach A. The brain in shock // Homeostasis injury and shock. Satel. Symp. 28-th. Intern. Congr. Physiol. Sci. — Budapest, 1980. — Budapest — Oxford, 1981. — P. 3-23.

Глава 4

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА*

4.1. ВВЕДЕНИЕ

В ответ на действие различных повреждающих факторов в организме развиваются различного рода изменения: местные и общие, морфологические и функциональные, специфические и неспецифические, приспособительные и разрушительные, выраженность, последовательность и длительность которых зависят от реакции эндокринной системы.

Эндокринная система фактически представляет собой нейро-эндокринную систему, состоящую из центрального регуляторного аппарата (гипоталамуса и гипофиза, тесно связанных с другими жизненно важными структурами ЦНС: ретикулярной формацией ствола мозга, лимбическими образованиями, корой больших полушарий и др.), периферических эндокринных желез, внежелезистых звеньев (транспорта, депо, метаболизма, выведения гормонов и эффекторного звена). Она осуществляет регуляцию, координацию и интеграцию деятельности всех морфофункциональных систем организма и ответственна за сохранение гомеостаза, обеспечение адаптации и резистентности организма.

В этой связи становится понятным, что ни одно интенсивное воздействие, в том числе механическое повреждение, вызывающее системные реакции организма, не может не приводить к изменениям функциональной активности различных комплексов и звеньев высокореактивной эндокринной системы

4.2. СИМПАТО-АДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА (САС)

К наиболее реактивным, мощным и устойчиво функционирующим регуляторным системам, ответственным за включение многообразных компенсаторно-приспособительных реакций, а также некоторых патологических реакций организма в ответ на любую, и тем более шокогенную, травму, относится САС. Значение активности САС, сопровождающейся повышением выработки и действия катехоламинов (КА), сводится прежде всего к участию в срочном переключении обменных процессов и работы жизненно важных регуляторных (нервной, эндокринной, иммунных и др.) и исполнительных (сердечно-сосудистой, дыхательной, гемостаза и др.) систем организма на «аварийный», энергетически расточи-

* Авт. В. В. Давыдов; раздел 4.2; 4.6 — В. В. Давыдов, В. Н. Ельский.

тельный уровень, а также к мобилизации механизмов адаптации и резистентности организма при действии на него шокогенных факторов. Однако как избыток, так и недостаток КА могут оказывать на организм и явное патогенное действие.

В начальных периодах шока увеличивается число разрядов в эфферентных симпатических нервных волокнах; резко активизируется синтез и секреция КА в адренергических нейронах, особенно в терминалях их нервных волокон, а также адреналина (А), норадреналина (НА), ДОФА и дофамина в мозговом веществе надпочечников и в тканях головного мозга (преимущественно в гипоталамусе и в коре больших полушарий), повышается уровень КА в крови (от 2 до 20 и более раз в сравнении с нормой) и поступление их в различные ткани и органы кратковременно возрастает, а затем нормализуется активность МАО в клетках различных органов, возбуждаются альфа- и бета-адренорецепторы. Итогом этого являются различные физиологические сдвиги (повышение тонуса ЦНС, в том числе высших вегетативных и эндокринных центров, увеличение частоты и силы сердечных сокращений и тонуса артериол большинства органов, мобилизации крови из депо, а также усиление обмена веществ за счет активизации гликолиза, гликогенолиза, гликонеогенеза, липолиза и т. д.). Важное место в активации САС при развивающемся шоке принадлежит рефлексам с ноци-, баро- и жеморецепторами тканей, сосудов, сердца, возникающим в ответ на их альтерацию, гипогемоперфузию, гипоксию и расстройства метаболизма.

Сразу после тяжелой механической травмы и в первые часы после нее содержание А в крови пострадавших повышается в 6 раз, а НА — в 2 раза. При этом увеличение содержания КА в крови напрямую зависит от выраженности гиповолемии, гипоксемии и ацидоза (Serfrin P., 1981).

При травматическом и геморрагическом шоке содержание А и НА в крови возрастает в 10–50 раз, а выброс А надпочечниками — в 8–10 раз (Виноградов В. М. и др., 1975). Однако в первые 30 с после травмы происходит увеличение содержания А и снижение НА в крови и тканях надпочечников и гипоталамуса (Еремина С. А., 1968–1970). Значительно увеличивается выброс запасов А клетками мозгового вещества надпочечников и активируются процессы восстановления этих запасов при анафилактическом шоке (Rydzynski K. et al., 1986).

У крыс в течение первого часа длительного раздавливания мягких тканей бедра (ДРМТ) быстро и значительно увеличивалось содержание А, НА, ДОФА, дофамина в надпочечниках и в крови; уровень А и НА в головном мозге, легких, печени и почках повышался, а в кишечнике и поврежденных мышцах снижался (Ельский В. Н., 1977–1982; Нигуляну В. И. и др., 1984). В то же время содержание предшественников (ДОФА, дофамина) существенно снижалось во многих органах (головном мозге, легких, печени, почках, тонком кишечнике, скелетных мышцах)

и повышалось в миокарде. К концу 4-часового периода сдавливания тканей в надпочечниках снижался уровень А и ДОФА, повышалось содержание НА и дофамина, что является признаком ослабления функции мозгового вещества надпочечников. При этом содержание А во многих органах (за исключением тонкого кишечника и скелетных мышц) продолжало оставаться увеличенным, а содержание НА, ДОФА и дофамина в головном мозге, легких, печени, почках, кишечнике и мышцах снижалось. Лишь в сердце на фоне уменьшения НА было отмечено увеличение содержания как А, так и ДОФА и дофамина.

Спустя 6–20 ч после прекращения сдавливания тканей содержание А, НА, ДОФА в надпочечниках и в крови прогрессивно снижалось, что свидетельствует об угнетении синтеза КА в хромаффинной ткани. Количество А в ряде органов (головной мозг, сердце и др.) оставалось увеличенным, а в некоторых (почки, кишечник) — сниженным, в то время как содержание НА, ДОФА и дофамина оказывалось сниженным во всех изученных органах (особенно в кишечнике, печени и поврежденных мышцах). При этом отмечено стойкое снижение активности МАО в клетках различных органов.

По данным В. В. Давыдова, через 4 и 8 ч после прекращения 4-часового сдавливания тканей уровень А в надпочечниках снижался соответственно на 45 и 74 %, НА — на 38 и 62 %, дофамина — на 35 и 50 %. В то же время содержание А в плазме крови, в сравнении с нормой, было соответственно повышено на 87 и 22 %, а НА снижено на 35 и 60 %. Причем тяжесть и исход шока прямо коррелировали с первоначальной гиперактивностью САС.

В торпидной фазе травматического шока у собак содержание А и НА в надпочечниках снижено в сравнении с эректильной фазой, но выше чем в норме (Еремина С. А., 1970). По мере углубления торпидной фазы на фоне повышенного содержания А резко падает в крови уровень НА, а в тканях мозга (гипоталамусе, коре больших полушарий), миокарда и печени уменьшается также содержание адреналовых и экстраадреналовых КА.

Содержание КА в гипоталамусе увеличено, а в надпочечниках снижено в торпидной фазе травматического шока (Лысый Л. Т., 1984). При ожоговом шоке секреция А надпочечниками повышена, НА падает, о чем свидетельствует увеличение в крови А и снижение НА (Сааков Б. А., Бардахчян Э. А., 1979). По мере углубления шока может происходить либо снижение (Shu Chien, 1967), либо повышение (Виноградов В. М. и др., 1975) импульсации по симпатическим волокнам.

Высокий уровень КА в крови тяжело пострадавших повышен и достигает максимума перед летальным исходом (P. Serfrin, 1981). Одним из механизмов гипрекатехоламинемии является угнетение активности ферментов, ответственных за метаболизм КА.

В терминальный период торпидной фазы травматического шока существенно снижается количество КА (особенно НА) в надпо-

чечниках и других органах: почках, печени, селезенке, сердце, головном мозге (Горбов А. А., 1976). В стадии необратимого шока содержание катехоламинов в организме истощается, резко ослабевает реакция адренорецепторов на экзогенные КА, а также снижается активность MAO (Laborit H., London A., 1969).

В период глубокой постгеморрагической гипотензии и гиповолемии возможны как ингибирование освобождения КА из окончаний симпатических нервных волокон, так и аутоингибирование системы адренергических рецепторов (Bond R., Jonson J., 1985).

При эндотоксическом шоке развиваются дистрофические (некротические) изменения адренорецепторов надпочечников и их функциональная недостаточность (Бардахчян Э. А., Кириченко Ю. Т., 1985).

Выяснение функциональной активности САС при шоке (синтеза, секреции КА; их распределения в крови, тканях, органах; метаболизма, выведения и проявления физиологического действия как результат взаимодействия с соответствующими адренорецепторами) имеет важное диагностическое, патогенетическое и прогностическое значение. Возникающая в ранние сроки после шоковой травмы выраженная активизация САС является биологически целесообразной реакцией поврежденного организма. Благодаря ей включаются и активизируются жизненно важные адаптивные и гомеостатические механизмы, в реализации которых принимают участие различные отделы нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем, а также метаболические процессы.

Активизация САС, направленная на обеспечение метаболической и функциональной деятельности вегетативного и соматического отделов нервной системы, создает возможность поддержания АД на безопасном уровне при сниженном МОК, обеспечивает удовлетворительное кровоснабжение головного мозга и сердца на фоне снижения кровоснабжения почек, кишечника, печени, мышц.

Повышенная продукция А направлена на стимуляцию жизнедеятельности важной адаптивной системы — ГГАС (Давыдов В. В., 1982, 1987; Axelrod T. et al., 1984). Активизация САС способствует усиленному выделению опиоидных пептидов (в том числе — эндорфинов гипофизом, мет-энкефалинов надпочечниками), ослабляющих гиперактивность ноцицептивной системы, расстройства эндокринной системы, метаболических процессов, микроциркуляции (Крыжановский Г. Н. и др., 1987; Пшенникова М. Г., 1987), усиливает деятельность дыхательного центра, ослабляет ацидоз, стабилизирует кислотно-основное состояние (Базаревич Г. Я. и др., 1979, 1988), обеспечивает мобилизацию метаболических процессов через изменение активности аденилат- и гуанилатциклазных систем мембран клеток, липолиза, гликогенолиза, глюконеогенеза, гликолиза, энергетического и водно-элек-

тролитного обмена и т. д. (Ельский В. Н., 1975–1984; Mc Ardle et al., 1975).

Однако как избыточная, так и недостаточная активность САС способствует развитию декомпенсации микроциркуляции, усилению гипоксии и нарушений функций многих тканей, органов и систем, утяжеляет течение процесса и ухудшает его исходы.

Избыток эндогенных и/или экзогенных КА может оказать при шоке нежелательные побочные влияния также и на различные комплексы эндокринной системы. Он снижает толерантность организма к глюкозе, возникающую вследствие активизации гликогенолиза и угнетения секреции инсулина (из-за стимуляции альфа-рецепторов бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы), подавляет секрецию не только инсулина, но и тиреотропина, пролактина и других гормонов. Опиоидные пептиды, усиленно выделяющиеся при шоке и различных видах стресса (Лишманов Ю. Б. и др., 1987), ограничивают активацию САС за счет как торможения секреции НА, так и инактивации аденилатциклазы в постсинаптической мембране. Таким образом, опиоидные пептиды могут оказывать защитное действие, ограничивая чрезмерную активацию САС, ослабляя и даже предупреждая повреждающий эффект катехоламинов.

Ослабление избыточной активности САС при травмах назначением нейрорепептиков и транквилизаторов (Насонкин О. С. и др., 1976; Давыдов В. В. и др., 1981, 1982), лейэнкефалинов (Крыжановский Г. Г. и др., 1987), бета-адреноблокаторов (Novelli G. et al., 1971), альфа-адреноблокаторов (Мазуркевич Г. С., 1976) уменьшает тяжесть шока. При назначении КА при шоке может выявляться как положительный, так и отрицательный терапевтический эффект.

Назначение при шоке НА и особенно предшественников КА (фенилаланина, альфа-тирозина, ДОФА, дофамина) может облегчать, а — А и мезатона либо не изменяет, либо утяжеляет шок (Виноградов В. М. и др., 1975; Laborit H. et al., 1969). В этой связи становятся более понятными представленные выше данные об изменении в динамике шока содержания А, НА, ДОФА и дофамина в различных тканях и органах (на фоне длительного и значительного повышения содержания А уровень НА, ДОФА и дофамина после увеличения довольно быстро и значительно снижается).

Резкое угнетение САС ослабляет защитные механизмы при шоке. Так, деструкция центральных адренергических аксонов и окончаний, в сравнении с периферической симпатэктомией, приводит к повреждениям гипоталамуса и снижению общей реактивности организма при турникетном шоке у крыс (Stoner H. et al., 1975).

В глубокой торпидной фазе шока, особенно в ее терминальном периоде, возникает не только существенное снижение функции САС, но и наибольшее уменьшение доставки КА к клеткам мно-

лих тканей и органов и снижение их физиологической активности. По мере прогрессирования торпидной фазы шока заметно ослабевает роль КА в регуляции различных метаболических (главным образом, энергетических) и физиологических (главным образом, гемодинамических) процессов.

Усиленно продуцирующиеся при шоке опиоидные пептиды, отчетливо тормозящие как высвобождение КА из терминалей симпатических волокон в сосудах, так и их физиологический эффект, способствуют прогрессированию артериальной гипотензии и угнетению кровообращения (Guoll N., 1987), а значит утяжелению шока. Увеличенная посттравматическая продукция опиоидных пептидов, способствующая ослаблению активности САС в условиях прогрессирующих гиповолемии и гипотензии, из защитной реакции может трансформироваться в повреждающую.

Таким образом, изменениям функций САС, обмена КА в тканях и органах и их физиологического действия принадлежит важная роль как в патогенезе, так и лечении шока. К одной из компенсаторно-приспособительных реакций травмированного организма следует отнести быстро возникающую и довольно длительно сохраняющуюся выраженную активизацию САС, которая проявляется при следующих условиях: увеличении синтеза и секреции хромаффинной тканью и адренергическими нейронами КА (ДОФА, дофамина, НА, А); увеличении транспорта и поступления КА в ткани и органы; повышении физиологической активности КА (обеспечивающей активизацию ГГАС, формирование и поддержание централизации кровообращения, стимуляцию дыхания, стабилизацию кислотно-основного состояния внутренних сред организма, активацию ферментов энергетического обмена и т. д.). К патологическим реакциям при шоке относятся как избыточная, так и недостаточная по силе и длительности активизация САС, а тем более прогрессирующее снижение ее функций, особенно уменьшение содержания в крови и тканях НА, ДОФА и дофамина, угнетение активности МАО в тканях, снижение и извращение чувствительности адренорецепторов к КА. В целом такая реакция САС способствует ускорению декомпенсации многообразных функций организма.

Однако до настоящего времени недостаточно изучены как особенности деятельности различных звеньев САС в динамике разных видов шока (не только в клинике, но и в эксперименте), так и значение ее изменений в генезе многообразных приспособительных и патологических реакций организма.

4.3. ГИПОТАЛАМО-НЕЙРОГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА (ГНГС)

ГНГС участвует в сохранении гомеостаза, прежде всего водно-электролитного, и формировании адаптивных процессов в условиях действия различных стрессорных факторов. Сразу после

травмы происходит мобилизация депонированного нейросекреторного материала и отчетливое угнетение процессов секреции в супраоптических (СОЯ) и паравентрикулярных ядрах (ПВЯ) гипоталамуса. В торпидной фазе шока усиливается секреторная активность нейронов СОЯ и ПВЯ и происходит мобилизация нейросекрета в гипофизарном тракте и нейрогипофизе, а также развитие ряда дистрофических изменений в ГНГС (Сааков Б. А. и др., 1973). Подобная динамика изменений функций ГНГС выявлена при болевом раздражении и острой смертельной кровопотере.

Как в эксперименте (Сааков Б. А., Бардахчян Э. А., 1979), так и в клинике (Музыкант Л. И., 1969), ожоговый шок сопровождается выраженной активизацией нейросекрета в СОЯ и одновременным усилением его выведения из нейрогипофиза.

Для шока характерна первоначальная активизация синтетической и секреторной способности клеток СОЯ и ПВЯ гипоталамуса, а затем перенапряжение и снижение их функций. В глубокой торпидной фазе шока возможно развитие дистрофических изменений некоторых образований гипоталамуса, гипоталамо-нейрогипофизарного тракта и нейрогипофиза.

При травматическом и геморрагическом шоке, так же как при хирургических операциях отмечается быстрое и значительное увеличение в крови уровня антидиуретического гормона (АДГ). Содержание АДГ в крови больных (равное в норме 0,05–6,00 мкг/мл) в ответ на операционную травму повышается в 10–100 раз и сохраняется увеличенным в течение нескольких послеоперационных дней (Рябов Г. А., 1979).

В условиях шока, вызванного сдавлением тканей конечностей у крыс в течение 6 ч, концентрация АДГ увеличивалась примерно в 10 раз (Крыжановский Г. Н. с соавт., 1987), а в период позднего токсикоза — в 20 раз (Ельский В. Н., 1977).

Возрастание выброса АДГ в кровь при травматическом и геморрагическом шоке обусловлено следующими факторами: 1) повышением осмотической концентрации внеклеточной жидкости, 2) усилением ноцицептивной и неноцицептивной афферентной импульсации с рецепторов различных тканей, особенно сердца и сосудов, возникающей в ответ на гиповолемию, гипоксемию и гипоксию, 3) активизацией САС и т. д. Усиление секреции АДГ в ответ на кровопотерю у людей наступает лишь при снижении ОЦК более чем на 10 % (Goetz K. et al., 1974).

Важное значение в регуляции выработки АДГ принадлежит эндогенным опиоидным пептидам, уровень которых в крови при шоке существенно повышается. Применение синтетического аналога лей-энкефалинов — даларгила предупреждает активизацию ГНГС (в ответ на травму уровень АДГ не повышался). Наряду с этим происходит ослабление угнетения тормозных систем гипоталамуса (Крыжановский Г. Н., 1987).

Увеличение продукции АДГ при шоке возможно не только при повышении, но и снижении осмолярности плазмы крови (Ря-

бов Г. А., 1979). Причем повышение уровня АДГ является надежным показателем тяжести и прогноза кардиогенного шока (Gross P. et al., 1980; Szatalowica V. et al., 1981).

Значительное и длительное повышение содержания АДГ в крови травмированных людей и животных может быть объяснено как усилением его продукции клетками ГНГС, так и снижением метаболизма (инактивирования) данного гормона.

Адаптивный эффект повышенной секреции и физиологической активности АДГ при травмах и шоке заключается в способности данного гормона задерживать воду в поврежденном организме путем усиления реабсорбции воды в дистальных канальцах почек, а также за счет того, что АДГ является антагонистом атриопептидов, обладающих в малых дозах (1 мкг/кг) мощным диуретическим и натрийуретическим действием (Ашмарин И. П., 1988).

Таким образом, АДГ способен ограничить гиповолемию, артериальную гипотензию и поддерживать необходимые для жизнедеятельности организма величины ОЦК и АД. Следует также учитывать возможную способность очень высоких концентраций этого гормона повышать тонус емкостных сосудов, а значит ослаблять гипотензию и увеличивать венозный возврат крови к сердцу. Важное адаптивное действие повышенных количеств АДГ, отмечаемых при шоке, можно связать со способностью этого гормона стимулировать выработку жизненно важных адаптивных гормонов ГГАС: КРФ гипоталамусом, АКТГ гипофизом, глюкокортикоидов надпочечниками.

4.4. МЕЛАНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН ГИПОФИЗА (МСГ)

В последние годы получены убедительные данные о тесной взаимосвязи МСГ с деятельностью различных комплексов эндокринной системы и отдельных желез внутренней секреции (ГГАС, ГТТС, ГГТС, эпифизом и др.), о химическом и функциональном сходстве альфа-МСГ и АКТГ (возможности их взаимного превращения друг в друга), об увеличении продукции МСГ и способности этого гормона участвовать в регуляции функции ЦНС, метаболических процессов и в формировании адаптации организма при различных видах стресса (Войткевич А. А., Соболева Э. Л., 1968; Мельник Б. Е. и др., 1983).

У пострадавших с шоком в первые часы после травмы содержание МСГ повышалось примерно в два раза больше, чем у пострадавших без шока. У погибших как в раннем, так и позднем постшоковых периодах содержание МСГ либо не отличалось от нормальных значений, либо было ниже последних.

Динамика содержания МСГ в сыворотке крови пострадавших с шоком позволяет судить о степени напряжения одного из важ-

ных адаптивных механизмов организма (продукции МСГ), а также уточнять тяжесть состояния больных и прогнозировать у них дальнейшее течение и исход травматической болезни.

В то же время, по данным В. Краузе с соавт. (1984), в опытах на крысах введение МИФ (фактора, ингибирующего выделение альфа-меланотропина) в течение 3 ч в дозе 2 мкг/кг в объеме 1,8 мл при пролонгированной форме геморрагического шока приводило к увеличению продолжительности жизни и выживаемости подопытных животных. Причем этот лечебный эффект был примерно таким же, как и при использовании ингибитора опиатных рецепторов — налоксона. В механизме противошокового действия МИФ, помимо влияния на эндогенные опиатные системы, имеет значение влияние МИФ на дофаминергические системы мозга. Известно, что МИФ потенцирует действие L-ДОФА (Kostrezewa R. et. al., 1978).

Однако до сих пор окончательно не выяснено ни саногенетическое, ни патогенетическое значение МСГ и МИФ в динамике как шока, так и постшоковых периодов травматической болезни.

4.5. ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО- КОРТИКОАДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА (ГГАС)

Непрекращающийся интерес различных исследователей к деятельности и роли ГГАС при шоке объясняется особой ролью гормонов данного комплекса эндокринной системы в регуляции ключевых процессов жизнедеятельности клеточных и субклеточных структур (проницаемость мембран, активность ферментов), контроле важнейших видов обмена веществ и функций практически всех органов и тканей, управлении срочными и долговременными адаптивными и гомеостатическими реакциями на разных уровнях организма. Многообразные влияния гормонов ГГАС на клеточно-тканевые структуры могут быть прямыми и опосредованными (через изменение функции нервной системы; активность адрен-, дофамин-, холин-, серотонин-, гистаминергических структур; секреции, метаболизма и биологической активности различных гормонов и других компонентов плазмы: адреналина, инсулина, глюкагона, СТГ, тиреоидных гормонов, простагландинов, циклических нуклеотидов, метаболитов, электролитов и т. д.).

При благоприятном течении постоперационного и посттравматического периода функция ГГАС после максимального усиления в первые сутки с момента травмы постепенно ослабляется и к 10–14 суткам, как правило, нормализуется.

У пострадавших с более тяжелой травмой реакция ГГАС значительно сильнее и длительнее, чем у больных с менее тяжелой травмой. Центральные звенья ГГАС активизировались больше, чем периферические; нормализация повышенного уровня кортикостероидных гормонов в крови происходила на 3–7 дней рань-

ше, чем в моче; стероидогенез в коре надпочечников изменялся в сторону превалирования продукции кортикостерона (В) над кортизолом (Г); угнетение механизмов отрицательной обратной связи в регуляции ГГАС после максимальной выраженности в день травмы постепенно ослаблялось и обычно исчезало к 7–10 суткам с момента повреждения.

Изменения функция ГГАС в ответ на хирургические и случайные травмы легкой степени тяжести (благоприятно завершившиеся) носят адаптивный характер.

Клинические данные. Закономерности, механизмы и значение изменений ГГАС в динамике шока изучены недостаточно, а фактический материал и его трактовка отличаются противоречивостью и спорностью. Так, одни авторы (Кованев В. А., 1960–1966; Волков В. Е., 1962, 1964; Hayes M., 1952, 1954; Lawson D., Carry R., 1969) прямо связывают развитие постоперационного и травматического шока с возникновением недостаточности и истощения коры надпочечников. На основании снижения уровня 17-ОКС в крови некоторые исследователи (Базаревич Г. Я. и др., 1979) допускают возможность развития истощения коры надпочечников также и у больных с острым панкреатитом.

Другие авторы (Волков В. Е., 1974; Волков В. Е., Винницкий Л. И., 1979) считают, что при шоке развивается не абсолютная, а относительная надпочечниковая недостаточность. Третьи (Дыскин А. А., 1965; Пашковский Э. В., Дыскин А. А., Давыдов В. В. и др., 1975; Dolecek R., 1986) полагают, что для травматического и ожогового шока характерна не недостаточность и истощение надпочечников, а длительная активизация их функции. Последняя начинается в самые ранние сроки после травмы и продолжается вплоть до наступления терминальных состояний. Причем по мере нарастания тяжести шока и развития терминального состояния концентрация кортикостероидов в плазме крови увеличивается (Дыскин А. А., 1965; Цибин Ю. Н., 1974; Волков В. Е., 1987) и достигает максимума в период агонии.

В то же время Н. Н. Коцюбинский с соавт. (1974) регистрировали повышенные величины 17-ОКС в крови и моче у больных с легким и средней тяжести шоком и сниженные — у больных с тяжелым шоком. При оценке функции коры надпочечников при травме и шоке исследователи исходили из широко распространенного мнения о прямой зависимости концентрации кортикостероидов в циркулирующей крови от активности интерреналовой ткани надпочечников и даже от активности аденогипофиза. Однако известно, что на концентрацию гормонов в плазме крови, помимо секреторной активности эндокринной железы, влияют и другие факторы: перемещение гормонов из крови в ткани и выведение с мочой и другими экскретами, их адсорбция эритроцитами, метаболизм и утилизация тканями. В этой связи для суждения о деятельности ГГАС (в том числе и ее периферического звена) более правомерным следует считать определение не только

концентрации кортикостероидов в крови, а целого комплекса показателей (уровня АКТГ в крови, концентрации и валового содержания суммарных, свободных и белковосвязанных 11-ОКС, F и B в крови и суточной моче).

На большом клиническом материале В. К. Кулагин (1978), В. В. Давыдов (1979–1994), Д. Я. Шурыгин с соавт. (1979, 1980), К. В. Кулагин (1980), В. В. Давыдов с соавт. (1980–1987) показали, что у больных как с изолированными и сочетанными внешечерепными повреждениями (ВЧП), так и сочетанными черепно-мозговыми травмами (ЧМТ) при шоке происходит выраженная активизация центральных и периферических звеньев ГГАС. Степень, характер и длительность последней зависят от тяжести травмы и шока, от сопутствующей ЧМТ, от стадии заболевания, особенностей его течения и исхода.

При благоприятном течении и исходе шока уровень АКТГ в плазме, как и концентрация и общее количество 11-ОКС, кортизола (F) и кортикостерона (B) в циркулирующей плазме крови и суточной моче, были увеличены в сравнении с нормой. Максимум повышения уровня этих гормонов в исследуемых биосредах обнаруживался в 1-е сутки после травмы, после чего содержание гормонов (несмотря на существенные его колебания) снижалось, но оставалось выше нормальных значений. Сдвиги содержания суммарных 11-ОКС в плазме большинства травмированных больных определялись главным образом изменением уровня свободной, т. е. биологически активной фракции гормонов. Несмотря на это, характер и степень изменения процессов белковостероидного комплексирования в плазме как *in vivo*, так и *in vitro*, находились в большой зависимости от тяжести состояния больных.

У больных с ВЧП, осложнившихся шоком, уровень АКТГ, суммарных и свободных 11-ОКС в плазме был выше, а кортизолсвязывающая способность транскортина плазмы и *in vivo* и *in vitro* была ниже, чем у пострадавших без шока. Более того, у пострадавших с шоком через сутки после травмы способность транскортина связывать кортикостероиды оказывалась меньше физиологических значений.

Более значительное повышение уровня свободных форм 11-ОКС в плазме обусловлено большей стимуляцией секреторной активности коры надпочечников, большим снижением кортикостероидсвязывающей способности белков крови (обусловленной ослаблением продукции либо транскортина печенью, либо факторов, стимулирующих связывающую способность транскортина и переход претранскортина в транскортин и т. д.), и, наконец, более выраженными расстройствами метаболизма этих гормонов в биосредах организма. На основании разной степени повышения в крови пострадавших уровня АКТГ и кортикостероидов можно сделать вывод о том, что при шоке центральные звенья ГГАС активизируются отчетливо сильнее, чем периферические.

Наибольшая степень и мозаичность изменений функций различных звеньев ГГАС обнаруживается у пострадавших как с изо-

лированными, так и, особенно, с сочетанными тяжелыми ЧМТ. Вследствие ЧМТ могут возникать самые разнообразные по характеру и степени сдвиги в различных отделах головного мозга, в том числе ретикулярной формации ствола мозга, лимбических образованиях, гипоталамусе, являющихся наиболее ответственными за регуляцию вегетативных и эндокринных функций организма, в том числе ГГАС.

При одинаковой тяжести состояния организма у выживших больных с сочетанной ЧМТ, в отличие от пострадавших с сочетанной ВЧП, выявлены некоторые особенности реакции ГГАС (Давыдов В. В., 1981). В частности, обнаружены более выраженная и длительная активизация периферических и особенно центральных звеньев ГГАС; меньшие изменения стероидогенеза в надпочечниках в сторону превалирования гиперпродукции В над F (т. е. более значительное преобладание минералокортикоидной функции над глюкокортикоидной). Более того, у большинства больных с сочетанными ЧМТ, как и у пострадавших с ВЧП, с увеличением тяжести травмы и шока, а также с ухудшением течения заболевания (например, возникновением осложнений) наблюдался дополнительный подъем уровня АКТГ, 11-ОКС, F, В в крови. Однако у 20 % больных с ЧМТ отмечалось отчетливое уменьшение содержания этих гормонов в исследуемых биосредах организма, в отдельных случаях достигающее нормальных и даже более низких величин.

Среди больных с сочетанной ЧМТ, заканчивающейся в разные сроки после повреждения летальным исходом, выявлено по меньшей мере три типа реакции ГГАС: 1) чрезмерная активизация; 2) слабо выраженная активизация; 3) снижение активности. Различия в реакции ГГАС у обследованных больных в ответ на сочетанную ЧМТ определялись различной степенью и глубиной повреждения структур головного мозга (Давыдов В. В., 1979–1984). В тех случаях, когда обнаруживались морфологические признаки повреждения диэнцефальных и стволовых образований мозга, кровоизлияния в желудочки, оболочки и ткань мозга, имели место слабая активизация либо даже угнетение ГГАС (особенно ее центральных звеньев). При ЧМТ могут возникать не только непосредственные повреждения различных структур мозга, но и развитие тотальных, обширных и очаговых некрозов аденогипофиза.

При нетяжелых изолированных и сочетанных ЧМТ, для которых характерен корковый уровень повреждения головного мозга, происходит длительная активизация центральных регуляторных систем организма, в том числе и ГГАС (Гуманенко Е. К., 1983). При тяжелых изолированных и сочетанных ЧМТ (сопровождающихся развитием главным образом травматической комы, терминального состояния и, частично, травматическим шоком), для которых характерен подкорково-диэнцефально-стволовой уровень повреждения головного мозга, угнетаются центральные регуляторные системы организма, что проявляется в их неспособ-

ности обеспечивать включение различных адаптивных реакций.

Анализ приведенных данных позволяет заключить, что для пострадавших с сочетанной ЧМТ, в отличие от пострадавших с ВЧП, в динамике шока характерно более значительное и длительное ослабление функционирования механизмов обратной отрицательной и прямой положительной связей, а значит, более существенная диссоциация в изменении деятельности центральных и периферических звеньев ГГАС.

При сочетанных как ВЧП, так и ЧМТ, сопровождающихся кровопотерей, наряду с более тяжелым течением шока происходит более существенная активизация ГГАС, чем при меньшей по объему кровопотере (Давыдов В. В., 1979–1994; Кулагин К. В., 1980; Давыдов В. В. и др., 1987). Такое отличие обнаруживается уже при разности в объеме кровопотери, превышающей 0,5 л. Можно полагать, что путем дополнительной стимуляции ГГАС в ответ на более значительную кровопотерю и связанные с нею многообразные расстройства функций (прежде всего системы кровообращения) и метаболизма, организм стремится обеспечить более быстрое включение компенсаторно-приспособительных реакций и ликвидацию последствий повреждений и кровопотери.

При неблагоприятном течении шока (появлении различных осложнений) у большинства больных с сочетанными как ВЧП, так и ЧМТ, уровень АКТГ, 11-ОКС, F и, особенно В, в плазме крови вновь повышается. Однако при развитии гнойно-инфекционных осложнений у ряда пострадавших, особенно с ЧМТ, содержание АКТГ и еще реже — кортикостероидов снижается.

Деятельность ГГАС существенно зависит от исхода заболевания. У пострадавших, погибших в шоковом (начиная уже с первых часов после травмы), так и в постшоковых периодах травматической болезни, в отличие от выживших, происходит более сильная и длительная активизация ГГАС (оценивая по уровню АКТГ в плазме и 11-ОКС, F и В в плазме крови, ликворе и суточной моче), а также более значительный размах индивидуальных колебаний содержания этих гормонов в исследуемых биосредах (Давыдов В. В., 1979–1987; Давыдов В. В. и др., 1987; Насонкин и др., 1988). Необходимо отметить, что среди погибших от ЧМТ и реже от ВЧП пострадавших может иметь место и снижение функциональной активности ГГАС.

Экспериментальные данные. Роль центральных звеньев ГГАС в развитии шока является одним из наименее изученных и спорных вопросов. Для относительно быстро протекающего шока характерно двухфазное повышение «функций гипофиза» (первая — в первые минуты травмирования, вторая — в поздние сроки торпидной фазы). При этом отсутствуют функциональные и морфологические признаки истощения аденогипофиза (Мазуркевич Г. С., 1967). При медленно развивающемся шоке от длительного раздавливания мягких тканей конечностей (ДРМТ) в опытах на кры-

сах развивается недостаточность АКТГ не только в поздние (через 30 часов после прекращения компрессии тканей), но и в самые ранние сроки (уже в первые 5 минут) с начала травмы. По данным С. А. Ереминой (1970), Б. А. Саакова с соавт. (1973), уровень АКТГ в крови собак сразу после шокогенной травмы по Кеннону резко повышается, а в последующие сроки прогрессивно снижается.

В центральных звеньях ГГАС при шоке происходят значительные перепады содержания КРФ и АКТГ, сопровождающиеся ослаблением механизмов обратной отрицательной связи в регуляции ГГАС, о чем свидетельствует продолжающаяся активизация секреции КРФ и АКТГ на фоне значительного увеличения содержания 11-ОКС не только в крови, но и в головном мозге и в других органах (Ельский В. Н., 1974–1984; Ельский В. Н. и др., 1976–1984).

Характерной чертой реакции звена управления ГГАС является большая быстрота, интенсивность и длительность активизации синтеза и секреции КРФ гипоталамусом и АКТГ гипофизом (Давыдов В. В., 1973–1994; Давыдов В. В., Петров С. А., 1973). Последняя начинается сразу после травмы и достигает максимума через 0,5 ч. К концу 4-часового сдавления тканей активность центральных звеньев ГГАС отчетливо ослабевает, но остается повышенной.

Устойчивому повышению функции центральных звеньев ГГАС в динамике шока способствует сохранение относительно устойчивого кровообращения в гипоталамусе и гипофизе, в отличие от многих других органов (Мазуркевич Г. С., 1976).

Функции и роль периферических звеньев ГГАС при шоке наиболее хорошо изучены. Однако и по этому вопросу результаты исследований довольно противоречивы. Одни авторы (Виноградов В. М. и др., 1963; Зорькин А. А., Нигуляну В. И., 1977; Пасат М. Д., 1976) после значительного и длительного повышения наблюдали в глубокой торпидной фазе и терминальном периоде травматического и геморрагического шока снижение уровня 17-ОКС и 11-ОКС в плазме крови. Другие исследователи (Дыскин А. А., 1965; Мазуркевич Г. С., 1967; Давыдов В. В., 1970–1982; Сааков Б. А. и др., 1973, 1979; Ельский В. Н., 1974–1981), определяя на всем протяжении шокового процесса повышенный уровень кортикостероидов как в крови, так и в надпочечниках подопытных собак и крыс, полагают, что травматический, геморрагический и ожоговый виды шока характеризуются в целом активизацией функции коры надпочечников.

Для шока от ДРМТ характерна быстро возникающая и максимальная активизация коры надпочечников через 10–30 мин после травмы, последующее ее снижение к началу торпидной фазы и дополнительное усиление в торпидной фазе шока (Давыдов В. В., 1973–1982). Однако степень и направленность сдвигов уровня 11-ОКС в ткани надпочечников и плазме периферической крови крыс

в динамике данного вида шока нередко не совпадают с изменением истинной инкреторной активности коры надпочечников.

В эректильной фазе шока секреторная активность надпочечников повышалась в наибольшей степени за счет выброса гормонов в надпочечниковую вену и увеличения надпочечникового кровотока. В начале торпидной фазы секреторная активность отчетливо снижалась, но оставалась значительно выше нормы. При этом выброс гормонов в надпочечниковую вену был увеличен, надпочечниковый кровоток достигал нормальных величин. В торпидной фазе, несмотря на резко повышенные величины содержания 11-ОКС в периферической крови и, особенно, в ткани надпочечников, секреторная активность последних снижалась ниже нормы за счет уменьшения выброса гормонов в надпочечниковую вену и величины надпочечникового кровотока. Такая же закономерность изменений истинной секреторной активности коры надпочечников и содержания гормонов в периферической крови обнаружена и в динамике шока по Кенону у собак, кроликов (Давыдов В. В., 1981, 1982), а также в динамике геморрагического шока у собак (Давыдов В. В. и др., 1977).

При шоке оказываются довольно устойчивыми не только центральные звенья, но и надпочечниковое звено ГГАС. Несмотря на генерализованные и прогрессирующие гемодинамические (снижение АД, МОК, СО, ОЦК и др.) и метаболические (ацидоз, дефицит буферных оснований и др.) расстройства, кровоток через надпочечные железы длительное время не страдает. Он снижается только в терминальном периоде шока (при снижении АД ниже 40 мм рт. ст.), а сами надпочечники способны синтезировать и секретировать 11-ОКС, кортизол (F) и кортикостерон (B) вплоть до преагонального состояния.

В период раннего токсикоза, развивающегося после сдавления мягких тканей задних конечностей крыс, резко активизируются центральные и периферические звенья ГГАС (Ельский В. Н., 1977, 1984). Содержание кортиколиберина (КРФ) в гипоталамусе повышалось в 3,7 раза. АКТГ в гипофизе — в 1,6 раза, 11-ОКС в надпочечниках — в 3,7 раза, 11-ОКС в плазме крови — в 3,9 раза. В период позднего токсикоза содержание КРФ резко снижалось (в 2,2 раза) в сравнении с ранним периодом токсикоза, но оставалось выше контроля (в 1,7 раза). Другие показатели ГГАС снижались ниже контрольных величин (АКТГ — в 3 раза, 11-ОКС в надпочечниках — в 2,7 раза, 11-ОКС в плазме крови — в 1,6 раза). При позднем токсикозе гипоталамическое звено остается еще активизированным (хотя нельзя исключать и возможности нарушения выведения КРФ из нейросекреторных клеток данного звена ГГАС). В отличие от этого, гипофизарное и надпочечниковое звенья ГГАС в этот период резко угнетаются.

В динамике шока изменяется характер стероидогенеза в коре надпочечников (Давыдов В. В., 1981, 1982). У человека и собаки продукция В повышается в большей степени, чем F, а у кролика

и крысы — продукция F увеличивается в большей степени, чем В. С увеличением тяжести травм, как правило, степень изменения стероидогенеза возрастает.

Таким образом, способность коры надпочечников подопытных животных секретировать и особенно синтезировать II-ОКС при шоке более устойчива, чем поддержание органного кровотока в надпочечниках. Однако расстройства последнего возникают позже и выражены слабее, чем нарушения системной гемодинамики.

Данные исследований, с одной стороны, свидетельствуют об удивительной устойчивости при шоке механизмов, регулирующих кровообращение в надпочечниках, а также биосинтез и секрецию этими железами кортикостероидов, а с другой — демонстрируют, что только по уровню гормонов в периферической крови и даже в тканях надпочечников в торпидной фазе шока трудно судить об истинной секреторной активности коры надпочечников.

Характер, степень и длительность патологических сдвигов в деятельности ГГАС определяются главным образом скоростью прогрессирования шока и его тяжестью (Давыдов В. В., 1981, 1982). Чем быстрее развивается и тяжелее протекает травматический шок, тем более быстрой, сильной активизации подвергаются и быстрее, значительно ослабевают функции всех (особенно периферических) звеньев ГГАС.

В увеличении концентрации суммарных и свободных (биологически активных) 11-ОКС в плазме периферической крови в торпидной фазе шока важную роль играют не столько надпочечниковые, сколько вненадпочечниковые механизмы. По мере углубления торпидной фазы, наряду с некоторым ослаблением секреторной активности коры надпочечников, ухудшается доставка гормонов к тканям, что обусловлено снижением валового количества гормонов в циркулирующей крови, уменьшением АД, ОЦК, МОК, централизацией кровообращения, нарушениями органной гемодинамики и микроциркуляции. Одновременно уменьшаются поглощение и метаболизм кортикостероидов тканями, о чем свидетельствуют характерные сдвиги артериовенозной разницы по уровню 11-ОКС в плазме крови различных сосудистых областей, увеличение времени полуудаления из крови экзогенного глюкокортикоида, большая степень выведения с мочой свободных гормонов по сравнению с их конъюгированными формами. И наконец, угнетаются процессы белкостероидного комплексования в плазме (Робу А. И., 1967–1982; Усватова И. Я. и др., 1973; Давыдов В. В. 1979–1994; Юркевич Ю. В., 1979)

В снижении связывающей способности транскортина (ССГ) по мере прогрессирования торпидной фазы шока играют роль уменьшение продукции транскортина или факторов, активизирующих его стероидсвязывающую способность. Это подтверждается данными литературы о максимальном развитии гипопротеинемии в торпидной фазе шока, а также о снижении белоксинтезирующей функции печени и кровотока в этом органе (Селезнев С. А.,

1971; Кулагин В. К., 1978; Худайберенов Г. С., 1980; Насонкин О. С. и др., 1987).

В торпидной фазе шока эритроциты усиленно адсорбируют 11-ОКС, что также является фактором уменьшения доставки гормонов к тканям (Давыдов В. В., 1981, 1982).

Дать правильную оценку изменениям содержания гормонов в тканях и механизмам, ответственным за регуляцию их содержания и биологической активности в органах в динамике шока, крайне затруднительно. Для этого, как минимум, надо знать истинное валовое количество гормонов в циркулирующей крови, величину доставки их к органам, обмен их между кровью и тканями, интенсивность метаболизма гормонов в тканях, гормоно-рецепторное взаимодействие. Однако эти вопросы остаются, как правило, вне поля зрения исследователей, занимающихся проблемой патогенеза и лечения шока. Однако известно (Голиков П. П. и др., 1977; Голиков П. П., 1988), что, во-первых, при терминальных состояниях число цитоплазматических рецепторов типа 3 в легких, сердце, почках и печени резко снижено. Во-вторых, при различных видах экстремальной патологии уровень дексаметазонсвязывающего белка повышается. В-третьих, метаболическое и физиологическое действие некоторых лекарственных препаратов реализуется через изменение уровня глюкокортикоидных рецепторов (типа 2 и 3). Недостаточность глюкокортикоидных рецепторов в клетках-мишенях способствует необратимости шока и развитию недостаточности органов (Huang Z. et al., 1987).

Клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что стойкое усиление активности всех звеньев ГГАС (увеличение продукции КРФ, АКТГ, 11-ОКС, F, В) при шоке является обязательным (биологически целесообразным) регуляторным актом, ответственным за включение сложных защитно-компенсаторно-приспособительных механизмов, способствующих поддержанию и восстановлению нарушенного шокогенной травмой гомеостаза.

Более устойчивое функционирование ГГАС сопровождается более медленным развитием и менее тяжелым течением шока, и наоборот, при развитии недостаточности центральных и надпочечникового звеньев ГГАС шок протекает крайне тяжело и всегда заканчивается летальным исходом (Давыдов В. В., 1981, 1982).

Подтверждением тому, что по мере утяжеления шока первоначально развивается вненадпочечниковая, а позже надпочечниковая глюкокортикоидная недостаточность, является положительный лечебный эффект от применения больших доз глюкокортикоидов и АКТГ, в десятки—сотни раз превышающих их концентрацию в плазме периферической крови. Особенно эффективно глюкокортикоидная гормональная терапия при инфекционно-токсических формах шока (Еналеева Д. Ш., 1977; Рябухин И. А. и др., 1979; Лыткин М. И. и др., 1980; Weileman L., Schusler H., 1984) и при оживлении организма (Волков А. В., 1987).

В опытах на крысах с шоком от ДРМТ и методом Кеннона обнаружена высокая эффективность глюкокортикоидных препаратов

(кортикостерона, гидрокортизон-ацетата, дексаметазона), применявшихся как в ранних периодах шока, так и до нанесения травмы (Давыдов В. В., 1979–1987). Профилактическое и лечебное действие гормональных препаратов проявлялось в повышении выживаемости животных, выраженной стабилизации гемодинамики и обменных процессов, а также в отчетливом ослаблении гиперактивности ГГАС и повышении устойчивости ее функционирования. При использовании гормонов в глубокой торпидной фазе шока, особенно в ее терминальном периоде, их лечебное действие было слабым или отсутствовало вовсе. Исходя из сказанного, глюкокортикоидные препараты следует рассматривать как важные средства терапии шока.

Выявленная в эксперименте высокая эффективность лечебного и особенно профилактического применения при шоке таких нейротропных средств, как таламонал, левомепромазин, метамизил, оксибутират натрия, бутирил- и пропионилхолинэстераза, дибазол, реализуется через ослабление избыточной активности ГГАС, повышение устойчивости функционирования данной системы и улучшение поглощения глюкокортикоидов тканями.

Фармакологическое выключение различных хемочувствительных структур (посредством введения димедрола, амизила, резерпина) ослабляет первичную избыточную реакцию ГГАС на травму, смягчает резкие перепады активности этой системы и обеспечивает устойчивое ее функционирование (Ельский В. Н., 1977).

По мере углубления торпидной фазы шока повышается порог чувствительности структур, ответственных за регуляцию ГГАС (по механизму обратной отрицательной связи), к специфическим блокаторам их деятельности — АКТГ и особенно глюкокортикоидам. При шоке ослабевает и механизм прямой положительной связи в регуляции ГГАС. В динамике шока центральные звенья ГГАС активизируются значительно сильнее и длительнее, чем периферические.

Изменения деятельности ГГАС имеют важное значение для оценки прогноза течения и исхода шока и постшоковых периодов травматической болезни (Давыдов В. В., 1978, 1981, 1982). При неблагоприятном течении и исходе этих процессов наблюдаются: 1) чрезмерно или слабо выраженное повышение, а тем более снижение активности центральных и периферических звеньев ГГАС; 2) резко выраженное и длительное ослабление механизмов обратной отрицательной и прямой положительной связей, наиболее ответственных за ауторегуляцию ГГАС; 3) значительное и стойкое изменение нормального стероидогенеза в надпочечниках в сторону превалирования продукции кортикостерона (В) над кортизолом (F) у человека и собак, и в сторону превалирования продукции F над В (у кроликов и крыс); 4) снижение общей доставки 11-ОКС, F и В к органам; 5) значительные расстройства процессов обмена 11-ОКС, F и В между кровью и тканями, выражающиеся в снижении поглощения кортикостероидов тканями

и даже в высвобождении их в кровь, о чем свидетельствует большой уровень кортикостероидных гормонов в венозной крови, по сравнению с артериальной; 6) значительная и длительная адсорбция кортикостероидных гормонов на эритроцитах крови; 7) угнетение процессов белкостероидного комплексования в плазме в условиях *in vivo* и *in vitro*; 8) резко повышенная у больных с ЧМТ проницаемость гематоэнцефалического барьера для кортикостероидов, о чем свидетельствует значительное снижение плазменно-ликворного градиента в уровне 11-ОКС, F, B; 9) нарушения суточной ритмики в деятельности ГГАС, выражающиеся в активизации этой системы и, прежде всего, продукции F в вечернее и ночное время, что свидетельствует о выраженных расстройствах центральных механизмов, ответственных за регуляцию биоритмических процессов в организме; 10) появление у больных с травматической болезнью новой волны подъема уровня АКГГ в плазме, II-ОКС, B и F в плазме, эритроцитах и суточной моче, а также снижение величины F:B в исследуемых биосредах.

4.6. РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА (РААС)

Особую роль в обеспечении водно-электролитного и гемодинамического гомеостаза в норме и особенно в патологии играет РААС, которая ответственна за регуляцию осмотического давления и объема внеклеточной жидкости, задержку натрия в организме и выведение из него калия, повышение деятельности сердца, тонуса артериол, величины АД и т. д. Секретция ренина усиливается при расстройствах кровообращения (гиповолемии, ишемии) в почках. Следствием этого является повышенная продукция сначала ангиотензина I, затем ангиотензина II (сильного вазопрессорного вещества) и ангиотензина III (слабого вазопрессорного вещества), которые приводят к усилению секреции альдостерона корой надпочечников. Последняя, хотя и в меньшей степени, активизируется также большими концентрациями АКГГ в крови, гипонатриемией и гиперкалиемией, серотонином, цАМФ, ионами аммония и т. д.

На моделях геморрагического шока и шока от ДРМТ обнаружена рано возникающая и прогрессирующая по мере нарастания гипотензии и гиповолемии активизация РААС. В начальном периоде шока секреция ренина больше, чем альдостерона, а в период прогрессирующих гемодинамических расстройств степень гиперпродукции альдостерона более выражена, чем ренина. Уровень ренина и альдостерона в крови повышается при оперативных вмешательствах, острых нарушениях кровообращения и различных видах шока.

Значительно увеличивается продукция минералокортикоидов (особенно альдостерона) при шоке от ДРМТ. Через 4 ч от начала раздавливания тканей уровень альдостерона и дезоксикортико-

стерона в головном мозге увеличивается, по сравнению с нормальными величинами, соответственно в 3,3 и 1,37 раза, а в почках — в 2,3 и 1,5 раза. В активизации биосинтеза минералокортикоидов в надпочечниках при шоке важное место занимает гипоталамус, в котором возрастает продукция соответствующего адреногломерулотропного вещества (Ельский В. Н. и др., 1980, 1984).

В повышении секреции корой надпочечников альдостерона при шоке и в раннем постшоковом периоде травматической болезни решающее значение, видимо, имеет активизация ренин-ангиотензиновой системы. На такую же закономерность (применительно к модели острой кровопотери) ранее указывали Modafferi et al. (1972). Однако, учитывая более выраженную и длительную гиперальдостеронемию, в сравнении с гиперренинемией, можно полагать, что в гиперактивизации минералокортикоидной функции коры надпочечников в динамике шока и постшокового периода травматической болезни помимо ренин-ангиотензиновой системы принимают участие и другие регуляторные механизмы (резкое увеличение в крови АКТГ, гиперкалиемия, гипонатриемия и другие).

Выраженность и длительность активизации РААС является надежным диагностическим и прогностическим клинико-лабораторным показателем, отражающим в определенной степени тяжесть и преимущественную локализацию повреждения, а также позволяющим предвидеть исход травматической болезни и возможность возникновения гнойно-инфекционных осложнений.

Стимуляция РРАС (и прежде всего минералокортикоидной функции коры надпочечников) в ответ на интенсивное повреждение является типовой постагрессивной реакцией, направленной прежде всего на быстрое восстановление нарушенной гемодинамики (в частности, ОЦК, тонуса артериальных сосудов, осмолярности внеклеточной жидкости, калий-натриевого равновесия во внутри- и внеклеточных пространствах и др.), а в дальнейшем — на усиление анаболических, противовоспалительных и репаративных процессов.

На адаптивную роль гиперактивизации РААС (особенно минералокортикоидной функции коры надпочечников) и относительную недостаточность минералокортикоидов в процессе прогрессирования торпидной фазы шока, характеризующейся значительными расстройствами системной и периферической гемодинамики, указывают положительные результаты от лечебного применения больших доз альдостерона (Давыдов В. В., 1982, 1994).

4.7. СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН ГИПОФИЗА (СТГ)

СТГ имеет важное значение в обеспечении многообразных физиологических и метаболических процессов, а также в адаптации и резистентности организма к действию различных патогенных факторов и неблагоприятных условий внешней среды. Среди раз-

личных биологических свойств СТГ особо следует отметить его способность (с участием соматомедина, фактора роста фибробластов, инсулина и циклических нуклеотидов) активизировать анаболические и ослаблять катаболические процессы белкового обмена, стимулировать развитие и рост тканей, органов и организма в целом, усиливать гликемию, липолиз и т. д.

При действии на организм различных стрессорных факторов (психоэмоционального напряжения, физической нагрузки, оперативных вмешательств, кровопотери, ожогов) содержание СТГ в сыворотке крови увеличивается. Острая кровопотеря у собак сопровождается резким повышением уровня соматостатина, ответственного за торможение продукции СТГ гипофизом (Кочетыгов Н. Н. и др., 1980). Некоторое уточнение по этому вопросу вносят работы G. Serchio (1973), Ю. Шутеу с соавт. (1981), которые отметили, что при экспериментальном шоке и кровопотере уровень СТГ первоначально снижается, а после выхода из состояния шока повышается. На мощную активизацию продукции СТГ у больных на третьи сутки после массивной кровопотери указывает П. П. Голиков (1988). В первые часы и сутки после механической травмы уровень СТГ в крови увеличивается пропорционально тяжести травмы (Коцюбинский Н. Н. и др., 1974; Шурыгин Д. Я. и др., 1980).

У пострадавших с травмами опорно-двигательного аппарата в период их поступления в клинику уровень СТГ в крови был резко увеличен, в последующие сроки он снижался и достигал нормальных значений через семь суток после травмы (Граун К. et al., 1984). В то же время активность соматомедина плазмы была повышена у этих пострадавших в течение трех недель после травмы. Отчетливое увеличение выделения гипофизом СТГ при шоке наблюдал К. Voight (1987).

У большинства пострадавших соматотропная функция гипофиза (СТФГ) при травматическом шоке (особенно в момент поступления больных в клинику и в первые сутки после травмы) существенно повышена по сравнению со здоровыми людьми. Причем чем тяжелее травма, тем в большей степени и в течение более длительного времени увеличивался уровень СТГ в крови.

У пострадавших с тяжелыми повреждениями головного мозга, а также у пострадавших, поступивших в клинику в состоянии алкогольного опьянения, уровень СТГ в крови был отчетливо ниже, чем у больных в трезвом состоянии с такими же по объему и характеру повреждениями.

При сочетанных ЧМТ, для которых характерен корковый уровень повреждения головного мозга, типичным является активизация СТФГ, свидетельствующая о сохранности и усилении деятельности центральных регуляторных механизмов, ответственных за обеспечение компенсаторно-приспособительных процессов (Гуманенко Е. К., 1983). В то же время для тяжелых как изолированных, так и сочетанных ЧМТ, для которых характерен подкор-

ково-стволовой уровень повреждения головного мозга, типичным является отсутствие активизации или угнетения СТФГ, свидетельствующее о повреждении и угнетении деятельности центральных регуляторных механизмов, ответственных за обеспечение процессов адаптации и резистентности.

У пострадавших с тяжелыми сочетанными ЧМТ возникновение поздних гнойно-инфекционных осложнений сопровождается активизацией СТФГ, а с тяжелыми сочетанными ЧМТ более частое возникновение поздних осложнений возможно при отсутствии повышения СТФГ. Иными словами, в первом случае имелись предпосылки для ослабления катаболических и усиления анаболических процессов, а во втором — таких предпосылок не было.

Отрицательная корреляция между уровнем СТГ и содержанием альбумина, гемоглобина, эритроцитов и Т-лимфоцитов в крови свидетельствует о том, что повышение СТФГ является компенсаторной реакцией организма, направленной на стимуляцию пластических процессов и иммуногенеза (Швырев Н. И., 1980).

У пострадавших с внечерепными повреждениями (ВЧП), повышение продукции СТГ является, по-видимому, стереотипной реакцией организма на интенсивное повреждение, направленной сначала на сохранение жизни организма (в частности, за счет получения большого количества энергии вследствие липолиза), а позже — на восстановление механизмов резистентности организма, в том числе иммуногенеза, и стимуляцию репаративно-регенеративных процессов путем активизации анаболических и ослабления катаболических процессов. Однако при тяжелой травме анаболический эффект повышенного количества СТГ может быть снижен вследствие нарушений синтеза соматомедина в печени, обмена инсулина, цАМФ и самого СТГ, расстройств системной и периферической гемодинамики, интоксикации и других факторов. При прогрессировании торпидной фазы шока при ВЧП, и особенно при тяжелых ЧМТ, возможно возникновение недостаточности СТФГ.

4.8. ИНКРЕТОРНЫЙ АППАРАТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ИАПЖ)

Интерес к деятельности инкреторной функции поджелудочной железы при шоке обусловлен прежде всего способностью инсулина и глюкагона регулировать различные виды обмена веществ и функций. Инсулин играет важную роль в регуляции не только углеводного, но и жирового, белкового, электролитного обмена (усиливает транспорт глюкозы, аминокислот, ионов калия в ткани; активизирует гликогенез, липогенез, биосинтез нуклеотидов, нуклеиновых кислот, белков; вызывает гипогликемию, гипокалиемию, гипернатриемию и т. д.) и ослабляет катаболическое действие АКТГ, глюкокортикоидов, катехоламинов в отношении белкового обмена и СТГ в отношении липидного обмена. Глюкагон

резко усиливает гликогенолиз печени и глюконеогенез в тканях (вызывая тем самым гипергликемию), повышает потребление печенью аминокислот, одновременно стимулирует протеолиз и липолиз, натрий- и калийурез, усиливает сердечную деятельность, улучшает периферический кровоток, повышает продукцию инсулина и т. д. В то же время сведения об изменении функциональной активности инкреторного аппарата поджелудочной железы при шоке довольно ограничены и противоречивы.

Инсулин. По данным G. Moss et. al. (1970), в первые 15 мин геморрагического шока у бабуинов развивались гипоинсулинемия и гипергликемия, после 2-часового нахождения в шоке уровень инсулина возвращался к исходным величинам, хотя содержание сахара в крови оставалось повышенным. При гиповолемическом шоке, вызванном кровопусканием, снижение уровня инсулина в крови бабуинов вызвано угнетением его образования в поджелудочной железе (Cerchio G. et al., 1973). На отсутствие существенных изменений в содержании инсулина в крови больных на третьи и седьмые сутки после массивной кровопотери указывает П. П. Голиков (1988). Однако T. Lau et. al. (1971) отметили усиление выброса инсулина поджелудочной железой при геморрагическом шоке.

Торможение освобождения инсулина поджелудочной железой обнаружено при тяжелой политравме. У больных после хирургических вмешательств, как осложнившихся, так и неосложнившихся шоком, уровень инсулина в крови существенно не отличается от нормальных величин (Lindsey A. et.al., 1974). В первый день после закрытой торакальной травмы отмечается тенденция уменьшения инсулинемии, а через 3,7 и 14 суток после повреждения — значительная гиперинсулинемия (Голиков П. П., 1988).

В первые 15 мин гипоксической гипоксии уровень инсулина в крови щенят повышался, в дальнейшем снижался сначала до нормальных, а позже — и ниже нормальных величин. У 12 больных в течение 1–21 дня после травмы опорно-двигательного аппарата развивалась гиперинсулинемия, которая достигала максимума на седьмые — десятые сутки заболевания (Frayn K. et al., 1984).

Содержание инсулина в крови пострадавших с различными сочетанными механическими травмами и шоком существенно не отличается от нормальных величин ($16,0 \pm 3,52$ мЕД/л).

Содержание инсулина в сыворотке крови белых крыс (взятых в опыт на фоне кормления и натошак) в динамике шока от ДРМТ претерпевает фазовые изменения. В эректильную фазу шока развивалась гиперинсулинемия, которая довольно быстро снижалась и по мере развития и углубления торпидной фазы шокового процесса сменялась прогрессирующей гипоинсулинемией. Наблюдалась длительная гипергликемия, максимум которой обнаруживался в сроки, соответствующие началу прогрессирования торпидной фазы шока (при наличии как повышенных, так и нор-

мальных величин содержания инсулина в крови, но особенно при развитии рано возникающей гипoinsулинемии).

Глюкагон. Сведений об изменении секреции глюкагона при механических повреждениях мало. У больных после хирургических вмешательств, не осложнившихся развитием шока, уровень глюкагона в крови существенно не изменяется, а в случаях развития шока существенно повышается, что сопровождается более выраженной гипергликемией (Lindsey A. et al., 1974). При экспериментальном геморрагическом шоке на фоне двух-трехчасовой гипотензии уровень глюкагона повышается в два-три раза по сравнению с нормой и сохраняется высоким даже после реинфузии предварительно выпущенной крови, когда гипергликемия исчезает (Теодареску-Экзарку И., 1972).

К патогенетическим факторам, ответственным за повышение секреции глюкагона — α -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, относятся активизация САС, ГГАС, торможение продукции соматостатина, повышение продукции инсулина, снижение уровня глюкозы в крови или ее потребления тканями и в меньшей степени увеличение лактата и ионов калия в сыворотке крови.

Таким образом, при шоке секреция поджелудочной железой глюкагона и инсулина повышается, что следует рассматривать как типичное проявление постагрессивной реакции травмированного организма. Она, вероятно, направлена на активизацию образования и потребления тканями главным образом углеводов, а также аминокислот и жирных кислот, т. е. на более эффективное обеспечение как энергетического, так и пластического обмена, а значит, имеет явно приспособительный характер. Однако по мере прогрессирования шока коэффициент инсулин/глюкагон в сыворотке крови, как правило, снижен. Снижение величины этого коэффициента следует рассматривать как важный показатель тяжести и неблагоприятного исхода шока.

В динамике прогрессирующего шока в условиях значительных, а тем более нарастающих посттравматических и гипоксических расстройств развивается сначала внежелезистая, а позже и железистая глюкагоновая и особенно инсулиновая гормональная недостаточность, требующая соответствующего патогенетического лечения.

При различных интенсивных повреждающих воздействиях реакция инсулярного аппарата на сахарную нагрузку либо снижается, либо совсем исчезает из-за развития гиперкатехоламинемии. Хотя в развитии посттравматической инсулинорезистентности нельзя исключить повышенной продукции и других контринсулярных гормонов (АКТГ, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, СТГ), а также возможной активизации процессов связывания и инактивирования инсулина.

Препараты инсулина (в комплексе противошоковых и реанимационных лечебных мероприятий) уже применяются в клини-

ке. Определенный положительный противошоковый эффект обнаружен и при назначении глюкагона, заключающийся в улучшении биоэнергетики митохондрий и благоприятном влиянии на систему кровообращения.

4.9. ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНАЯ СИСТЕМА (ГГГС)

В последнее время широкое распространение получило мнение о том, что ГГГС, помимо своей специфической функции — регуляции процесса воспроизведения, принимает важное участие в обеспечении адаптации и резистентности организма к действию патогенных факторов, прежде всего за счет активизации анаболических процессов как путем прямого действия половых гормонов, так и опосредованного их влияния через другие гормоны, особенно СТГ (Балаболкин М. И., 1978; Држевецкая И. А., 1983; Broutick et. al., 1976). Данные литературы об изменениях функций различных органов ГГГС и их роли в динамике различных видов шока немногочисленны и противоречивы. Любые сильные, а тем более длительные стрессорные воздействия (боль, нервно-эмоциональное напряжение, оперативные вмешательства, гипоксия, ожоги) сопровождаются угнетением функции половых желез, проявляющимся снижением продукции тестостерона, не коррелирующего с изменениями секреции гонадотропных гормонов гипофизом (Васильев Г. А., и др., 1974; Gray G. et. al., 1980; Molitch M., Hou S., 1983). Обычно чувствительность яичек к гонадотропинам, в частности ЛГ, снижается при интенсивном стрессе, в том числе после больших хирургических операций (Monden J. et. al., 1972), ожогов, сочетанных травм (Кулагин К. В., 1980).

Тяжелая ожоговая травма, приводящая к развитию шока, сопровождается снижением в крови уровня тестостерона, ФСГ и увеличением ЛГ (ГСИК) из-за нарушения синтеза тестостерона и возникновения реципрокного взаимоотношения между продукцией ЛГ (ГСИК) и ФСГ (Раков А. Л., 1979). При менее обширных глубоких ожогах, сопровождающихся шоком, на фоне резко сниженного уровня тестостерона в крови сохраняются нормальные величины ЛГ (ГСИК) и ФСГ.

Электрошок средней тяжести не изменяет концентрацию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) в гипофизах интактных и кастрированных крыс, но сопровождается кратковременным увеличением уровня ЛГ в крови кастрированных животных без изменения его у интактных животных (Sohiavi R., White D., 1971). Острая кровопотеря у собак, приводящая к развитию выраженной артериальной гипотензии, не сопровождается изменением уровня тестостерона в крови (Жочетыгов Н. И. и др., 1980).

По нашим данным, при шоке от ДРМТ центральные звенья ГГГС активизируются значительно сильнее и продолжительнее, а периферические (семенники) — слабее и короче; в деятельности

центральных (ФСГ, ЛГ, ЛТГ) и периферических (тестостерон) звеньев ГГГС выявляется определенная диссоциация; снижается чувствительность интерстициальных клеток семенников, продуцирующих тестостерон, к их основному стимулятору ЛГ(ГСИК).

Секреция тестостерона угнетается на фоне существенно повышенных величин содержания ЛГ (ГСИК) в сыворотке мужчин при травматическом шоке (Швырев Н. И., 1980). Снижение анаболических процессов в белковом обмене может быть обусловлено снижением продукции тестостерона и ослаблением вследствие этого анаболического эффекта СТГ.

Различные механические повреждения вызывают отчетливые и неодинаковые изменения состояния центральных и периферических звеньев ГГГС, характер, степень и длительность которых определяются тяжестью травмы, объемом кровопотери, особенностями клинического течения шока. Наличие диссоциации в деятельности центральных и периферических звеньев ГГГС, нарушения прямых положительных и в меньшей степени обратных отрицательных связей в регуляции данного комплекса эндокринной системы, а также выхода инкреторного аппарата половых желез из-под контролирующего влияния гонадотропных гормонов гипофиза не вызывает сомнений. Однако механизмы этих гормональных перестроек не вполне ясны. Одним из механизмов снижения продукции андрогенов и увеличения продукции эстрогенов у пострадавших мужчин является активизация ГГАС (Кулагин К. В., Шерлина С. С., 1980).

Назначение АКТГ приводит у мужчин к увеличению содержания эстрогенов, а подавление функции надпочечников — к их снижению. Именно гиперэстрогемия может быть одним из факторов, ответственных за снижение содержания и активности (как специфической, так и анаболической) тестостерона при шоке и постшоковых периодах травматической болезни не только за счет ослабления эффекта гонадотропинов (по механизму отрицательной обратной связи), но и за счет увеличения связывания тестостерона соответствующими белками крови.

Однако не только сильный, но и длительный стресс сопровождается угнетением биосинтеза андрогенов и активизацией биосинтеза глюкокортикоидов в семенниках. Гормональная адаптация организма при стрессе может происходить благодаря переключению стероидогенеза в семенниках с биосинтеза андрогенов на биосинтез глюкокортикоидов, в основном — кортикостерона (Алешин Б. В. и др., 1984).

Одним из механизмов снижения продукции тестостерона в ответ на повышенные количества ЛГ (ГСИК) является уменьшение уровня ФСГ в крови. Одним из факторов, приводящих к торможению влияния ФСГ на клетки Сертоли семенников, служит гиперглюкокортикоидемия, которая является постоянным спутником травматической патологии.

Снижение чувствительности интерстициальных клеток гонад (продуцирующих тестостерон) к ЛГ (ГСИК) при шоке обусловле-

но, по-видимому, несколькими факторами. Одним из них может быть активная перестройка многообразных функций (в том числе и ГГТС) и обмена веществ в целях сохранения жизни организма. Определенную роль может играть полом механизмов регуляции ГГТС вследствие высокой чувствительности половых желез к расстройствам кровообращения и действию интоксикации, избытка глюкокортикоидов и других катаболических факторов, имеющих место при тяжелых травмах.

Подтверждением первого мнения служат многочисленные данные о стереотипной реакции угнетения половых желез при действии на организм различных сильных раздражителей, а также данные экспериментов, свидетельствующие о том, что кастрация значительно повышает резистентность крыс к острой гипоксической гипоксии. Подтверждением второго мнения служит четкий положительный лечебный эффект от применения тестостерон-пропионата на 4–20 сутки после травмы, когда уровень эндогенного тестостерона существенно снижен (Швырев Н. И., 1980; Кулагин К. В., 1980).

В опытах на собаках установлен терапевтический эффект от внутримышечного, внутривенного и внутриартериального применения тестостерона, эстрадиола и прогестерона при оживлении после 15-минутной клинической смерти (Волков А. В., 1987). Присоединение этих гормональных препаратов к комплексной реанимационной терапии, предложенной В. А. Неговским с соавт. (1979), приводило к более чем двукратному увеличению выживаемости подопытных животных, а также ускорению восстановления их неврологического статуса.

Таким образом, в патогенезе шока определенное значение имеют изменения деятельности ГГТС и прежде всего развитие недостаточности инкреторной функции половых желез, а в глубокую торпидную фазу шока и недостаточность гонадотропинов.

4.10. ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНАЯ СИСТЕМА (ГГТС)

Гормоны ГГТС обладают широким спектром метаболического и морфофизиологического действия. В частности, они повышают потребление кислорода тканями, активизируют процессы окисления жиров, белков и углеводов, усиливая тем самым выработку энергии, аккумулируемой в макроэргических связях креатинфосфата, АДФ, АТФ и реализуемой в виде тепла; регулируют деятельность других эндокринных комплексов (путем влияния на интенсивность секреции, особенности транспорта, метаболизма и физиологического действия кортикостероидов, катехоламинов и других гормонов); оказывают влияние на морфогенез, дифференцировку, рост и развитие клеточно-тканевых структур, интенсивность регенеративных и репаративных процессов, развитие и функции нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма.

Данные литературы о реакции и роли ГГТС при разных видах стресса, в том числе при травмах, как неосложненных, так и осложненных шоком, немногочисленны и противоречивы. В раннем периоде травматического шока функция ГГТС повышается (Пилипенко Г. П., 1979). Через 10–30 мин с момента раздавливания мягких тканей у крыс значительно увеличивается содержание тиролиберина (ТРФ) в гипоталамусе и ТТГ и тиреоидных гормонов в крови (Робу А. И., 1982).

В первые минуты после массивной (3,2 % массы тела) кровопотери активность щитовидной железы снижается (Пассат М. Д., 1979). По мере увеличения срока (1, 4, 5 ч), прошедшего с момента травмы, активность щитовидной железы, по данным М. Д. Пассата (1979), повышается, а по данным Г. П. Пилипенко (1979) и А. И. Робу (1982) — угнетается. Более того, спустя 1 час после травмы, А. И. Робу обнаружил ослабление гиперактивности и центральных звеньев ГГТС. Функция щитовидной железы, оцениваемая по количеству сывороточного белковосвязанного йода (СБИ), у пострадавших с травматическим шоком снижается пропорционально тяжести шока (Коцюбинский Н. Н. и др., 1974).

В ранней фазе шока содержание T_3 и ТТГ в крови снижается, а в дальнейшем (особенно в терминальной фазе) уменьшается и содержание T_4 (Риккер Г., 1987). А. В. Волков (1981) считает, что терминальные состояния, вызванные кровопотерей и гипоксией, всегда приводят к гипофункции щитовидной железы.

По нашим данным, для благоприятно протекающей травматической болезни характерна довольно длительная гиперфункция ГГТС, а при тяжелом шоке, особенно необратимом, после кратковременной активизации развивается прогрессирующее уменьшение функции данного комплекса эндокринной системы с возникновением диссоциации в деятельности его центральных и периферических звеньев. Причем центральные звенья ГГТС активизируются сильнее и длительнее, чем периферические. По-видимому, при тяжелом шоке и неблагоприятном течении травматической болезни снижается чувствительность клеток щитовидной железы к основному своему стимулятору — ТТГ.

О том, что в посттравматическом периоде не происходит необратимого угнетения функций гипофизарно-тиреоидной системы, свидетельствуют результаты функциональной нагрузки тиролиберинем (ТРФ). В частности, у обожженных больных (на фоне повышенных величин ТТГ и пониженных величин T_3 и T_4 в крови) в ответ на нагрузку ТРФ наблюдается увеличение содержания в крови ТТГ, T_3 , T_4 , что свидетельствует о том, что тиреотропциты аденогипофиза травмированного организма способны повышать свою активность в ответ на введение ТРФ, а клетки щитовидной железы — в ответ на дополнительное увеличение эндогенного ТТГ (Dolecek R., 1986).

При кратковременных и умеренных воздействиях развивается гиперфункция щитовидной железы, а при сильных и длитель-

ных — гипофункция. По-видимому, такая реакция ГГТС на травму или другое экстремальное воздействие (при отсутствии прямых повреждений головного мозга) биологически целесообразна и имеет приспособительный характер. В частности кратковременная активизация ГГТС после тяжелых травм или длительная ее гиперфункция после легких травм являются довольно стереотипными реакциями, которые вместе с другими нейроэндокринными механизмами ответственны за аварийную мобилизацию метаболических (прежде всего, энергетических) и функциональных процессов, способных обеспечить жизнедеятельность и резистентность организма. Снижение функциональной активности ГГТС в отдаленные и даже начальные сроки после тяжелых травм (наступающее сразу или вслед за предварительной активизацией ее деятельности), по всей вероятности, также является биологически полезной, выработанной в ходе эволюции нейроэндокринной реакцией, которая ответственна за перевод организма на пассивный путь приспособления посредством более экономного потребления кислорода, расходования энергии и снижения активности различных функциональных систем.

Подтверждением такого заключения служит возрастание устойчивости организма к гипоксии при понижении функции щитовидной железы и наоборот — снижение устойчивости при ее повышении (Васильев Г. А. и др., 1974). Как избыток (гипертиреоз и тиреотоксикоз), так и недостаток (гипо- и атиреоз) тиреоидных гормонов препятствует восстановлению жизненных функций при реанимации после клинической смерти (Волков А. В., 1987). При умеренной острой гипоксии функция щитовидной железы повышается, а при тяжелой (в том числе смертельной) как острой, так и длительной (хронической) гипоксии, снижается (Васильев Г. А. и др., 1974). Та и другая реакции щитовидной железы являются адаптивными, направленными на приспособление организма к действию экстремальных факторов в разных условиях.

Доказательством участия ГГТС в реакции регуляторных систем на травму является противошоковое действие (улучшение функции дыхания, кровообращения и др.) однократного парентерального введения 5–50 мкг/кг ТРФ (Holaday J., Faden A., 1983). Механизм лечебного действия ТРФ обусловлен не столько активизацией продукции ТТГ гипофизом и тиреоидных гормонов щитовидной железой, сколько способностью этого пептида блокировать (подобно налоксону) гипотензивный и другие эффекты опиоидных пептидов, а также стимулировать секрецию АКТГ.

4.11. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейроэндокринная система играет ключевую роль в формировании ответной реакции организма на шокогенную травму. Именно посредством многочисленных нейрогормонов и гормонов, реализующих свое прямое и опосредованное действие на разном

разные клеточные и межклеточные структуры, в организме формируются разного рода неспецифические и специфические реакции как гомеостатические (защитные, компенсаторные, приспособительные), так и патологические.

Участие различных комплексов и звеньев эндокринной системы в интегративной реакции организма на механическую травму и ее последствия неодинаково. Можно полагать, что количественные и качественные различия реакции различных комплексов и звеньев эндокринной системы зависят прежде всего от тяжести и характера повреждения, а также от реактивности регуляторных и исполнительных систем организма, определяющих особенности течения и исхода шока и травматической болезни. Большинство из эндокринных реакций следует рассматривать как биологически целесообразные. Некоторые же из них (как избыточные, так и недостаточные по силе и длительности) имеют негативные последствия и способны утяжелить течение и предопределить неблагоприятный исход патологического процесса.

Как правило, стереотипной начальной реакцией эндокринной системы на травму является активизация практически всех ее комплексов и звеньев. Наиболее быстро, сильно и продолжительно повышается активность САС, ГНГС и других гипоталамо-гипофизарных образований, ответственных за продукцию либеринов и тропных гормонов (кортиколиберина — АКТГ, меланолиберина — МСГ, соматолиберина — СТГ, пролактолиберина — ЛТГ, люлиберина — ЛГ (ГСИК), фоллиберина — (ФСГ), а также активность коры надпочечников, РААС и глюкагонового аппарата поджелудочной железы. Менее значительно и продолжительно активизируется щитовидная железа, инсулярный аппарат поджелудочной железы и особенно половые железы.

В ответ на действие различных по локализации, тяжести и характеру повреждающих факторов организм обычно отвечает включением аварийных эволюционно закрепленных механизмов приспособления, основу которых составляет гиперфункция нейроэндокринной системы и прежде всего гиперпродукция катехоламинов, либеринов гипоталамуса, тропных гормонов гипофиза, глюкокортикоидов, глюкагона, АДГ, ренина, ангиотензина II и III, минералокортикоидов и тиреоидных гормонов. Эта нейроэндокринная реакция направлена прежде всего на восстановление нарушенной гемодинамики и водно-электролитного обмена, повышение резистентности и сохранение жизни индивидуума путем мобилизации энергетических ресурсов, прежде всего за счет усиления интенсивности катаболических процессов. Ключевую роль в реализации сопряженного гормонального влияния на метаболические процессы играют глюкокортикоиды, которые контролируют секрецию, тканевый метаболизм и биологическую активность других гормонов и гуморов (катехоламинов, инсулина, глюкагона, СТГ и др.), хотя, естественно, и сами они находятся под контролем последних. Активизации посттравматического ката-

болизма способствует рано возникающее снижение продукции прежде всего андрогенов, а также тиреоидных гормонов и инсулина.

В случаях тяжелых повреждений, сопровождающихся значительными расстройствами гомеостаза, функция ряда эндокринных желез (инсулярного аппарата поджелудочной железы, щитовидной и особенно половых желез) после незначительной по интенсивности и продолжительности стимуляции или даже без таковой может быстро тормозиться. По мере углубления торпидной фазы шока довольно быстро развивается и нарастает гипофункция этих желез. Биологический смысл такой эндокринной перестройки, очевидно, заключается во включении механизмов пассивного приспособления организма (в частности — экономии и перераспределения энергетических и пластических ресурсов) с целью сохранения жизни индивидуума.

Для любой значительной по силе травмы характерно возникновение диссоциации деятельности центральных и периферических звеньев различных комплексов эндокринной системы (ГГАС, ГГГС, ГГТС), проявляющейся в ослаблении прямой положительной и обратной отрицательной связей, наиболее ответственных за регуляцию эндокринных желез в физиологических условиях. При этом при прогрессировании шока, сопровождающегося значительными гемодинамическими и метаболическими расстройствами, существенно возрастает удельный вес парагипофизарного пути регуляции периферических эндокринных желез, усиливается диссоциация функций центральных и периферических звеньев различных комплексов эндокринной системы и начинают выявляться нарушения деятельности даже тех эндокринных комплексов (в частности, САС, ГГАС и др.), которые наиболее ответственны за сохранение жизни организма и обеспечение его резистентности и адаптации к экстремальным условиям существования.

При этом внежелезистые звенья страдают быстрее и сильнее, а железистые и особенно центральные — медленнее и слабее, т. е. сначала развивается внежелезистая (периферического генеза) гормональная недостаточность (катехоламиновая, глюкокортикоидная, инсулярная, глюкагоновая и др.), а позже (в торпидной фазе шока) и железистая гормональная недостаточность. Наиболее быстрые, выраженные и многообразные патологические изменения в эндокринной системе наблюдаются при ЧМТ, сопровождающихся поражением корковых и особенно подкорковых образований головного мозга.

Следует учитывать, что в динамике прогрессирующего травматического шока, даже без ЧМТ, существенно снижается чувствительность как самих эндокринных комплексов (например, ГГАС) к различным регуляторным гуморам (ацетилхолину, адреналину, серотонину, гистамину, простагландину Е), так и клеток-мишеней к соответствующим эндогенным и экзогенным гормонам, а при терминальных состояниях уменьшается даже количество стероидчувствительных рецепторов в тканях организма.

По характеру и степени эндокринных изменений уже в первые часы и сутки после травмы можно с уверенностью судить о выраженности напряжения адаптационных механизмов организма и прогнозировать особенности течения и исхода как шока, так и последующих периодов травматической болезни. Так, избыточное напряжение гормональных адаптационных механизмов в первые часы после тяжелой травмы обычно предшествует развитию последующих осложнений. Срыв же гормональных адаптационных возможностей, отмечаемый как при шоке, так и в постшоковых периодах травматической болезни, обычно сопровождается более тяжелым течением и исходом заболевания.

В комплексном лечении пострадавших с шоком должное место необходимо отвести патогенетически обоснованной гормонотерапии (глюко- и минералокортикоидов, андрогенов, эстрогенов, инсулина, глюкагона, вводимых коротким курсом в больших дозах), а также мероприятиям и лекарственным средствам (анальгетикам, нейролептикам, транквилизаторам, антигипоксантам, антиоксидантам, оксibuтирату натрия, холинэстеразе, центральным М-холинoблoкaтoрaм, антигистаминным средствам, опиоидам и их блокаторам, растительным адаптогенам и др.), ослабляющим избыточное посттравматическое напряжение эндокринных и других адаптивных систем, улучшающим транспорт, утилизацию и биологическую активность гормонов, стабилизирующим функции основных регуляторных и исполнительных жизнеобеспечивающих систем (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной и др.).

Представляются целесообразными дальнейшие исследования по оценке изменений эндокринной системы в динамике шока и их роли в патогенезе, профилактике и лечении этого патологического процесса. В сравнительном плане мало изученными остаются особенности функционирования центральных и периферических звеньев различных комплексов эндокринной системы в зависимости от локализации, характера и тяжести травмы, а также от течения и исхода шока. Не решен вопрос о диагностической и прогностической ценности при шоке различных показателей функционирования эндокринной системы. Не ясно, какие гормональные сдвиги при шоке следует рассматривать как приспособительные, а какие — как патологические. Не изучены многие вопросы изменения реактивности центральных и периферических звеньев различных комплексов эндокринной системы в динамике шока. Нет четких сведений о влиянии различных лечебно-профилактических средств на деятельность эндокринной системы при шоке.

Изучение закономерностей функционирования эндокринной системы при шоке, особенно тех ее комплексов и звеньев, которые ответственны за поддержание гомеостаза в целях сохранения жизни организма, будет способствовать разработке более надежных методов и средств диагностики, профилактики и лечения шока.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Акишев А. М.* Функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при медикаментозной профилактике на ранней стадии шока // Автореф. дисс., канд. мед. наук. — Л., 1985. — 22 с.
- Алешин Б. В.* Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. — М.: Медицина, 1971. — 440 с.
- Алешин Б. В., Бондаренко Л. А., Варпанетов Б. А.* Роль семенников как источника кортикостероидов при стрессе: Стресс, адаптация и функциональные нарушения. — Кишинев: Штиинца, 1984. — С. 11-12.
- Андреев С. В., Кобкова И. Д.* Роль катехоламинов в здоровом и больном организме. — М.: Медицина, 1970. — 269 с.
- Ашмарин И. П.* Регуляторные пептиды сильного и быстрого действия // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1988. — № 3. — С. 3-8.
- Базаревич Г. Я., Богданович У. Я., Волков И. Н.* Медиаторные механизмы регуляции дыхания и их коррекция при экстремальных состояниях. — Л.: Медицина, 1979. — 200 с.
- Базаревич Г. Я., Никуляну В. И., Зимаков И. Е. и др.* Травматический шок: патогенез, клиника, лечение. — Кишинев: Штиинца, 1988. — 140 с.
- Балаболкин М. И.* Секреция гормонов роста в норме и патологии. — М.: Медицина, 1978. — 174 с.
- Бардахьян Э. А., Кириченко Ю. Т.* Роль надпочечников в патогенезе эндотоксического шока // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1985. — № 1. — С. 67-72.
- Боева Е. М.* Очерки по патофизиологии острой закрытой травмы мозга. — М.: Наука, 1968. — 221 с.
- Васильев Г. А., Медведев Ю. А., Хмельницкий О. К.* Эндокринная система при кислородном голодании. — Л.: Наука, 1974. — 169 с.
- Виноградов В. М., Тимофеев В. В., Уваров Б. С.* Расстройства функций сердечно-сосудистой системы при тяжелой механической травме. — Л.Б.И., 1975. — 115 с.
- Войткевич А. А., Соболева Э. Л.* Промежуточная доля гипофиза. — Л.: Медицина, 1968. — 143 с.
- Волков А. В.* Влияние гормонов на процессы восстановления после клинической смерти в эксперименте // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1987. — № 3. — С. 27-29.
- Волков В. Е.* Применение кортикостероидов при шоке. — Чебоксары: Чувашкнигоиздат, 1974. — 96 с.
- Голиков П. П.* Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.
- Голиков П. П., Пермяков Н. К., Бобкова А. С. и др.* Состояние глюкокортикоидных рецепторов в органах человека при летальном исходе // Тез. докл. XI съезда эндокринологов СССР. — Киев, 1977. — С. 23.
- Горбов А. А.* Адренергические механизмы травматического шока // Травматический шок. — Л., 1976. — Вып. 3. — С. 33-34.
- Горизонтов П. Д., Протасов Т. Н.* Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии. — М.: Медицина, 1968. — 335 с.
- Гулянец Э. С.* Нейросекреция гипоталамо-гипофизарной системы и состояние надпочечников при некоторых патологических процессах в эксперименте: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — Харьков, 1970.
- Гуманенко Е. К.* Клинические и патогенетические аспекты сочетанной черепно-мозговой травмы: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Л., 1983. — 23 с.
- Давыдов В. В.* Функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-адренор-кортикальной системы при кровопотере // Сб. научн. работ воен.-мед. фак. при Куйбышев. мед. ин-те, 1977. — Вып. 6. — С. 41-47.
- Давыдов В. В.* Гормональные сдвиги при травматической болезни // Тр. Воен.-мед. акад. — 1979. — С. 99-108.
- Давыдов В. В.* Гипоталамо-гипофизарно-адренальная система при шокогенном стрессе в эксперименте и клинике // Нервные и эндокринные механизмы стресса. — Кишинев, 1980. — С. 104-121.

Давыдов В. В. Гипоталамо-гипофизарно-адrenalовая система при травмах и шоке: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — Л., 1982. — 40 с.

Давыдов В. В. Состояние и роль эндокринной системы при шоке — Мат-лы межд. конгресса по патофизиологии, 28 мая — 1 июня 1991 г. — М., 1991. — С. 351.

Давыдов В. В. Реактивность и роль гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы в патогенезе и лечебно-профилактической эффективности различных лекарственных средств при шоке: Общая и клиническая патофизиология. — Мат-лы Юбилейных Пашутинских чтений, 10–12 декабря 1999 г. — СПб., 1999. — С. 25–28.

Давыдов В. В., Дерябин И. И., Кулагин В. К. и др. Гормональные сдвиги у больных при тяжелых механических повреждениях. // Воен.-мед. журн. — 1980. — № 4. — С. 38–41.

Давыдов В. В., Немченко Н. С., Насонкин О. С. Эндокринная система. — В кн.: Травматическая болезнь. — Л.: Медицина, 1987. — С. 133–153.

Долишней Н. Б. Изучение капиллярного кровотока и структур гистогематического барьера надпочечников в условиях их временной ишемии. — Структура и функция гистогематических барьеров. — М., 1971. — С. 72–75.

Држевецкая И. А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Высшая школа, 1983. — 272 с.

Дыскин А. А. Функциональное состояние гипофизарно-адреналовой системы при тяжелых травмах и травматическом шоке: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Л., 1965. — 14 с.

Дьяченко П. К. Хирургический шок. — Л.: Медицина, 1968. — 335 с.

Ельский В. Н. Влияние шока при длительном раздавливании мягких тканей на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1974. — Т. 77. — № 5. — С. 17–19.

Ельский В. Н. Участие гистамина в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при стрессе // Физиол. журн. СССР. — 1976. — Т. 62. — № 9. — С. 1386–1389.

Ельский В. Н. Содержание кортикостероидов в тканях при травматическом шоке // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1977. — № 2. — С. 76–78.

Ельский В. Н. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и обмен биогенных аминов при шоке от длительного раздавливании мягких тканей: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — Донецк, 1977. — 32 с.

Ельский В. Н., Крюк Ю. Я., Самсоненко Р. А. и др. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и ее коррекция при шоке // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1984. — № 6. — С. 83–86.

Ельский В. Н., Мананков А. Е., Крюк Ю. Я., Акишев А. М. Влияние нейротропных препаратов и гидрокортизона на выживаемость животных при шоке от раздавливания мягких тканей // Актуальные вопросы военной травматологии. — 1988. — Вып. 9. — С. 92–96.

Ельский В. Н., Самсоненко Р. А. Содержание кортикостероидов в тканях крысы при шоке // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1977. — № 2. — С. 18–21.

Ельский В. Н., Слепушкин В. Д., Самсоненко Р. А. и др. Роль опиоидной системы в регуляции функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при травматическом шоке // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1985. — № 6. — С. 15–19.

Ельский В. Н., Транквилимати Н. Н., Држевецкая И. А., Крюк Ю. Я. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при экспериментальном стрессе. — Стресс и его патогенетические механизмы // Мат-лы Всесоюз. симпозиума. — Кишинев: Штиинца, 1973. — С. 178–179.

Еналеева Д. Ш. Глюкокортикоиды в терапии токсико-инфекционного шока // Мат-лы 2-го Всес. съезда анестезиологов и реаниматологов. — Ташкент, 1977. — С. 221–223.

Еремина С. А. О механизмах стресса: Автореф. дисс. д-ра мед. наук, Ростов-на-Дону, 1970. — 34 с.

Ефимов А. С., Бездробный Ю. В. Структура и функции инсулиновых рецепторов. — Киев: Наукова думка, 1987. — 172 с.

Зорькин А. А., Нигуляну В. И. Гипофизарно-адреналовая система и метаболизм при шоке. — Кишинев: Штиинца, 1977. — 131 с.

- Камышева Е. П.* Инсулинорезистентность. — М.: Медицина, 1968. — 179 с.
- Кассиль Г. Н.* Наука о боли. — М.: Наука, 1975. — 399 с.
- Кендыш И. Н.* Регуляция углеводного обмена. — М.: Медицина, 1985. — 272 с.
- Кованев В. А.* Кортикостероиды в современном обезболивании. — М.: Медицина, 1966. — 254 с.
- Ковач А. Г.* Изменения гемодинамики и регионарный кровоток при геморрагическом шоке // Тр. Междунар. симпоз. по регуляции емкостных сосудов. — М., 1977. — С. 178–196.
- Коган А. С., Поляк М. Г., Цысь О. Н. и др.* Активация и подавление ренин-альдостероновой системы. — Новосибирск: Наука, 1978. — 144 с.
- Колпаков М. Г.* Механизмы кортикостероидной регуляции функций организма. — Новосибирск: Наука, 1978. — 200 с.
- Коркач В. И.* Роль АКТГ и глюкокортикоидов в регуляции энергетического обмена. — Киев: Здоровье, 1979. — 152 с.
- Коцюбинский Н. Н., Антонов В. Б., Беляев В. Е. и др.* Состояние некоторых эндокринных органов при ревматическом шоке // Избранные вопросы функциональной диагностики и интенсивной послеоперационной терапии. — Л., 1974. — С. 47.
- Кочетыгов Н. И., Карлов В. А., Гербут К. А. и др.* Гормональные компенсаторные механизмы у собак при острой кровопотери в процессе ее лечения // Проблемы эндокринологии в военной медицине. — Л., 1980. — Ч.1. — С. 12–13.
- Краузе В., Нибер К., Эрдиш Ф. и др.* Действие пептидов при геморрагическом шоке // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1984. — № 3. — С. 85–87.
- Крыжановский Г. Н., Слепушкин В. Д., Золотов Г. К. и др.* Опиоидные пептиды и шок // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1987. — № 6. — С. 47–50.
- Кулагин В. К.* Роль коры надпочечников в патогенезе травмы и шока. — Л.: Медицина, 1965. — 188 с.
- Кулагин В. К.* Патологическая физиология травмы и шока. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
- Кулагин В. К., Давыдов В. В., Сергеева Н. А.* Методологические аспекты оценки функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при стрессе, сопровождающемся выраженными сдвигами гомеостаза. — Актуальные проблемы стресса. — Кишинев: Штиинца, 1976. — С. 132–150.
- Кулагин В. К.* Функциональная активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и гонадной систем у мужчин в динамике травматической болезни: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — 1980. — 21 с.
- Кулагин В. К., Шерлина С. С.* Содержание андрогенов и эстрогенов в крови у мужчин в динамике травматической болезни. — Л., 1980. — Ч.1. — С. 14–15.
- Лашас Л., Лашане Д.* Соматотропин человека. — Вильнюс: Наука, 1981. — 182 с.
- Ламус В. Б., Давыдов В. В.* Нервные механизмы и кортикостероиды при ожогах. — Л.: Медицина, 1974. — 184 с.
- Лишманов Ю. Б., Маслова Л. В., Цибин А. Н. и др.* Опиоидные пептиды и нейрогормональные реакции при стрессе и адаптации // Патол. физиол. и экстрем. тер. — 1987. — № 6. — С. 51–53.
- Локте В. Е.* К вопросу о возникновении некрозов гипофиза при черепно-мозговой травме // Тр. Центр. ин-та усовершенств. врачей. — М., 1974. — Т. 189. — С. 31–35.
- Лыткин М. И., Костин Э. Д., Костюченко А. Л. и др.* Септический шок. — Л.: Медицина, 1980. — 240 с.
- Мазуркевич Г. С.* О роли гипофизарно-адреналовой системы в патогенезе травматического шока: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Л., 1967. — 18 с.
- Мазуркевич Г. С.* Патогенез нарушений кровообращения при травматическом шоке: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — М., 1976. — 31 с.
- Максимов Ю. М.* Значение изменений электролитов в патогенезе синдрома длительного раздавливания: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 1966. — 12 с.
- Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
- Мельник Б. Е., Роббу А. И., Кривая А. П. и др.* Меланоцитостимулирующий гормон и адаптация. — Кишинев: Штиинца, 1983. — 152 с.
- Меньшиков В. В.* Гуморальные механизмы регуляции функции организма в норме и патологии. — М.: Медицина, 1970. — 256 с.

Мериме Т. Дж. Эндокринные проявления системных заболеваний. — Эндокринные проявления системных заболеваний / Под ред. Д. Федермана / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1982. — С. 12-29.

Насонкин О. С., Пашковский Э. В. Нейрофизиология шока. — Л.: Медицина, 1984. — 159 с.

Насонкин О. С., Супрун Т. Ю. и др. Патобиохимическая характеристика необратимых изменений при тяжелой механической травме // Биохимия — медицине. Молекулярные механизмы формирования патологических состояний. — Л., 1988. — С. 140.

Насонкин О. С., Сучкова А. И., Пашковский Э. В. и др. Кровообращение: Травматическая болезнь. — Л.: Медицина, 1987. — С. 34-52.

Нигуляну В. И., Ельский В. Н., Криворучко Б. И. и др. Синдром длительного раздавливания. — Кишинев: Штиинца, 1984. — 224 с.

Осинская В. О., Расин М. С., Утевский А. М. Некоторые биохимические механизмы взаимодействия и функции катехоламинов и кортикостероидов // Физиол., биохимия и патол. эндокрин. систем. Респ. межвед. сб. — 1975. — Вып. 5. — С. 3-11.

Пассат М. Д. О роли щитовидной железы в патогенезе расстройств при шоке и кровопотере // Экстремальные состояния и вопросы сердечно-сосудистой патологии. — Кишинев, 1976. — С. 27-29.

Петров С. А. Реакция гипоталамо-кортикоадреналовой системы на тяжелую травму: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Л., 1980. — 22 с.

Пилипенко Г. П. Изменения функций щитовидной железы при травматическом шоке: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Иркутск, 1979. — 21 с.

Пулатов А. Т. Функция коры надпочечников при хирургических вмешательствах. — Л.: Медицина, 1965. — 176 с.

Пшенинкова М. Г. Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс // Патол. физиол. и экстрем. тер. — 1987. — № 3. — С. 85-90.

Раков А. Л. Функциональное состояние систем гипоталамус-гипофиз-гонады и надпочечников у мужчин при ожоговой болезни: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Л., 1979. — 26 с.

Робу А. И. О применении метопирона для характеристики функционального состояния гиповиза при травме // Вопросы нейрогуморальных нарушений при травме. — Кишинев, 1968. — С. 183-189.

Робу А. И. Взаимоотношения эндокринных комплексов при стрессе. — Кишинев: Штиинца, 1982. — 208 с.

Рожинский М. М., Жижин В. Н., Катковский Г. Б. Основы травматической реаниматологии. — М.: Медицина, 1979. — 160 с.

Розен В. Б. Основы эндокринологии. — М.: Высшая школа, 1984. — 336 с.

Рябов Г. А. Критические состояния в хирургии. Неотложная помощь. — М.: Медицина, 1979. — 319 с.

Рябухин И. А., Камиш Ю. И., Угаров Б. А. и др. Глюкокортикоиды в комплексном лечении гнойных хирургических заболеваний. — Ташкент: Медицина, 1979. — 168 с.

Сааков Б. А., Бардахчян Э. А. Актуальные проблемы патогенеза ожогового шока. — М.: Медицина, 1979. — 222 с.

Сааков Б. А., Кулагин В. К., Еремина С. А. и др. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при шоке и кровопотере. — Некоторые механизмы формирования травматического шока и постгеморрагической гипотонии. — Ростов-на-Дону, 1973. — С. 28-60.

Самсоненко Р. А., Долженко А. Т., Ельский В. Н. и др. Гарман модулирует функцию мелатонин опиоидной системы мозга, участвующей в механизме развития травматического шока // Эксперим. и клин. медицина, 1989. — Т. 29. — № 5. — С. 482-485.

Селезнев С. А., Ватешина С. М., Мазуркевич Г. С. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии. — Л.: Медицина, 1976. — 205 с.

Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. Травматическая болезнь (актуальные аспекты проблемы). — Ашхабад: Илым, 1984. — 224 с.

Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Пер. с англ. — М.: Медгиз, 1960. — 254 с.

Сентаготаи Я., Флерко Б., Халас Б. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. — Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1965. — 353 с.

Сергеев П. В. Стероидные гормоны. — М.: Наука, 1984. — 240 с.

Скриба П., Джонлагич Х., Мюллер-Эш Г. Эндокринная система и шок: Перспективы терапии. — Шок / Под ред. Г. Р и к к е р а. Пер. с нем. — М.: Медицина, 1987. — С. 162–193.

Слепушкин В. Д. Нарушения водно-электролитного баланса при тяжелой травме, сопровождающейся шоком. — Травматический шок. — Л.: ЛИСП, 1980. — С. 47–61.

Слепушкин В. Д., Михайлова Н. Н., Фоменко Д. В. и др. Антиоксидантные свойства мелатонина при экспериментальном травматическом шоке // Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии. — Мат-лы Междунар. симп. — Москва. — 1999. — С. 42.

Соловьев Г. М., Меньшиков В. В., Усватова И. Я. и др. Гормоны надпочечника в хирургии. — М.: Медицина, 1965. — 262 с.

Тартышников И. М., Тарасенко Л. М. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на разных стадиях острой массивной кровопотери // Патол. физиол. и экстрем. тер. — 1978. — № 1. — С. 68–71.

Теодареску-Кзарку И. Общая хирургическая агрессология. — Бухарест: Мед. изд-во, 1972. — 574 с.

Усватова И. Я., Кулагин В. Г., Давыдов В. В. и др. Гормоны надпочечников и гемодинамика при экспериментальном травматическом шоке // Патол. физиол. и экстрем. тер. — 1978. — № 4. — С. 9–15.

Филаретов А. А. Принципы и механизмы регуляции гипофизарно-адренкортикальной системы. — Л.: Наука, 1987. — 165 с.

Фурлуй Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. — Кишинев: Штиинца, 1986. — 240 с.

Цибин Ю. Н. Гуморально-гормональные факторы в патогенезе травматического шока // Травматический шок. — 1974. — Вып. 1. — С. 21–26.

Цыбуляк Г. Н., Корнилов В. А., Губарь Л. Н. Общие принципы интенсивного лечения травматической болезни // Травматическая болезнь. — Л.: Медицина, 1987. — С. 178–200.

Шалаяпина В. Г. Роль адренергических структур мозга в регуляции гипофизарно-адреналовой системы: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — Л., 1977. — 22 с.

Швырев Н. И. Соматотропная активность гипофиза при травматической болезни: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Л., 1980. — 15 с.

Шок / Под ред. Г. Р и к к е р а. Пер. с нем. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

Шурыгин Д. Я. Методологические особенности исследования эндокринных аспектов военной медицины и современные представления об основных закономерностях гормональной реакции на экстремальные воздействия // Проблемы эндокринологии в военной медицине. — 1980. — Ч.1. — С. 3–6.

Шурыгин Д. Я., Дерябин И. И., Давыдов В. В. и др. Содержание некоторых гормонов аденогипофиза и кортикостероидов в крови и моче больных при легкой механической травме // Вестн. хирургии, 1980. — Т.124. — № 4. — С. 89–92.

Шутеу Ю., Бэндило Т., Кафрицэ А. и др. Шок: терминология и классификация. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение. — Бухарест: Военное изд-во, 1981. — 515 с.

Юдаев Н. А., Афиногенова С. А., Булатов А. А. и др. Биохимия гормонов и гормональные регуляции. — М.: Наука, 1976. — 380 с.

Глава 5

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

5.1. ВВЕДЕНИЕ

Биологически активные вещества (БАВ) представляют собой большую группу соединений различной сложности строения молекулы — от неорганических соединений до пептидов, чаще всего образующихся в результате обмена веществ. В физиологических условиях БАВ (при нормальном содержании их в организме) принимают участие в гуморальной регуляции обмена веществ и функций различных клеток, тканей органов и систем. При различных видах патологии, характеризующихся нарушением обмена веществ, имеют место либо изменение образования или освобождения БАВ, либо замедление или ускорение их разрушения. В соответствии с этим возникает избыток или недостаток БАВ, которые в зависимости от направленности и темпа изменения их концентрации в организме приводят или к компенсаторной перестройке метаболических процессов и функциональных систем, или к утяжелению патологического процесса. Воздействие на организм экстремальных факторов среды вызывает катастрофически быстрое нарастание концентрации БАВ в клетках, тканях и крови, превышающее физиологические значения на один и даже несколько порядков. При этом БАВ лишаются регуляторной функции.

5.2. МОНОАМИНЫ

К моноаминам относятся катехоламины и серотонин (5-окситриптами́н). Распределение, обмен и патогенетическое значение катехоламинов при шоке рассмотрены в главе 4. В связи с этим в настоящей главе приведена характеристика изменений и роль серотонина в развитии шока.

5.2.1. ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

При шоке значительно увеличивается содержание серотонина во всех органах, при этом нарушается обмен амина и увеличивается содержание его метаболитов (Цибин Ю. Н., 1974; Ельский В. Н., 1977; Нигуляну В. И. и др., 1984; Artru F. et al., 1986). Механизмы увеличения содержания серотонина и гистамина в тканях организма при шоке представлены в табл. 5.1.

Т а б л и ц а 5.1

Механизмы увеличения содержания серотонина и гистамина в тканях

Механизм	Факторы, их вызывающие
Дегрануляция тучных клеток, энтерохромаффинных клеток кишечника; либерация (освобождение) аминов	Низкомолекулярные (моноамины, диамины, ароматические амины), макромолекулярные (яды, токсины, комплекс антиген-антитело, пептон, анафилактин) вещества
Интенсификация катаболизма, протеолиза, аутолиза	Альтерация, избыток глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, увеличение активности протеолитических ферментов, гипоксия
Увеличение активности бактериальных тканевых митохондриальных триптофан- и гистидиндекарбоксилазы	Избыток минералокортикоидов, дефицит глюкокортикоидов, избыток адреналина и дефицит норадреналина
Снижение активности митохондриальных моно- и диаминооксидаз	Избыток кортикостероидов, увеличение концентрации биогенных аминов (субстратная ингибция), нарушение КОС, гипоксия, гипотермия
Перераспределение из органов-депо	Нарушение микроциркуляции в коже, легких, желудочно-кишечном тракте

Серотонин влияет на различные виды обмена веществ, но главным образом — на биоэнергетические процессы, существенно нарушающиеся при шоке (Курский М. Д. и др., 1974; Лабори Г., 1974). Серотонин вызывает следующие изменения углеводного обмена: увеличение активности фосфорилаз печени, миокарда и скелетных мышц, снижение содержания в них гликогена, гипергликемию, стимуляцию гликолиза, глюконеогенеза и окисление глюкозы в пентозофосфатном цикле.

Серотонин способствует повышению напряжения кислорода в крови и его потребления тканями. В зависимости от концентрации он либо угнетает дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях сердца и мозга, либо стимулирует их. Значительное (в 2–20 раз) увеличение содержания серотонина в тканях приводит к снижению интенсивности окислительных процессов. В ряде органов (почки и печень), биоэнергетические процессы в которых наиболее нарушены при шоке, содержание серотонина увеличено особенно значительно (в 16–24 раза). Содержание серотонина в головном мозге увеличено в меньшей мере (2–4 раза) и энергетические процессы в нем длительное время остаются на высоком уровне. Влияние серотонина на активность отдельных звеньев системы дыхательной цепи при шоке неодинаково в различных органах. Если в головном мозге он увеличивает активность НАДН₂ и снижает активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), то в печени — увеличивает активность СДГ и цитохромоксидазы. Механизм активации ферментов объясняется влиянием серотонина на аденилатциклазу с последующим образованием цАМФ из АТФ. Полагают, что цАМФ является внутриклеточным посредником действия серотонина. Содержание серотонина в тканях коррелирует с уровнем активности энергетичес-

ких ферментов (особенно с СДГ и АТФ-азой печени). Активация СДГ серотином при шоке носит компенсаторный характер. Однако чрезмерное накопление серотонина приводит к тому, что характер этой связи становится обратным, при этом активность СДГ понижается. Ограничение использования янтарной кислоты в качестве продукта окисления значительно обедняет энергетические возможности почек при шоке. По мере развития шока проявляется связь между количеством серотонина в почках и активностью ЛДГ, это свидетельствует о переключении активирующего влияния серотонина с использования сукцината (в физиологических условиях) на потребление лактата в связи с ингибцией СДГ, что является приспособительной реакцией.

Кроме того, серотонин влияет на содержание и обмен пуриновых нуклеотидов, повышение уровня которых в митохондриях стимулирует скорость оборота АТФ. Серотонин образует с АТФ обратимо диссоциирующий мицеллярный комплекс. Снижение содержания серотонина в клетках коррелирует со снижением уровня АТФ в них.

Накопление серотонина при шоке в определенной мере связано с изменением содержания АТФ. При этом не исключено наличие и других форм связи внутриклеточного серотонина с белками, липидами, полисахаридами и двухвалентными катионами, уровень которых в тканях при шоке также изменяется.

Участие серотонина во внутриклеточных энергетических процессах заключается не только в образовании энергии, но и в освобождении ее с участием гидролаз АТФ. Серотонин активирует Mg-АТФ-азу. Увеличение активности АТФ-азы митохондрий печени при шоке также может быть результатом повышенного содержания серотонина.

Таким образом, накопление серотонина в тканях организма при шоке может активно влиять на обмен углеводов в гликолитическом и пентозном циклах, дыхание и сопряженное с ним фосфорилирование, кумулирование и использование энергии в клетках. Молекулярный механизм действия серотонина опосредован перемещением ионов по мембране.

5.2.2. ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ

Действие серотонина на системном уровне заключается в его специфическом влиянии на функциональное состояние многих органов. Внутрижелудочковое введение серотонина в дозах, близких к шоковым, и внутривенное введение L-окситриптофана (легко проникающего через гемато-энцефалический барьер и превращающегося в мозге в серотонин) вызывает фазные изменения биоэлектрической активности мозга, характерные для реакции активации в коре, гипоталамусе и мезэнцефалической ретикулярной формации. Аналогичные изменения в головном мозге ус-

тановлены в динамике развития шока, что косвенно свидетельствует о существенной роли серотонина в изменении функции ЦНС при шоке. Серотонин участвует в возникновении мембранного потенциала и организации синаптической передачи нервных импульсов. Адаптация организма к экстремальному воздействию сопровождается увеличением содержания серотонина в мозге за счет увеличения мощности серотонинергических нейронов. Увеличение содержания серотонина в гипоталамусе активирует нейросекрецию и усиливает функцию гипофиза. Однако значительное накопление серотонина в мозге может играть важную роль в развитии его отека (Singh S. et al., 1986).

Существенно выражено многоплановое действие серотонина на сердечно-сосудистую систему. Большие его дозы (10 мг и более) вызывают остановку сердца у разных видов экспериментальных животных. Непосредственное воздействие серотонина на миокард вызывает системную и коронарную гипертензию, а также резкие нарушения кровообращения в сердечной мышце, сопровождающиеся ее некрозом («серотониновый» инфаркт). При этом изменения окислительного и углеводно-фосфорного обмена миокарда близки к тем, которые имеют место при нарушениях венозного кровообращения. На ЭКГ при шоке отмечаются весьма существенные изменения: учащение с последующим замедлением ЧСС, экстрасистолия, постепенный сдвиг электрической оси сердца влево и деформация желудочкового комплекса, что может быть результатом расстройств коронарного кровообращения.

Влияние серотонина на АД зависит как от скорости, дозы и способа его введения, так и от вида экспериментальных животных. Так, у кошек, кроликов и крыс внутривенное введение серотонина вызывает в большинстве случаев гипотензию. У людей и собак он инициирует фазные изменения: короткую гипотензию, сменяющуюся гипертензией и последующей гипотензией. Сонная артерия высокочувствительна даже к небольшим дозам серотонина. Предполагается наличие двух видов рецепторов, через которые осуществляется прессорный и депрессорный эффект серотонина, опосредованный парасимпатической нервной системой и каротидным клубочком. Внутривенное введение серотонина в дозе, приблизительно соответствующей его содержанию в объеме циркулирующей крови при шоке, вызывает снижение системного АД, МОК и ОПС. Снижение количества серотонина в стенке кишечника и тканях легких связано, вероятно, с мобилизацией этого амина из депо. Действие серотонина на органы дыхания может осуществляться как местно, так и рефлексорно, при этом у крыс возникает бронхиолоспазм и учащение дыхания.

Почки содержат небольшое количество серотонина, но его метаболизм значительно изменяется при их ишемии. Большие дозы серотонина вызывают стойкий патологический спазм сосудов, ишемию, очаги некроза в корковом слое, запустевание, дегенерацию и некроз канальцевого аппарата. Подобная морфологичес-

кая картина напоминает микроскопическое изменение почек при шоке. Значительное (в 10–20 раз) и стойкое увеличение уровня серотонина в ткани почек при шоке может обусловить длительный спазм их сосудов. Особенно высокий уровень серотонина отмечается в период дизурических расстройств. При острой почечной недостаточности концентрация серотонина в крови повышена в стадии олигурии и анурии, начинает снижаться в период восстановления диуреза и нормализуется в фазу полиурии, а при выздоровлении становится ниже физиологических значений. Серотонин снижает почечный плазмоток, скорость клубочковой фильтрации, диурез, выделение натрия и хлоридов с мочой. Механизм этих нарушений обусловлен снижением внутриклубочкового гидростатического давления и фильтрации, а также повышением осмотического градиента содержания натрия в мозговом веществе и дистальных отделах канальцев, что приводит к увеличению реабсорбции. Серотонин имеет важное значение в механизме почечной недостаточности при шоке.

Таким образом, умеренное накопление серотонина в головном мозге и центральный эффект его при шоке может оказаться полезным, особенно в плане активации ГГАС. Активация серотонином энергетических ферментов также должна расцениваться как позитивное, компенсаторное явление при шоке. Однако чрезмерно высокое накопление серотонина в миокарде и почках создает возможность прямого избыточного влияния амина на коронарное и почечное кровообращение, нарушения его обмена и возникновения сердечной и почечной недостаточности.

5.3. ДИАМИНЫ

Важную роль в патогенезе шока играет гистамин. Содержание различных фракций гистамина в плазме крови, тканях и органах увеличивается при различных видах шока (Ельский В. Н., 1977; Roger Y., 1986; Ali A. et al., 1986; Zawilska I., 1986). Содержание гистамина в крови возрастает уже в первые минуты после тяжелой травмы (особенно у детей) пропорционально площади и глубине повреждения и сохраняется таковым в течение нескольких дней. Гипергистаминемия более выражена и длительна при травматическом шоке (Цибин Ю. Н., 1974; Francois G. et al., 1981). Склонность больных к повышению образования гистамина в коже в ответ на декстран может использоваться для определения предрасположенности к развитию шока во время оперативных вмешательств. Разработка таких прогностических тестов весьма перспективна.

Гистамин уменьшает потенциал покоя пресинаптической мембраны и снижает чувствительность постсинаптического рецептора. Это увеличивает вероятность участия амина в формировании суммарной и импульсной биологической активности корковых

тур головного мозга не только при гистаминовой гипотензии, и при разных видах шока (Ельский В. Н., 1965, 1977). Изучение содержания гистамина в головном мозге сопровождается увеличением обмена веществ в его ткани, возрастанием чувствительности нервных волокон и увеличением возбуждения ацетилхолина, то есть формированием и активизацией синергической реакции (Кассиль Г. Н., 1975).

Болезненное биоэлектрической и нейросекреторной активности

Из аламуза в динамике гистаминовой гипотензии дает основания предполагать, что при этом может изменяться содержание различных составных частей нейросекрета. Накопление гистамина в гипоталамусе может иметь значение в изменении его нейрогуморальной регуляторной функции. Гистамин возбуждает адреналовые и нейросекреторные центры мозга, усиливает выделение кортиколиберина (КРФ) и вазопрессина и стимулирует функцию передней и задней долей гипофиза (Ельский В. Н., 1977). Гистамин вызывает также расстройства дыхания: снижение

гидратной проходимости и легочного объема (Вепринцева А. И. брэн 1970). Наиболее значимое участие гистамин принимает в различных функциях сердечно-сосудистой системы, вызывая вазодилатацию, артериальную гипотензию, учащение пульса, усиление сокращений мышцы сердца, а также изменения органной динамики: дилатацию сосудов головного мозга, увеличение гемодинамики кровотока в левом желудочке, замедление портального кровотока (Montemartini C. et al., 1969).

Кровотечение гистамина в дозах, соответствующих его содержанию

Во всем объеме крови при шоке, вызывает снижение системного АД за счет уменьшения ОПС. При этом происходит вазоконстрикция мозговых сосудов и вазодилатация коронарных, брыжеечных и бедренных сосудов, что приводит к соответствующим изменениям кровоснабжения тканей. Это дает основание считать значительное увеличение образования гистамина одним из важных патогенетических факторов расстройств кровообращения при шоке (Ельский В. Н., 1977).

Известно, что гистамин участвует в изменениях сосудистых

и в нарушениях микроциркуляции, увеличении проницаемости клеточных мембран и тромбообразования (Чернух А. М. и др., 1977). Действие этого амина на капиллярную проницаемость опосредовано через H_2 -рецепторы. У собак он изменяет проницаемость ретикулярных барьеров отдельных органов для различных гистаминаминов: увеличивает в мышцах и щитовидной железе, снижает в различных отделах мозга, в печени, селезенке и надпочечниках для Pb^{32} и не изменяет для Pb^{82} (Ельский В. Н., 1965).

Никотинодиуретическое действие этого амина связано как с увеличением секреции АДГ, так и местным влиянием гистамина на кровообращение в почках. В период олигурии-анурии в крови значительно повышается уровень гистамина, что сопровождается снижением активности гистаминазы, с которым могут быть свя-

заны нарушения микроциркуляции и повышение проницаемости сосудов при острой почечной недостаточности.

Известны также некоторые метаболические эффекты гистамина при шоке (Lapolska-Downar B., 1986). В частности, он обладает липолитическим действием, вызывает гипергликемию и снижение содержания гликогена в печени (которые сохраняются при адреналэктомии), гипотермию, опосредованную ЦНС. Гистамин угнетает акцепторное дыхание и снижает сопряженное дыхание и фосфорилирование, что приводит к значимому уменьшению скорости фосфорилирования АДФ при окислении сукцината. В физиологических условиях содержание гистамина коррелирует с активностью энергетических ферментов в печени. При шоке наиболее тесные связи имеют место между содержанием гистамина и активностью СДГ печени (обратная корреляция), а также активностью ЛДГ печени и почек (прямая корреляция). Переключение окисления с янтарной на молочную кислоту является своеобразной приспособительной реакцией организма.

Роль гистамина в патогенезе шока неоднозначна. С одной стороны, он стимулирует обменные процессы, вызывает возбуждение ЦНС и активацию желез внутренней секреции, в частности активирует ГГАС и симпато-адреналовую систему (имеющих важное значение в адаптации организма к действию повреждающих агентов). С другой стороны, он вызывает нарушения кровообращения, дыхания и функции почек. Вероятно, поэтому столь противоречивы данные о роли гистамина в патогенезе и исходе различных видов шока. Так, введение антигистаминных препаратов предупреждает гипергистаинемию и значительно увеличивает продолжительность жизни животных при так называемом турникетном и бактериально-токсическом шоке (Зайцева И. А., 1981). По другим данным, антигистаминные препараты не изменяют реакцию сосудов при гемотрансфузионном шоке, а введение гистамина в дозе, обеспечивающей «шоковый» уровень его содержания в тканях, не изменяет летальность при «турникетном» шоке. Предварительное опустошение депо гистамина на 90 % (введением препарата 48/80) и удаление надпочечников не изменяет выраженность гиповолемии, гиперкалиемии и летальность при «турникетном» шоке. Однако профилактическое введение ДОКА и кортизона оказывает благоприятное влияние на течение «гистаминового шока» у самых чувствительных к гистамину животных — морских свинок. Возрастание содержания гистамина (препятствующего чрезмерной вазоконстрикции) в крови при геморрагическом шоке более выражено у выживших животных, чем у погибших (Nagy A. et al., 1987).

Гистамин может оказывать благоприятный эффект на течение различных видов шока. Предварительное введение нетоксических доз гистамина повышает выживаемость мышей при анафилактическом, ожоговом и эндотоксическом шоке. Предшественники и метаболиты гистамина таким действием не обладают.

Блокада гистидиндекарбоксилазы при геморрагическом шоке увеличивает летальность в 4 раза и гистамина — в 7 раз. Данные о защитной роли гистамина при шоке свидетельствуют о том, что блокада различных гистаминовых рецепторов при различных видах шока неодинаково влияет на выживаемость. Так, одновременное выключение H_1 - H_2 -гистаминовых рецепторов (либо только H_2 -рецепторов) увеличивает летальность при турникетном шоке. При ожоговом шоке летальность увеличивается только при одновременной блокаде H_1 - H_2 -рецепторов и не изменяется при их раздельной блокаде. При эндотоксиновом шоке блокада гистаминовых рецепторов не влияет на выживаемость животных. Таким образом, роль гистамина при шоке определяется несколькими факторами: спецификой процесса, его стадией, количеством гистамина, а также тем, на какие клеточные структуры он действует.

5.4. АЦЕТИЛХОЛИН

Имеется тесная функциональная связь биогенных аминов с ацетилхолином. Гистамин и ацетилхолин усиливают действие друг друга и влияют на ферментные системы, участвующие в их обмене. Серотонин и гистамин оказывают модулирующее влияние на действие ацетилхолина (Ройтуб Б. А. и др., 1987).

Функция холинергической системы существенно нарушается уже в ранних периодах шока (Кулагин В. К., 1978; Шутеу Ю., 1981). При этом, с одной стороны, возникает повышение синтеза ацетилированного холина, а с другой — снижается активность холинэстеразы. Активность холинэстеразы плазмы и эритроцитов, нейронов задних рогов спинного мозга, а также печени и кишечника угнетается наряду с увеличением содержания в них ацетилхолина. В плазме крови при шоке появляется фактор ингибиции холинэстеразы. Известно, в частности, что РНК способна ацетилировать холинэстеразу (Кулагин Б. В. и др., 1976; Nata Таеко, 1986).

Ацетилхолин синапсов мозга вызывает полную деградацию H_3 -лей-энкефалина (Marchner H. et al., 1986). Патогенное действие ацетилхолина при шоке реализуется за счет участия данного медиатора в разрушении нейропептидов, обладающих противошоковым эффектом. Кроме того, нейропептиды ингибируют активность холинэстеразы нейронов (Жамышев А. С., 1986). В этом проявляется одна из сторон противошокового действия нейропептидов.

Роль ацетилхолина в нарушениях микроциркуляции и кислотно-основного состояния (КОС) при травматическом шоке доказывается результатами применения его гидралаз. Пропионилхолинэстераза, реактиваторы холинэстеразы (ТМБ-4) приводят к нормализации метаболизма ацетилхолина, одновременному увеличению скорости кровотока в микрососудах и восстановлению показателей КОС.

Действие избыточного количества ацетилхолина реализуется с участием как мускарино-, так и никотиночувствительных структур ЦНС, но роль их в патогенезе шока различна. Периферические Н-холинолитики (диколин) не влияют на тяжесть шока, центральные Н-холинолитики (педифин) утяжеляют, а центральные М-холинолитики (амизил, метамизил, №777 и др.) облегчают течение шока (повышают устойчивость к травме и увеличивают продолжительность жизни). В противошоковом действии М-холинолитиков большое значение имеет благоприятное влияние блокады центральных М-холинорецепторов на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом улучшаются также показатели биоэлектрической активности мозга, предупреждаются и уменьшаются нарушения кровообращения, углеводного и электролитного метаболизма, обмена биогенных аминов (Ельский В. Н., 1977; Денисенко П. П., 1980; Закиров У. Б., 1986).

Использование в составе противошоковой терапии антагониста мускариновых рецепторов атропина известно давно. Простагландины (ПГ-Е₂) опосредуют мускариновое ингибирование высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний (Pinchasi et al., 1984). Противошоковое действие этого вида простагландинов связано с предупреждением накопления и эффекта ацетилхолина.

5.5. ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Интенсивный липолиз, который является частным проявлением повышенного катаболизма при шоке, идет с накоплением различных продуктов межучточного метаболизма жиров. Простагландины являются гидроксильрованными продуктами превращения полиненасыщенных жирных кислот. В ответ на нейрогуморальную стимуляцию происходит высвобождение этих кислот из фосфолипидов клеточных мембран, триглицеридов, эстерифицированного холестерина, из которых через ферментную систему простагландин-синтетазы и образуются простагландины.

Различные фракции простагландинов (А, Е, F, I₂), родственные им продукты (тромбоксаны и простаглицлины) и их метаболиты в первые минуты после экстремального воздействия в большом количестве появляются в поврежденных и неповрежденных тканях, в венозной и артериальной крови, лимфе и моче различных животных (крыс, собак, овец, обезьян) и человека. Концентрация этих веществ при различных видах шока прямо связана с тяжестью шока. В экспериментах на животных установлено, что увеличение концентрации простагландинов Е и F при геморрагическом шоке (Fletcher S. et al., 1982), А, Е, F и тромбоксанов при эндотоксиновом шоке (Araki H. et al., 1980, Casey S. et al., 1982), F₂ при ишемическом шоке (Flynn S. et al., 1976), Е₂ и I₁ при механической травме (Henman et al., 1976), простаглицлинов

и тромбоксанов при ожоговом шоке (Brouhard B., 1979; Harms B. et al., 1981). Простагландины F_2 и его метаболиты, а также простацклины и тромбоксаны, накапливаются в организме человека при кардиогенном, септическом и ожоговом шоке (Lonsson C., 1979).

В начальном периоде геморрагического шока увеличивается содержание простагландинов группы Е, а затем и группы F. В такой же последовательности наблюдается усиление поглощения простагландинов легкими. Это свидетельствует о том, что легкие являются модуляторами содержания простагландинов в системном кровотоке. Наибольшей концентрации в крови при геморрагическом шоке достигает простагландин F_2 , меньшей — E_1 и A_1 . Возможно, что повышение уровня простагландинов группы Е и группы F при шоке вызвано усилением их синтеза и уменьшением метаболизма, а также нарушением выделительной функции почек, о чем свидетельствует значительное замедление клиренса метаболитов простагландинов. Не исключено, что при геморрагическом шоке в легких и сердце усиливается синтез и освобождение простагландинов групп Е и F. Возможно, низкая концентрация простагландинов группы А обусловлена стабилизирующим эффектом ацидоза на простагландины группы Е.

Обладая большой биологической активностью, простагландины имеют важное значение в патогенезе шока (Hanukoglu I., 1977; Moschetta C., 1979). Они стимулируют освобождение гипоталамических рилизинг-факторов, усиливают действие тропных гормонов гипофиза на периферические железы внутренней секреции. Простагландины группы Е вызывают торможение активности симпатического отдела нервной системы, имеющей важнейшее значение в развитии шока. Участие простагландинов в трансформации нервных и эндокринных стимулов, регулирующих метаболические процессы на молекулярном уровне, происходит благодаря системе циклических нуклеотидов.

Нарушение равновесия между фракциями простагландинов и их метаболитов, обладающих прямо противоположным действием, может явиться причиной расстройств деятельности органов и систем организма.

Увеличение содержания тромбоксана TXB_2 в ранней фазе эндотоксического шока при параллельном снижении уровня простагландина F_2 более чем в три раза может явиться причиной развития гипертензивного и тромбокоагуляционного синдромов. TXB_2 , образующийся в результате воздействия эндотоксина на эндотелиальные клетки сосудов и тромбоциты, активизирует агрегацию тромбоцитов, является мощным вазоконстриктором, препятствует синтезу простагландина F_2 , ингибирующего агрегацию тромбоцитов и расширяющего кровеносные сосуды (Mochetta C., 1979).

Увеличение содержания простагландинов группы Е и F_2 в крови при эндотоксическом шоке сопровождается развитием острых

респираторных нарушений. Концентрация простагландинов группы Е, и особенно F_2 , коррелирует с повышением давления в легочной артерии.

Простагландины принимают участие в регуляции системной гемодинамики при шоке. Между содержанием простагландинов фракции F имеется отрицательная корреляция с систолическим объемом сердца и АД. Положительная корреляция отмечается между содержанием простагландинов и давлением в легочной артерии. Обнаружена связь между концентрацией простагландинов F_2 и нарушениями кровотока в бассейне чревной артерии.

О значимой роли простагландинов в патогенезе шока свидетельствует тот факт, что введение собакам простагландинов F_2 в дозе 0,25 и 0,50 мг/кг вызывает у них шок. В его генезе принимают участие М-холинорецепторы, так как введение атропина (0,05 мг/кг внутримышечно) одновременно с простагландином при первых признаках шока значительно ослабляет его проявления (Minoia P. et al., 1984). Таким образом, простагландины опосредуют свое влияние не только через симпатический, но и через парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

Вещества, тормозящие синтез простагландинов и нормализующие их содержание в организме, способствуют восстановлению нарушенных функций при шоке. Лизинацетилсалицилат, введенный внутривенно, аспирин (10 мг/кг за 45 мин до шока и 100 мг/кг через 3 ч от его начала), а также индометацин (соответственно 1,5 и 10 мг/кг) ингибируют циклооксигеназу тромбоцитов и подавляют синтез тромбоксанов. При этом полностью предотвращается увеличение содержания простагландина F_2 и снижение уровня АД. Увеличение активности фактора депрессии миокарда (ФДМ) и лизосомального фермента катепсина Д, являющихся манифестационными признаками шока, выражено значительно меньше.

Подавление синтеза и действия тромбоксанов препаратом пинантромбоксаном (РТА) благотворно влияет на течение и исход экспериментального шока. Именно избирательное подавление тромбоксанов, а не всего метаболического цикла арахидоновой кислоты, является методом выбора при лечении шока. Подавление синтеза простагландинов при шоке меклофеноматом натрия сопровождается увеличением перфузионного давления крови в сосудах скелетных мышц. При геморрагическом и эндотоксическом шоке индометацин значительно повышает уровень АД за счет увеличения сопротивления сосудов тонкой кишки, сердца, головного мозга и особенно почек (Гланц Р. М. и др., 1985).

Поскольку патогенетическое значение отдельных фракций простагландинов при шоке различно, то и тактика их терапевтического применения также неодинакова. Целесообразным представляется подавление синтеза одних простагландинов в сочетании с введением других, обладающих противошоковым действием.

Введение экзогенного простагландина E_1 улучшает гемодинамику. Однако при введении их в комплексе с метилпреднизолоном они утрачивают противовоспалительный эффект: показатели системной гемодинамики (ЧСС, АД, ВД, МОК), а также pH и уровень лактата снижаются, хотя устойчивость лизосомальных мембран сохраняется (Slotman G., 1979). Введение простагландина E_2 (простеона) восстанавливает диурез, клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, полностью устраняет острую почечную недостаточность (Гланц Р. М. и др., 1983).

Положительное действие некоторых простагландинов на функцию сердца при шоке проявляется также в стабилизации ими мембран лизосом. Уже на ранних стадиях геморрагического шока снижается уровень свободных жирных кислот и содержание фосфолипидов в клетках (Левин Г.С. и др., 1982). Арахидоновая кислота при геморрагическом шоке, простагландин I_2 при травматическом, простагландины группы E и F при эндотоксическом шоке снижают активность катепсина D и ФДМ в крови животных. В условиях эндотоксического шока действие простагландина E_1 превосходит действие простагландина F_2 . Более того, простагландин E_1 (но не F_2) уменьшает освобождение протеаз из изолированных лизосом печени и поджелудочной железы, которая является основным источником ФДМ. Эффект простагландина I_2 может быть обусловлен его прямым действием на мембраны лизосом или увеличением кровотока во внутренних органах, а также устранением ишемии поджелудочной железы. Простагландин I_2 способствует восстановлению аэробного метаболизма митохондрий миокарда (при эндотоксическом шоке) и способствует увеличению кровотока в печени. Перфузия изолированного гепатоцита простагландином I_2 в постшоковом периоде восстанавливает целостность его мембраны, что при увеличении печеночного кровотока способствует оптимизации окислительного фосфорилирования и восстановлению запасов АТФ в печени (Seelig R. et al., 1981). Положительный эффект простагландина E_1 в условиях геморрагического шока связан с улучшением массопереноса в системе микроциркуляции. Простагландин E_2 обладает сосудорасширяющим действием и обеспечивает поддержание адекватной тканевой перфузии и снижение ацидоза.

Обладая исключительно большой биологической активностью, простагландины включаются в общую цепь гуморальных взаимоотношений при шоке на разных уровнях: молекулярном (через систему циклических нуклеотидов они регулируют метаболизм), субклеточном (через мембраны лизосом воздействуют на активность протеолитических гидролаз), клеточном (влияют на гемостаз и сосудистую проницаемость). Многие биологически активные вещества действуют аналогичным образом. Предполагают, что последовательность их включения при шоке такова: амины — простагландины — кинины (Raekallio I. et al., 1979).

5.6. КИНИНЫ

Важное значение в сложной гуморальной регуляции функций организма имеет калликреин-кининовая система (ККС), включающая в себя различные биохимические компоненты: неактивные предшественники, активаторы, ингибиторы и инактиваторы.

В физиологических условиях и при различных патогенных воздействиях, приводящих к незначительной по силе и длительности активизации этой регуляторной системы, ККС обеспечивает сохранение гомеостаза организма путем мобилизации преимущественно компенсаторно-приспособительных реакций (улучшение микроциркуляции, регионарной и системной гемодинамики; возбуждение нейроэндокринной системы; воспаление, приводящее к локализации патологического процесса и др.). В условиях же патологии, сопровождающейся избыточной по интенсивности и продолжительности активизации ККС, последняя может становиться важным патогенетическим фактором, приводящим к срыву адаптационных механизмов, ответственных за обеспечение гомеостаза организма, и усилению возникающих патологических сдвигов (нарушению кровообращения на всех уровнях, метаболических процессов и т. д.).

Участие ККС в патогенезе различных видов шока не вызывает сомнений, так как именно при шокогенных воздействиях формируется множество факторов, способных изменять активность различных компонентов ККС. Поэтому не случайно кинины именуют не только медиаторами боли, но и медиаторами шока.

Анафилактический шок сопровождается снижением содержания кининогена в крови и повышенной активностью калликреина и кининаз (Суровикина М. С., 1976). При ожоговом шоке содержание свободных кининов в крови существенно увеличивается, а активность киназазы снижается (Аркатов В. А. и др., 1976). Активизация ККС при ожоговом шоке сопровождается снижением в крови не только содержания кининогена, калликреиногена, но и активности киназазы (Пасхина Т. О., 1975). При травматическом и ожоговом шоке повышается уровень кининов и в оттекающей от поврежденных тканей лимфе. При кардиогенном шоке отмечена значительная активация ККС (Лазарева С. А., 1974; Самохвалова М. С., 1979). Резко повышается активность ККС крови у больных с поражением миокарда при закрытой травме грудной клетки (Борисенко А. П. и др., 1978). При геморрагическом шоке наблюдается повышение содержания кининов (на фоне как повышения, так и понижения активности киназазы) и снижение уровня кининогена (Kubne H. et al., 1983). Эндотоксический шок, как и гемолиз эритроцитов при трансфузии крови и экстракорпоральном кровообращении, также сопровождается активацией ККС (Lopas H., 1973; Seidel Z., 1972). Более того, повышение активности ККС может надежно свидетельствовать о развитии шока (Orlick H. et al., 1979).

При травматическом шоке одновременно повышается активность протеолитической системы крови и ККС (Сувальская Л. А. и др., 1980), при этом существенно изменяется уровень кининов, активность кининогеназ и ингибиторов кининогеназ (Loew D., 1970; Haberland G., 1978). Указанные изменения сопровождаются расширением кровеносных сосудов (преимущественно мелких артерий, прекапиллярных сфинктеров), повышением их проницаемости, расстройствами микроциркуляции, отеками, расстройствами системной гемодинамики (артериальная гипотензия наряду с повышением венозного возврата к сердцу и сердечного выброса), сокращением гладких мышц бронхов; избыточной афферентной импульсацией, болью, возбуждением нейроэндокринной системы; расстройствами функций ЦНС (Гомазков В. А. и др., 1983; Zach H., Werle B., 1973).

По мере развития и прогрессирования шока процессы кининообразования нарастают, а кининоразрушения ослабевают. Последнее, очевидно, является одним из важнейших неблагоприятных патогенетических факторов усиления действия кининов. В торпидной фазе шока преобладает патологическая роль стойкой и прогрессирующей стимуляции ККС, сопровождающейся усугублением расстройств гемодинамики на всех уровнях.

В ответ на нетяжелую изолированную и сочетанную внечерепную (ВЧТ) и черепно-мозговую (ЧМТ) травму и тяжелую ВЧТ, сопровождающуюся кровопотерей (до 1 л), активность ККС повышается преимущественно по следующему типу: увеличение активности калликреина, снижение содержания кининогена и прекалликреина, возрастание бензиларгинин-эстеразной (БАЭ, т. е. общей протеиназной) и антитриптической (т. е. антипротеиназной) активности и тенденция к увеличению активности киназазы. Этот тип реакции является компенсаторно-адаптивным, т. к. чрезмерная активность кининогеназ ограничивается действием ингибиторов и инактиваторов кининов. Наибольшая активность ККС наблюдается при шоке и в раннем постшоковом периоде травматической болезни. Выраженность и характер активизации ККС при шоке определяются, главным образом, величиной кровопотери, тяжестью шока и ЧМТ (Супрун Т. Ю., 1985). Так, для шока I–II степени тяжести и кровопотери до 2 л характерна резкая (в 15 раз выше нормы) активизация калликреина при значительно меньшей активизации ингибиторов протеиназ и отсутствии повышения или даже при снижении киназазы крови. Этот тип реакции ККС свидетельствует об ослаблении внутрисистемных механизмов компенсации гиперкининазазы, которое может стать важным патогенетическим фактором посттравматических расстройств.

При кровопотере более 2 л и шоке III степени тяжести избыточно активируется кининообразование (активность калликреина повышается более чем в 20 раз по сравнению с нормой) и угнетается (на 25–50 %) активность ингибиторов протеиназ и инак-

иваторов кининов на фоне неизменной активности протеиназ. Такой тип реакции ККС свидетельствует о поломе внутрисистемных механизмов гиперкининообразования и является неблагоприятным прогностическим признаком.

При тяжелых ЧМТ, особенно заканчивающихся летальным исходом, степень и характер изменения активности ККС иные, нежели при тяжелых ВЧП и нетяжелых ЧМТ, не заканчивающихся летальным исходом. При этом незначительное повышение или ослабление активности кининообразующего звена ККС и снижение активности ингибиторов и инактиваторов этой системы свидетельствуют о тяжелых повреждениях головного мозга, нарушениях центральной регуляции жизненных функций, неблагоприятном прогнозе. К концу 1-х суток после ЧМТ у жизнеспособных пострадавших активность ККС быстро повышается, но достигает нормальных значений лишь через 2 недели после травмы.

Ослабление избыточной активизации ККС (главным образом процессов кининообразования) при шоке и других видах патологии путем использования различных ингибиторов и инактиваторов кининов, в том числе глюкокортикоидов и антипротеиназ, как показано различными исследователями, дает отчетливый лечебный эффект (Ромаданов А. П. и др., 1972; Веремеенко К. Н., 1977; Бурд Г. С. и др., 1980; Lefer A. et al., 1975; Haberland G., 1976). Это подтверждает ранее высказанное положение о том, что гиперкининогенез играет важную роль в развитии, течении и исходе шока.

Таким образом, стереотипной (обязательной) реакцией организма на различные травмы (особенно шокогенные) является быстрая и значительная активизация ККС. Как при шоке, так и в последующие периоды травматической болезни создаются объективные условия активации ККС: альтерация тканей, интоксикация, инфицирование, кровопотеря, активация САС, ишемия, гипоксия, воспаление, недоокисленные метаболиты, ацидоз, активизация протеиназ, лизосомальных ферментов и др.

Тип реакции ККС (степень, длительность и характер изменений различных показателей процессов кининообразования и кининоразрушения) зависит от различных факторов, но прежде всего от тяжести травмы (особенно ЧМТ) и величины кровопотери. Согласно выраженное усиление процессов кининообразования и процессов ингибции и инактивации кининов при шоке с последующим ослаблением повышенной активности ККС и ее нормализации следует рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию организма. С увеличением объема и тяжести повреждения, а также с формированием гнойно-инфекционных осложнений возрастает активизация ККС, которая характеризуется значительно более сильной и длительной активизацией кининообразования при отчетливо меньшей активизации ингибиторов протеиназ и неизменной (нормальной) или сниженной активности инактиваторов кининов. То есть этот тип реакции ККС характеризуется ослаблением внутрисистемных механизмов ком-

пенсации гиперкининогенеза в результате их перенапряжения. Можно полагать, что такой тип реакции ККС является важным патогенетическим фактором возникновения различных (прежде всего гемодинамических) расстройств.

При тяжелом необратимом шоке активизация кининообразования становится еще большей, в то время как активность ингибиторов протеиназ и инактиваторов кининов угнетается. Ранний тип реакции ККС, характеризующийся поломом внутрисистемных механизмов гиперкининогенеза, является патологическим и служит надежным прогностическим признаком неблагоприятного исхода шока.

Тип реакции ККС, проявляющейся в виде активизации процессов кининообразования на фоне отсутствия повышения активности ингибиторов протеиназ и угнетения инактиваторов кининов, характерен для тяжелых ЧМТ. Он является патологическим, отражает полом центральных механизмов регуляции гомеостатических функций и служит неблагоприятным прогностическим признаком.

5.7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологически активные вещества, являющиеся компонентами гуморальной регуляции метаболизма и различных функций организма, под действием экстремальных факторов внешней среды образуются в избытке. В этом случае они выполняют двоякую роль в зависимости от их концентрации и чувствительности к ним специфического рецепторного аппарата клеток организма, находящегося в состоянии шока, а также от фазы его развития. При незначительном увеличении их концентрации в начальном периоде шока имеет место активация нейроэндокринной системы, усиление функции кровообращения, дыхания и других систем. При этом активизируются метаболические процессы и организм переходит на аварийный уровень функционирования, направленный на обеспечение его жизнеспособности в экстремальной ситуации. Однако возрастающий уровень БАВ и появление токсических продуктов их распада приводят к возникновению патологических эффектов воздействия БАВ на метаболизм и функции жизненно важных органов и систем. Это приводит в итоге к резкому утяжелению шока и его необратимости. Выяснение природы и роли БАВ позволяет осуществлять рациональную коррекцию их образования и распада, избыточного действия путем патогенетически обоснованного применения в комплексе противошоковой терапии антигистаминных и антисеротониновых препаратов, альфа-адренолитиков, центральных и периферических м-холинолитиков, ингибиторов протеолиза простагландинов и других средств.

Аркатов В. А., Пекарский Д. Е., Суровкина М. С. и др. Свободные кинины и кининазы крови в патологии ожоговой болезни. — Кинины и кининовая система крови. — М., 1976. — С. 85–86.

Борисенко А. П., Ивлева В. И., Писаренко Е. А. Изменения кининовой системы крови центральной гемодинамики у больных с поражением миокарда при закрытой травме грудной клетки. — Соврем. Вопросы диагностики и лечения в кардиологии. — М., 1978. — С. 60–65.

Бурд Г. С., Чиркова Л. Д., Шемякина Л. А. Калликреин — кининовая система крови больных с ишемическим инсультом // Журн. невропатол. и психиатрии. — 1980. — Т. 80. — № 12. — С. 1804–1809.

Вепринцева А. И., Гинзбург-Гусакова Ф. Л. Об участии гистамина в рефлекторной регуляции легочного объема // Патол. физиол. — 1970. — №1. — С. 71–72.

Веремеенко К. Н. Кининовая система. — Киев: Наукова думка, 1977. — 183 с.

Виницкий Л. И., Истомин Н. И., Чиркова Л. Д. и др. Мышечный тканевый кровоток и некоторые механизмы его регуляции при экспериментальном травматическом шоке // Мат-лы 2 Всесоюз. съезда анестезиол. и реаниматол. — Ташкент. — 1977. — С. 207–210.

Гланц Р. М., Кочаровский Б. В., Турчин В. Л. и др. Экспериментальная терапия острой почечной недостаточности отечественным простагландином E_0 -простеином // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1983. — № 5. — С. 28–29.

Гланц Р. М., Оборин А. Н. Роль простагландинов в патогенезе и лечении шока // Клиническая хирургия. — 1985. — № 1. — С. 56–59.

Гомазков С. А., Комиссарова Н. В. Типы реагирования калликреин-кининовой системы крови при различных функциональных и патологических изменениях в организме // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1982. — № 1. — С. 70–76.

Гомазков С. А., Меццераков Г. Н. Показатели «системы фактора Хагемана» в артериальной и венозной крови больных с тяжелой скелетной травмой // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1983. — № 1. — С. 45–49.

Денисенко Л. П. Роль холиноэргических систем в регуляторных процессах. — М.: Медицина, 1980. — 295 с.

Ельский В. Н. Проницаемость гемато-энцефалического барьера при экспериментальном шоке (по данным опытов с R^{32} и B^{82}): Автореф. дисс. канд. мед. наук — Донецк, 1965. — 23 с.

Ельский В. Н. Функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и обмен биогенных аминов при шоке от длительного раздавливания мягких тканей: Автореф. дисс. докт. мед. наук — М.: 1977. — 32 с.

Закиров У. Б., Шаисламов Б. Ш., Тешабаев Д. Я. Влияние амизила на активность карбогидраз у летальных и подвергнутых стрессорному воздействию животных // Фармакология и токсикология. — 1986. — Т. 49. — № 4. — С. 28–31.

Кассиль Т. Н. Наука о боли. — М.: Наука. — 1968. — 374 с.

Камышева А. С. Влияние пептида дельтас на активность холинэстераз, обогащенных фракций нейронов, нейроглии некоторых образований двигательной системы мозга // Нерв. система / ЛГУ — 1986. — № 25. — С. 37–48.

Кузин М. И., Меньшиков В. В., Дудник В. С. и др. Хиининовая система и ее участие в патогенезе некоторых хирургических заболеваний // Хирургия. — 1974. — № 2. — С. 116–120.

Кузнецов Б. А. Методы определения компонентов кининовой системы: Обзор литературы // Лаб.-ор. дело. — 1981. — № 3. — С. 15–18.

Кулагин Б. В., Кулагин В. К. К вопросу о механизме угнетения активности холинэстеразы при геморрагическом шоке и способах ее нормализации // Тр. Казан. ин-та травматол. и ортопедии. — 1976. — Т. 21. — С. 21–28.

Кулагин В. К. Патологическая физиология травмы и шока. — Л.: Медицина, 1976. — 245 с.

Курский М. Д., Бакшеев И. С. Биохимические основы механизма действия серотонина. — Киев: Наукова Думка, 1974. — 293 с.

Лазарева С. А. Состояние калликреин-кининовой системы у больных крупноочаговым инфарктом миокарда и кардиогенным шоком: Автореф. дисс. канд. — Харьков, 1974. — 16 с.

Лабори Г. Нейрофизиология (метаболические и фармакологические аспекты). — Медицина, 1967. — 166 с.

Левин Г. С., Каменецкая Ц. Л. Метаболизм липидов при кровопотере и шоке. — Ташкент.: Медицина, 1982. — 168 с.

Немченко Н. С., Насонкин О. С., Дерябин И. И. и др. Метаболизм. — Травматическая болезнь. — Л.: Медицина, — 1987. — С. 80-83.

Низуляну В. Н., Ельский В. Н., Криворучко Б. И. и др. Синдром длительного раздавливания. — Кишинев: Штиинца, 1984. — 224 с.

Пасхина Т. С. Компенсаторные и патогенетические функции калликреин-кининовой системы в норме и при некоторых заболеваниях // Вестн. АМН СССР. — 1982. — № 9. — С. 50-56.

Пасхина Т. С., Долгина М. И., Нартикова В. Ф. и др. Влияние поливалентного ингибитора протеиназ из легких быка на состояние кининовой системы при ожоговом шоке и ожоговой токсемии // Вопр. мед. химии. — 1976. — Т. 22. — № 5. — С. 17-19.

Ромаданов В. П., Веремеенко К. Н., Мельниченко В. А. Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов в крови и ликворе у больных с черепно-мозговой травмой // Вопр. нейрохирургии. — 1972. — № 6. — С. 16-21.

Самофалова М. С. Показатели активности кининовой системы и некоторых вазоактивных веществ в крови при кардиогенном шоке // Сб. научн. тр. Ростов-на-Дону мед. ин-та. — 1979. — Т. 98. — Вып. 6 — С. 72-73.

Сувальская Л. А., Цибин Ю. Н., Гальцева Н. В. и др. Состояние калликреин-кининовой системы и свертывающей системы крови при травматическом шоке // Клини. мед. — 1980. — Т. 58. — № 7. — С. 97-101.

Супрун Т. Ю. Состояние калликреин-кининовой системы крови в динамике травматической болезни: Автореф. канд. дисс. — Л., 1985. — 23 с.

Суровкина М. С. Кининовая система плазмы крови при патологических процессах. — Кинины и кининовая система крови. — М., 1976. — С. 21-33.

Цибин Ю. Н. Гуморально-гормональные факторы в патогенезе травматического шока // Травматический шок / ЛИСП. — 1974. — С. 21-26.

Чернух А. М., Александрова П. Н., Алексеева С. В. Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1975. — 455 с.

Чернух А. М., Гомазков С. А. О регуляторной и патогенетической роли калликреиновой системы в организме // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1976. — № 1. — С. 5-16.

Шутеу Ю., Бендиль Т., Кафринэ А. и др. Шок. Терминология и классификация. Шоковая клетка. Патопфизиология и лечение. — Бухарест: Военное изд-во, 1981. — 515 с.

Ali A., leung K. B. P., Pearce F. L., Hayes N. A. et al. Comparison of histamine-releasing action of substance F on mast cells and basophils from different species and tissues // Int: Arch. Allergy and Appl. immunol. — 1986. — Vol. 79. — N 4. — P. 413-418.

Amudsen E. Plasmakinines mulige roller ved sjokkilstander // T. Norske laegeform. — 1966. — Vol. 86. — P. 633-634.

Araki H., Lefer A. M., Smith J. B. et al. Beneficial actions of a new thromboane analog in traumatic shock // Adv. Prostaglandin Conf. — 1980. — Vol. 9. — N 7. — P. 833-838.

Artru F., Gagnieu M. C., Jourdan C. et al. Exploration du metabolisme de la serotonine et de la dopamine cerebrales au cours des comas traumatiques prolonges: interet pronostique // Agresologie. — 1986. — Vol. 27. — N 11. — P. 923-925.

Brouhard Ben H., Carvajal H. F. Effect of inhibiting prostaglandin synthesis on edema formation and albumin leakage during thermal trauma in the rat // Prostaglandins. — 1979. — Vol. 17. — N 6. — P. 939-946.

Casey L. C., Urist M., Fletcher J. R. et al. Site of prostaglandin production during endotoxin shock in the baboon // In: Prostaglandins: 5-th Int. Conf. Florence. — 1982. — P. 243-245.

Flynn John T., Bridenbaugh G. Alan, Lefer Alan M. Release of prostaglandin F₂ during splanchnin artery occlusion shock // Aher. J. Physiol. — 1976. — Vol. 230. — N 3. — P. 684-690.

Francois G., Blanc M., Blache J. L. et al. Interet du dosage de la 3 methylhistidine (3 mehis) urinaire dans l'evaluation du catabolisme musculaire post-operatoire // Ann. anesthesiol. franc. — 1981. — Vol. 22. — № 4. — P. 339-345.

Fletcher J. R., Short B. L., Casey L. C. et al. Thromboxane inhibition In sepsis fasis to improve aurvival // Prostaglandins; J. Int. Conf. Florence, 1982. — P. 242.

Haberland G. L. Protein senhemung in der intensiv-Therapie. — Intensivmedizin // 1976. — Bd. 13. — S. 420-430.

Haberland G. L. The role of kininogenases, kinin formation and kininogenase inhibition in post traumatic shock and related condition. // Klin. woch. — Schr. — 1987. — Vol. 56. — № 7. — P. 325-331.

Hanukoglu J. Prostaglandins as first mediators of stress // Lancet. — 1977. — Vol. 1. — P. 193.

Harms Bruce A., Bodai Balazs I. et al. Prostaglandin release and altered lmicro-vascular integrity after burn injury // J. Surg. Res. — 1981. — Vol. 31. — № 4. — P. 274-280.

Hata Taeko, Kita Tomitaro, Higashiguchi Takashi et al. Total acetylcholine content, and activities of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase in brain and duodenum of SART-stressed (repeated cold-stressed) rat // Jap. J. Pharmacol. — 1986. — Vol. 41. — № 4. — P. 475-485.

Henman M. C., Leach G. D., Naylor I. L. Production of prostalanlnblike materials by rat tail skin in response to injury // Brit. J. Pharm. — 1979. — Vol. 66. — N 3. — P. 448.

Jonsson C. E., Granstrom E., Hamberg M. Prostaglandins and tromboxanes in burn injury in man // Scand. J. Plast. and Reconstr. Surg. — 1979. — Vol. 13. — N 1. — P. 45-47.

Kuhne H., Lehmann B., Taucher D.W., Scheuch D. W. Zur Charakmentellen humorrhagischen Schock elurch Bestimmung von Kallikrein, Kallikreinogen, unsperifische proteasen und Inhibitor Kapazitut im Blutplasma // Zeitschr. Med. Lab. Diagn. — 1983. — Vol. 24. — № 3. — P. 123-128.

Lefer A. M., Glenn T. M. Corticosteroids and the Lysosomal Protease — Myocardial Depresant Factor System in Shock. — Steroids and Shock (Ed. T. M. Glenn) Munchen, Berlin, Wien. — 1975. — P. 233-252.

Loew D. Importance of kinin system in traumatic shock // Med. Welt. — 1970. — Vol. 19. — P. 883-891.

Lopas H., Birndorf N., Bell C. Immune hemolytic transfusion reactions in monkey: activation of the kallikrein-kinin system // Amer. J. Physiol. — 1973. — Vol. 225. — N 2. — P. 372-379.

Mc Conn R., Haberland G. L., Frolich J. L. The kallikrein kinin system in circulatory and metabolic homeostasis // World. J. Surg. — 1981. — Vol. 5. — N 4. — P. 639-651.

Mc Cormick. J. T. Senior J. Plasma kinin and kininogen levels in the female rat during the oestrous cycle, pregnancy, parturition and tho puerperium // Brit. J. Pharm. — 1974. — Vol. 50. — N 2. — P. 237-241.

Murchner H., Haraldsson S., Lundberg S. Organophosphorus anticholinesterases do not mediate analgesia through inhibition of enkephalin degradation // Life Sci. — 1986. — Vol. 38. — N 14. — P. 1317-1321.

Minoua P., Petazzi F., Lacalandra G. M. Riduzione mediante atropina della sintomatologie da shock indotta dalla PGF₂ nel cane // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. — 1984. — Vol. 60. — N 5. — P. 907-912.

Montemartini C., De Filippi R. Angoli A., Gianhatta Sio M. Modificazioni del tempo di sircolo epatosplancnico durate l «azione dell» istamina e del nitrato d'amile // Boll. Soc. Ital. cardiol., 1969. — 14. — P. 539-545.

Moschetta C. Prostaglandine e shock // Minerva anestesiol. — 1979. — Vol. 45. — № 7-8. — P. 601-604.

Nagy A., Nagy S., Adamicsa A., Tarnoky K., Musci K. Plazma histamin azint valfozasok haemorrhagias shockban // Kiserl. orvestud. — 1987. — Vol. 39. — № 1. — P. 31-37.

Orlick H., Kuhne H., Straude K. H. Vergleich des Verhalten von Indikatorenzymen und Kallikrein im Serum von Patienten mitreversblen und irreversiblen Schocksyndrom // Zts chr. Med. Lab. Diagn. — 1977. — Vol. 18. — N 6. — P. 340-350.

Pinchasi I., Burstein M., Michaelson D. M. Prostaglandins mediate the muscarinic inhibition of acetylcholine release from Torpedo nerve terminals. — Mol. Basis Nerve Activ. proc. int. Symp. Mem. David Nachmansohn (1899-1983, Berlin (West). Oct. 11-13. — 1984. — Berlin, New York. — 1985. — P. 55-76.

Raekallio J., Nieminen L. On the enzymatic response to injury and its mediators // Med. Biol. — 1979. — Vol. 57. — N 4. — P. 211-219.

Roger Yurt W., Pruitt Basil A. Base-line and postthermal injury plasma histamine in rats // J. Appl. Physiol. — 1986. — Vol. 60. — N 5. — P. 1782-1788.

Seelig R. F., Kerr J. C., Hobson R. W., Machiedo G. W. Prostacyclin (Epoprostenol): Its Effect on Canine Splanchnic Blood Flow During Hemorrhagic Shock // Arch. Surg. — 1981. — Vol. 116. — P. 428-430.

Seidel G. Liberation of kinins during extracorporeal circulation. Experientia. — 1972. — Vol. 28. — N 10. — P. 1193-1194.

Singh S., Singh P. M., Prasad G. C., Udupa K. N. Response and action of 5-hydroxytryptamine in experimental head injury // Indian J. Exp. Biol. — 1986. — Vol. 24. — N 8. — P. 505-507.

Slotman Gus J., Machiedo George W., Tesoriero Rosanne, Rush Benjamin F. Effect of prostaglandin E₁ and steroid combination in the treatment of hemorrhagic shock // Adv. Shock res. Pap. 1st Annu. Conf. Shock, Airlie, Va, 1978. — Vol. 1. — New York. — 1979. — P. 71-81.

Stoner J., Manganiello V. C., Vaughan M. Effects of bradykinin and Indomethacin on cyclic AMP₁ and cyclic AMP in lung slices. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1973. — Vol. 70. — N 12. — P. 3830-3833.

Zach H. P., Werle E. Über den kininogengehalt von Serum und Plasma nach gewebsschädigung bei Ratten — Naunyn — Schmiedebergs. // Arch. Pharma. — 1973. — Vol. 276. — N 2. — P. 167-180.

Zapolska-Downar B. Cytochemical studies of liver parenchyma in experimental histamine shock // Folia morphol. — 1986. — Vol. 34. — N 2. — P. 144-152.

Zawilska J., Novak Jerzy Z. Effect of electroconvulsive shock (ECS) treatment on the histaminergic system in rat brain: biochemical and behavioral studies // Agents and Actions. — 1986. — Vol. 18. — N 1-2. — P. 222-225.

ФУНКЦИЯ ДЫХАНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ШОКОГЕННОЙ ТРАВМОЙ

6.1. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ

Расстройства газообмена у пострадавших с шокогенной травмой носят комбинированный характер и могут быть обусловлены нарушением любого из компонентов функции внешнего дыхания (вентиляции, диффузии газов, перфузии легких кровью), их комбинацией или преобладанием одного из них (рис. 6.1). На выраженность дыхательных расстройств при механической травме существенное влияние оказывают сочетанность повреждений, их область и тяжесть (Кустов Н. А., 1977, Рябов Г. А., 1994).

Так, при тяжелой черепно-мозговой травме в сочетании с мало шокогенными повреждениями других локализаций нарушения газообмена развиваются по типу так называемых «центральных» расстройств дыхания, которые приводят к изменению частоты, ритма, временного соотношения длительности вдоха и выдоха, а в некоторых случаях и к острому отеку легких (Кулагин В. К., 1978; Luisada A.A., 1967).

Повреждения собственно аппарата внешнего дыхания (травма гортани, трахеи, нарушения каркасности грудной клетки и целостности легочной ткани, разрывы диафрагмы, смещение средостения, вызванное наличием крови и воздуха в плевральных полостях) приводят к нарушениям биомеханики акта дыхания и, в конечном счете, к гипоксической гипоксии, которая в совокупности с циркуляторными расстройствами определяет тяжесть течения травматической болезни в ее остром и раннем периодах (Вагнер Е. А. с соавт., 1980; Шапот Ю. Б., 1986).

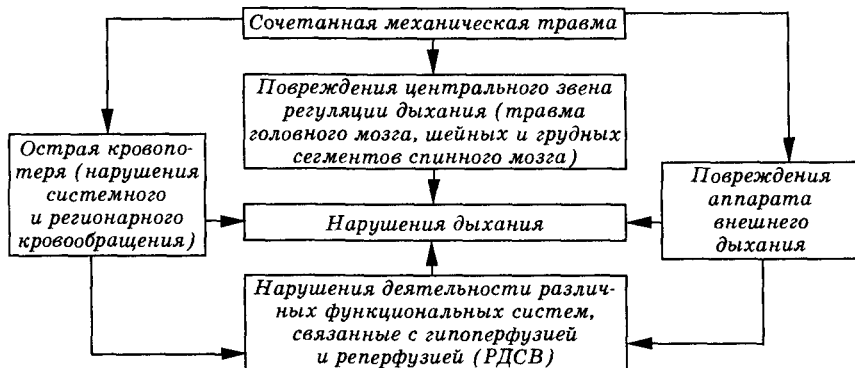


Рис. 6.1. Основные причины нарушений дыхания при механической травме

Наконец, значительные повреждения мягких тканей, внутренних органов, главным образом паренхиматозных, тяжелые переломы костей таза, длинных трубчатых костей, приводят к выраженной эндогенной интоксикации, циркуляторным и гемокоагуляционным расстройствам, нарушениям функции почек. Эти факторы провоцируют развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых и, в конечном счете, обуславливают выраженность дыхательных расстройств и характер посттравматических осложнений (Рябов Г. Н, 1979; Evans T. W., 1989).

Другим важным фактором, определяющим тяжесть дыхательных расстройств у пострадавших с шокогенной травмой, является острая кровопотеря, которая приводит к нарушениям газообмена: уменьшению кислородной емкости крови, перфузионным расстройствам, образованию агрегатов в микрососудах легких, ухудшению ресинтеза сурфактанта. Таким образом, возникает ситуация, которая ведет к развитию дыхательной недостаточности, требующей интенсивной респираторной терапии (Золотокрылина Е. С. с соавт., 1987; Малышев В. Д., 1989).

6.1.1. НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА

Не вызывает сомнений то обстоятельство, что головной и спинной мозг являются теми структурами, повреждение которых существенным образом отражается на управлении функциональными системами жизнеобеспечения организма и отдельными их звеньями (рис. 6.2). Вполне понятно, что непосредственное повреждение «центра дыхания» или других жизненно важных центров регуляции функций (кровообращения, терморегуляции и т. д.),

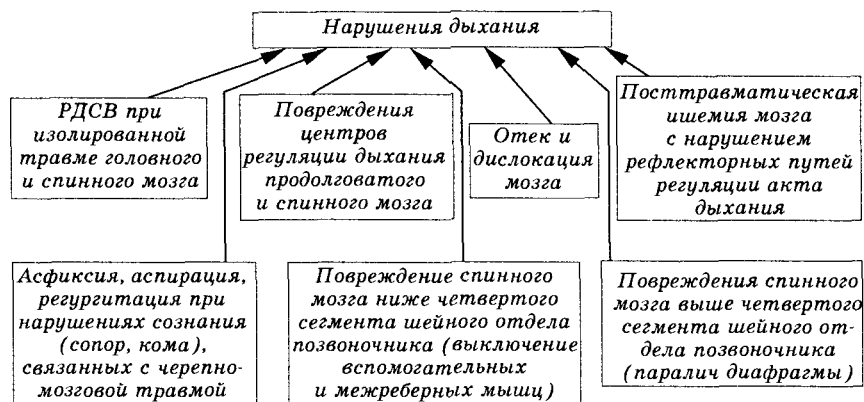


Рис. 6.2. Причины нарушений дыхания при изолированной и сочетанной травме головного и спинного мозга

а также элементов нервной системы, которые являются составными частями соответствующих рефлекторных путей, влияет на все компоненты так называемого нейрореспираторного драйва (Зильбер А. П., 1991).

Непосредственное же повреждение «центра жизни» — дыхательного центра, состоящего из скопления нейронов, локализованных в продолговатом мозге и экстрабульбарных зонах (область четверохолмия, зрительного бугра, варолиевого моста, коры больших полушарий), приводит к прекращению дыхательных движений и к смерти. Функционально связанные, но анатомически разобщенные, эти структуры «отвечают» за глубину и продолжительность фаз дыхания, ритмическое чередование вдоха и выдоха, управление дыханием при различных видах деятельности организма (Гейманс К., 1940; Маршак М. Е., 1961).

Агональное состояние, которое возникает вследствие повреждения стволовых структур мозга, приводит к нарушению нормальных реципрокных отношений между инспираторным и экспираторным дыхательными центрами, а значит, и к дискоординации сокращений дыхательных мышц, неэффективной легочной вентиляции и возрастающей работе дыхания (Неговский В. А., 1979). Очевидно, быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность требует немедленной коррекции с использованием методов вспомогательной и контролируемой вентиляции легких.

Типы нарушений дыхания во многом зависят от локализации повреждений головного мозга. Так, травма передних отделов мозга может сопровождаться дискоординированными дыхательными движениями, клинически проявляющимися дыханием типа Чейна—Стокса. Если в зону повреждения, ишемии или отека попадают средний мозг и центр регуляции вегетативных функций — гипоталамус, велика вероятность развития центрального отека легких.

При нарушениях функций варолиевого моста и мозжечка, обусловленных травмой, может наступить потеря автоматического и/или произвольного дыхания. Возникают различные типы нарушений дыхания, которые клинически проявляются в виде глубоких вдохов, чередующихся с длинными паузами. Объем дыхания прогрессивно уменьшается — угасающее дыхание, а также дыхание типа Биота.

Из-за непосредственной близости друг к другу центр регуляции дыхания и сосудодвигательный центр могут одновременно оказаться в зоне повреждения (нарушения кровообращения или отек), что способствует более или менее выраженным расстройствам не только вентиляции, но и гемоперфузии, что, в конечном счете, приводит к их несоответствию и смешанной форме гипоксии.

Известно, что координированная, ритмическая деятельность дыхательных мышц обеспечивается «дыхательным центром» посредством импульсов, посылаемых мотонейронам спинного мозга, иннервирующим дыхательную мускулатуру. Непосредственное

отношение к акту дыхания имеют диафрагма и межреберные мышцы. Сокращаясь и расслабляясь, диафрагмальная мышца обеспечивает акт дыхания на 60 % и по этой причине при изолированных и сочетанных повреждениях позвоночника и спинного мозга на уровне III–IV шейных сегментов возникает паралич дыхания. Самостоятельная же неадекватная вентиляция может сохраняться неопределенное время за счет работы вспомогательных дыхательных мышц ноздрей, гортани, которые иннервируются непосредственно нейронами продолговатого мозга. Вполне понятно, что подобная клиническая ситуация считается критической и такие пострадавшие нуждаются в переводе на контролируемую, аппаратную вентиляцию по реанимационным показаниям.

Мотонейроны, аксоны которых иннервируют межреберные мышцы, располагаются в передних рогах грудного отдела спинного мозга, и поэтому при повреждениях этого отдела позвоночника достаточно высока вероятность развития расстройств дыхания. Однако нарушения вентиляции, как правило, не носят фатального характера, так как сохраняется возможность изменения объема грудной полости за счет диафрагмы и не теряется связь с дыхательным центром продолговатого мозга. Пострадавшие с шоком, получившие такого рода повреждения, нуждаются в мониторинговом контроле и в той или иной степени дыхательной поддержки.

Изолированная и сочетанная травма головного и спинного мозга усугубляет тяжесть течения шока, вызывая расстройства вентиляции и перфузии легких, связанные не только с синдромом среднего и продолговатого мозга, но и с повреждением шейных и грудных сегментов, а также с нарушением рефлекторной регуляции акта дыхания. К управлению дыханием имеют отношение множество рефлексов, которые подразделяются на основные (постоянные) и добавочные (случайные). К первой группе относятся торакальные, легочные, диафрагмальные, сердечно-аортальные, синокаротидные. Ко второй — носовые, глоточные, гортанные, трахеальные, вестибулярные, симпатические, болевые, термические, мышечные. Таким образом, при травме головного и спинного мозга нарушается нормальная рефлекторная деятельность, что в определенной мере сказывается на характере реакции дыхательного центра на повреждение (Черниговский В. Н. с соавт., 1960; Маршак М. Е., 1961; Шушков Г. Д., 1970).

Во многих случаях оперативное пособие, выполненное в связи с компрессией головного и спинного мозга, является первым этапом лечения расстройств дыхания при сочетанной черепно-мозговой и спинальной травмах (Артемьев Б. В., 1986).

Кроме нарушений регуляции акта дыхания, характерных для тяжелой травмы головного и спинного мозга, частой причиной расстройств газообмена являются механическая асфиксия, аспирация крови, содержимого желудка, регургитация. Нарушения проходимости верхних дыхательных путей, как и другие ослож-

нения, чаще обусловлены утратой сознания при черепно-мозговой травме, а также являются результатом дискоординации деятельности структур головного мозга, отвечающих за различные жизненно важные функции. Западение языка, аспирация и регургитация приводят к остро возникающим расстройствам вентиляции и при несвоевременном оказании помощи или отсутствии этой возможности нередко являются причиной летальных исходов или тяжелых легочных осложнений уже в раннем периоде травматической болезни. Именно по этой причине адекватное восстановление проходимости верхних дыхательных путей, мероприятия по профилактике затекания крови, ликвора (при переломах основания черепа) и желудочного содержимого в трахеобронхиальное дерево являются теми мерами, которые могут предупредить развитие механической асфиксии, легочных осложнений и, в конечном счете, повлиять на исход черепно-мозговой травмы.

6.1.2. НАРУШЕНИЯ ГАЗООБМЕННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ АППАРАТА ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

При механической травме нередко повреждаются несколько анатомических областей тела, относящихся к так называемому аппарату внешнего дыхания. Часто встречаются комбинации травм лицевого черепа (верхние отделы дыхательных путей) и груди с переломами ребер и ушибами легких (рис. 6.3).

Изолированные повреждения ротоглотки, гортани, трахеи и главных бронхов встречаются значительно реже. По данным Санкт-Петербургского бюро судебно-медицинской экспертизы, они составляют около половины процента от всех травм, в том числе обусловленных огнестрельными и ножевыми ранениями. Основной причиной нарушений дыхания при этом виде повреждений является механическая асфиксия, которая приводит к остро возникающей непроходимости верхних дыхательных путей. Послед-

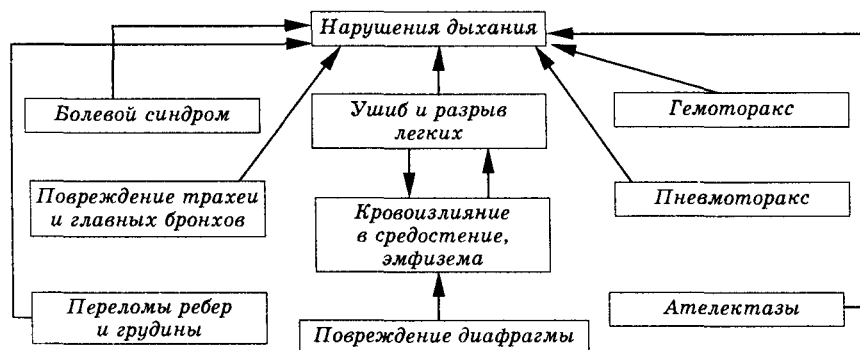


Рис. 6.3. Причины нарушений дыхания при повреждениях груди

няя может быть обусловлена либо рефлекторным спазмом мышц гортани и закрытием голосовой щели, либо ее obturацией инородным телом (сгустки крови, экстрагированные зубы, рвотные массы, фрагменты поврежденных тканей и т. д.), а также сдавлением и смещением ее извне (инородное тело, гематома). Несмотря на то что этот вид повреждений встречается нечасто, осложнения, которые могут возникнуть при неадекватном оказании помощи, главным образом на догоспитальном этапе, могут носить фатальный характер.

Повреждения трахеи в шейном и/или грудном отделах или главных бронхов — крайне редкий вид травм. Возникающие при этом нарушения дыхания связаны, главным образом, с полной или частичной окклюзией верхних дыхательных путей. Пострадавшие, получившие подобного рода повреждения, нуждаются в экстренном реанимационном и хирургическом пособии из-за остро возникающих тяжелых нарушений вентиляции и перфузии. Резкое повышение давления в дыхательных путях в момент удара при механической травме на фоне сомкнутых голосовых связок нередко приводит к разрыву трахеи и бронхов, нарушениям проходимости дыхательных путей, эмфиземе средостения, пневмотораксу (часто напряженному).

Меры лечебного воздействия при упомянутых повреждениях сводятся к предупреждению асфиксии, дренированию плевральной полости и оперативному восстановлению структурной целостности трахеи и бронхов.

Необходимость адекватной вентиляции наиболее остро возникает при полном пересечении или разрыве трахеи со смещением ее дистального участка в средостение. Жизнеопасные расстройства вентиляции в этой ситуации устраняются лишь путем интубации дистального конца трахеи через рану (Багиров М. М. с соавт., 1998; Перельман М. И. с соавт., 1998).

Выраженные нарушения дыхания, связанные с травмой, возникают при так называемой «разбитой грудной клетке». Множественные, двойные переломы ребер по нескольким линиям с образованием большого мобильного «окна» делают невозможным обеспечение адекватного газообмена без применения аппаратных способов оксигенации и различных хирургических приемов, обеспечивающих восстановление каркасности грудной клетки. Подобная травма вызывает грубые нарушения механики дыхания и вентиляционно-перфузионных отношений в легких, проявляющиеся существенным увеличением дыхательного мертвого пространства и внутрилегочного шунта (Кузьмичев А. П. с соавт., 1978; Kirsh M. M., 1977).

Частой причиной нарушений дыхания у пострадавших с механической травмой являются различные варианты ателектазов (апноэ, коллапс легких), которые можно классифицировать по этиопатогенетическим признакам. Контрактивные ателектазы имеют ряд специфических морфологических признаков: утолще-

ние мышечных пучков мелких бронхов, бронхиол и сближение замыкательных пластинок у последних (Сапожникова М. А., 1980, 1988).

Разновидность ателектазов, которые нередко возникают у пострадавших с сочетанной травмой груди, сопровождающейся травматическим шоком, может быть обусловлена нарушением синтеза сурфактантного слоя альвеол, который препятствует их сморщиванию, поддерживает последние в расправленном состоянии и обеспечивает защитную функцию как от внешних, так и от внутренних повреждающих факторов. Этот вид ателектазов является одним из ведущих патогенетических звеньев в развитии респираторного дистресс-синдрома, в том числе при механической шокогенной травме (Есипова И. К. с соавт., 1982; Moss G. S. et al., 1975).

Гиповентиляционные и обтурационные ателектазы часто встречаются в практике интенсивной терапии сочетанной травмы груди. Причины их возникновения очевидны — это, прежде всего, болевой синдром, возникающий при переломах ребер, грудины и ранениях, сопровождающихся нарушением целостности плевры, а также повреждением ткани легкого разной степени выраженности и распространенности (Вагнер Е. А., 1981; Новиков А. С., 1991).

Обтурационные ателектазы чаще всего являются следствием затекания в дыхательные пути желудочного содержимого, крови, ликвора, мокроты, фрагментов поврежденных тканей. Особенно остро вопросы их профилактики возникают при оказании помощи пострадавшим с торакальной травмой, имеющим исходную бронхолегочную патологию. В этом случае адекватная санация трахеобронхиального дерева становится практически реанимационной мерой.

Для закрытой тяжелой травмы груди, сопровождающейся нарушением целостности реберного каркаса и расстройствами дыхания, характерны ателектазы, которые встречаются в 50–60 % и являются следствием компрессии поврежденной (или неповрежденной) ткани легких извне — воздухом (при напряженном пневмотораксе), кровью, экссудатом. Развивающаяся альвеолярная гипоксия потенцирует спазм сосудов системы легочной артерии, что приводит к ограничению доставки энергетических и пластических субстратов к эндотелию и его повреждению. Последнее запускает каскад патологических реакций, изменяющих проницаемость альвеоло-капиллярной мембраны и способствующих возникновению отека легких (Симбирцев С. А. и Беляков Н. А., 1986).

Смещение органов средостения при травме груди часто бывает отделено пневмотораксом, который может быть закрытым, открытым, напряженным (клапанным), а также внутренним либо наружным. Механизм развития этого патологического процесса схематично можно представить следующим образом: воздух, находящийся под атмосферным давлением, при нарушении герме-

тичности грудной клетки вследствие травмы смещает органы средостения в «здоровую сторону», где давление ниже, что приводит к сдавлению и изменению местоположения сердца, крупных сосудов и бронхов в плевральной полости. Подобные изменения биомеханики дыхания приводят к выраженным расстройствам вентиляции и перфузии не только в травмированном, но и здоровом легком. Возникает феномен так называемого парадоксального дыхания, сущность которого состоит в том, что выдыхаемый воздух (объемом до 200–250 мл), содержащий избыток углекислоты, «перекачивается» из ателектазированного легкого в здоровое и обратно. При этом нарушается газообмен, поскольку при редуцированном кровообращении в спавшемся легком альвеолы не расправляются, а вентилируются плевральная полость и/или бронхи. Экспериментально доказано и подтверждено в клинике, что ателектаз правого легкого сопровождается большими нарушениями газообмена. Если учесть, что нередко односторонний процесс приводит к отеку органа и с другой стороны, то становится понятным происхождение тяжелой, плохо поддающейся коррекции гипоксемии, причиной которой является шунтирование венозной крови в артериальное русло (Вагнер Е. А., 1981, Цыбуляк Г. Н., 1995).

Тяжелые формы нарушения дыхания возникают при двустороннем и клапанном пневмотораксах. В первом случае уменьшение площади дыхательной поверхности обоих легких и ограничение емкости сосудистого русла приводят к быстро прогрессирующей гипоксии, а при отсутствии адекватной помощи — к смерти. При клапанных пневмотораксах, развивающихся по инспираторному типу, на вдохе происходит «всасывание» воздуха в плевральную полость, а при выдохе дефект грудной стенки (или легкого) закрывается и газовая смесь не может беспрепятственно выйти наружу (наружный клапанный пневмоторакс). Внутренний клапанный пневмоторакс может возникнуть при разрыве легкого и повреждении крупного бронха. В этом случае при вдохе воздух свободно поступает в плевральную полость через рану легкого, а при выдохе не может полностью выйти наружу. Ситуация становится жизнеугрожающей, когда с каждым последующим вдохом происходит накопление воздуха в плевральной полости (Вагнер Е. А., 1981).

Закрытый односторонний пневмоторакс приводит к неполному коллапсу легкого, однако при нем нет резких колебаний давления и флотирования средостения, а значит, газообмен в частично спавшемся легком полностью не прекращается. Определенную роль в развитии расстройств дыхания при травме груди играет эмфизема средостения, уменьшающая объем грудной полости и способствующая увеличению давления крови в легочных сосудах.

Несколько меньшее значение в генезе расстройств дыхания при травмах груди имеет подкожная эмфизема, которая может быть ограниченной, распространенной и тотальной. Она, как пра-

вило, возникает при незначительных разрывах бронхов или легкого, как при поврежденной, так и неповрежденной париетальной плевре или/и при клапанном пневмотораксе (Вагнер Е. А., 1981).

Тяжелые расстройства дыхания при торакальной травме могут быть вызваны гемотораксом. Нарушения функционального состояния легких при нем связаны не только с его компрессией, но и со смещением органов средостения в здоровую сторону. Вполне понятно, что при этом нарушается газообмен и в другом легком, так как уменьшается его подвижность вследствие изменения объема плевральной полости.

Еще одним фактором, влияющим на кислородный режим организма и значительноотягощающим состояние пострадавшего при гемотораксе, является острая кровопотеря.

Сходное воздействие на функцию дыхания оказывают гематомы средостения и разрывы диафрагмы с перемещением органов брюшной полости в грудную полость. Поскольку доля участия диафрагмы в акте дыхания составляет около 60 %, ее повреждения при торакоабдоминальных открытых и закрытых травмах приводят к расстройствам функции легких. Степень выраженности этих нарушений зависит от характера повреждения, величины гемопневмоторакса, дислокации внутренних органов. Механизмы развития дыхательных расстройств при «синдроме смещения средостения», вызванного факторами компрессии при торакальной травме, хорошо известны и сводятся к остро возникающим нарушениям биомеханики акта дыхания, уменьшению площади функционирующей поверхности легких, редукции малого круга кровообращения и, как следствие, существенному изменению вентилиционно-перфузионных отношений и развитию тяжелой гипоксии смешанного генеза (Кустов Н. А., 1977, Вагнер Е. А., 1981).

Нарушения функции дыхания при пульмонитах зависят от локализации, площади и глубины повреждения ткани легкого, а также объема гемоторакса и характера пневмоторакса (или их комбинации) в сочетании с эффектом флотации органов средостения. Ушиб легочной ткани характеризуется более или менее выраженными кровоизлияниями, некрозами, лейкоцитарной инфильтрацией, отеком интерстиция и участками ателектазирования. Такие участки легких в более поздние сроки являются очагами бактериального воспаления и источником гнойно-септических осложнений (Дерябин И. И., 1981, Рыбаков С. М. с соавт., 1998).

Критические ситуации, связанные с пневмогемотораксом, распространенной подкожной эмфиземой, смещением органов средостения и его патологической пневматизацией, нуждаются в экстренной коррекции, которая сводится к адекватному дренированию плевральной полости, а в некоторых случаях и к оперативному пособию (Вагнер Е. А., 1981; Шапот Ю. Б. с соавт., 1990).

Чрезвычайно частым осложнением, приводящим к нарушениям дыхания различной степени выраженности и возникающим

практически у всех пострадавших с сочетанной, торакальной шокогенной травмой, является респираторный дистресс-синдром.

Патогенетические факторы, приводящие к развитию этого крайне опасного для жизни осложнения травматической болезни, рассматриваются далее.

6.1.3. РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Главная патогенетическая особенность сочетанной механической травмы состоит в том, что в патологический процесс вовлекаются все функциональные системы организма. Из-за анатомических и физиологических особенностей легкие являются одним из наиболее уязвимых органов при любом критическом состоянии и, в частности, при травматическом шоке. Вероятность возникновения тяжелых расстройств дыхания, нередко приводящих к летальному исходу у пострадавших, перенесших сочетанную шокогенную внеторакальную и, тем более, торакальную травму, очень велика. У 30–50 % пострадавших с шокогенной травмой, переживших период продолжительных нарушений системной гемодинамики и непосредственно не связанных с травмой органов внешнего дыхания, развивается респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), сопровождающийся в 50–70 % случаев летальностью.

Респираторный дистресс-синдром является неспецифическим, многофакторным, стадийно протекающим патологическим процессом, в основе которого лежат нарушения газообменной и негазообменных функций легких, вызванные самыми различными эндогенными и экзогенными факторами, повреждающими альвеоло-капиллярную мембрану (Селезнев С. А., Гикавый В. И., 1992; Зильбер А. П., 1996; Petty T. L., 1996).

Одним из таких факторов является **аспирация** кислого желудочного содержимого, крови, ликвора, которая бывает примерно у каждого десятого из пострадавших с шокогенной травмой (в большинстве случаев на догоспитальном этапе у больных с нарушенным сознанием). Клиническое течение аспирационного синдрома зависит от того, что попало в дыхательные пути больного и какова продолжительность контакта содержимого трахео-бронхиального дерева со слизистой дыхательных путей. Так, при попадании инородных тел, крови, слизи и при своевременном оказании помощи условия для развития РДСВ возникают значительно реже, чем при аспирации кислого желудочного содержимого, которое, помимо местных повреждений, вызывает ларингобронхоспазм, нарушения ритма сердца, внутрисосудистую гемокоагуляцию и гипотензию в малом круге кровообращения.

Кровопотеря, гиповолемия, нарушения гемокоагуляции, уменьшение сердечного выброса у пострадавших с шокогенной травмой приводят к системным и органным нарушениям кровообра-

щения, а также его расстройствам в сфере микроциркуляции. В легких наблюдается повышение тонуса артериол и венул, увеличение сосудистого сопротивления (ишемическая стадия). Потеря белка при кровопотере приводит к снижению коллоидно-осмотического давления плазмы крови. Таким образом, возникают условия для транссудации жидкости в просвет альвеол. По мере прогрессирования процесса ишемическая стадия сменяется паретической, что приводит к замедлению тока крови и агрегации ее форменных элементов в сосудах, микротромбозам, нарушениям проницаемости альвеоло-капиллярных мембран и, в конечном счете, к гипоксемии.

Морфологическое исследование легких у пострадавших с травматическим шоком, погибших от РДСВ, выявило резкое расширение капилляров альвеол, агрегацию форменных элементов в них с образованием тромбов, заполнение альвеол серозно-геморрагической жидкостью с формированием гиалиновых мембран, которые возникают в результате пропитывания стенок бронхиол и альвеол белками плазмы (Fein A. M. et al., 1982).

Одной из причин ухудшения кровообращения в легких, наряду с образованием агрегатов и тромбов в микрососудах, являются жировые микроэмболы. Источником их могут быть как поврежденный костный мозг и жировые ткани, так и нарушенный метаболизм липидов, изменяющий их агрегатное состояние. В то же время, независимо от механизмов образования жировых эмболов, их попадание в капиллярную сеть легких приводит к регионарным изменениям тонуса сосудов малого круга, увеличению межэндотелиальных щелей и выходу жидкости в интерстициальное пространство. Продукты деструкции микроэмболов и тромбов, вызывающие миграцию в зону легочной микроциркуляции лейкоцитов и экстравазацию биологически активных веществ (БАВ), приводят к повреждению интерстиция и деградациии коллагена, эластина и фибронектина, которые составляют основу легочного каркаса. Конгломераты частиц размером более 20 мкм, состоящие из клеток крови, нитей фибрина, каплей жира, нарушают проходимость капилляров легких, вызывают расстройства микроциркуляции и гипертензию в малом круге кровообращения, а также создают условия для шунтирования кровотока, рефрактерной гипоксемии и сердечной недостаточности. Многие исследователи отмечают, что тромбозы микрососудов легких обнаруживаются в 17–40 % случаев тяжелой сочетанной травмы (Липен М. Э., 1973; Зайцева К. К. с соавт., 1981; Vandor E., Anda R., 1970).

Важным патогенетическим фактором РДСВ при шокогенной травме является повреждение сурфактантно-альвеолярного комплекса, обеспечивающего сохранение «расправленности» легких за счет уменьшения поверхностного натяжения той части воздушных пузырьков, которая контактирует с внешней средой. Кроме того, фосфолипидномукополисахаридный комплекс (состав-

ляющий, собственно, сурфактант) препятствует проникновению в капилляры легких инородных частиц, бактерий и предотвращает трансудацию жидкости в просвет альвеол. Нарушение синтеза сурфактанта приводит к ателектазированию, которое увеличивает внутрилегочное шунтирование кровотока, а значит и артериальную гипоксемию. При большой площади поражения сурфактантного слоя альвеол коррекция гипоксемии мало перспективна без использования экстракорпоральных способов оксигенации.

Причины, которые приводят к дефекту сурфактантной системы легких, разнообразны. Прежде всего это воздействие на альвеолярную выстилку экзогенных факторов (аспирата, газов в токсических концентрациях, содержащихся во вдыхаемом воздухе, в том числе и кислорода). К эндогенным факторам относятся эмболии, приводящие к нарушениям микроциркуляции в легких, а также биологически активные вещества, воздействующие на клеточные элементы альвеолярной стенки и энергозависимые процессы, протекающие в них (Симбирцев С. А., Беляков Н. А., 1986; Kubes P., 1993).

Иницирующими факторами легочного повреждения, в том числе и при шокогенной травме, являются фазовые нарушения кровообращения (периоды ишемии и реперфузии) на всех уровнях (системном, органном и тканевом). Кроме этого, существенное значение имеют массивные повреждения тканей, сопровождающиеся появлением в крови продуктов клеточной деструкции, и ферментемия. Многие из этих соединений, проходя через капиллярную сеть легких, инактивируются их собственными ферментными системами, не уступающими по активности аналогичным системам печени. Наиболее важными из них являются смешанная оксидазная система (состоящая из цитохромов) и эпоксигидразная, обеспечивающая гидроксилирование токсичных соединений. Именно в легких происходит инактивация брадикинина, калликреина, серотонина, норадреналина и других вазоактивных субстанций, расщепление капель нейтрального жира, целого ряда простагландинов (E_1 , E_2 , F_{2a}), адениловых нуклеотидов (Панченко А.А., 1980; Сыромятникова Н. В. и др., 1987; Tokioka H. et al., 1985).

Легочным эндотелием синтезируется активатор плазминогена, тромбопластин, седьмой-восьмой факторы свертывания крови, гепарин и другие не менее важные элементы системы коагуляции и фибринолиза, в том числе поливалентный ингибитор протеаз. Иммунный ответ на повреждение структурных элементов легкого реализуется через механизмы свободного радикального окисления. Источниками свободных радикалов и их токсичных производных являются, главным образом, иммунокомпетентные клетки и клетки поврежденной легочной ткани, преимущественно эндотелия (Пивоварова Л. П., 1999; Weg J. G., 1991).

Супероксиды и их производные, помимо собственного токсического действия, вызывают образование таких воспалительных

медиаторов, как тромбоксаны и лейкотриены, которые инактивируют дериваты окиси азота (естественного эндотелиального релаксирующего и антиадгезивного фактора) и тем самым усугубляют повреждение тканей легких (Klausner J. M. et al., 1989;).

У пострадавших с шокогенной травмой легкие перестают быть защитным барьером и становятся источником образования разнообразных повреждающих факторов. Так, исследование калликреин-кининовой системы, общей протеолитической и анти-трипсиновой активности, содержания продуктов перекисного окисления липидов и молекул средней молекулярной массы в артериальной и смешанной венозной крови показало, что декомпенсация негазообменных функций легких приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома (Зильбер А. П., 1996; Ильина В. А., 1998).

В настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих расценивать формирование респираторного дистресс-синдрома как ответной реакции организма на воспаление. Так, имеются сведения о роли группы провоспалительных цитокинов в развитии РДСВ, в том числе фактора некроза опухолей, интерлейкинов 1 и 8, тромбоцитаактивирующего фактора (Kubes P., 1993; Armstrong L., Millar A.B., 1997).

Инфицирование воздухоносных путей, которое, как правило, возникает одновременно с началом развития РДСВ, является еще одним повреждающим легочную ткань фактором, существенно отягощающим его течение и зачастую определяющим исход. Активность воспалительного процесса, который возникает на фоне повреждения структурных элементов легких, во многом зависит от преморбидного фона. При неблагоприятном течении патологического процесса и тяжелых повреждениях других органов высока вероятность так называемого транслокационного (эндогенного) инфицирования дыхательных путей кишечной флорой (Marshall J. C. et al., 1993).

Таким образом, дополнительный повреждающий фактор — инфекция не только отягощает течение патологического процесса, но и является в редких случаях благоприятного исхода основной причиной активного развития фиброза легочной ткани, который приводит больных к инвалидности.

Далеко не последнее место в формировании дистресс-синдрома у пострадавших с шокогенной травмой занимают так называемые «ятрогенные» лечебные действия. Ни у кого из врачей, имеющих отношение к интенсивной терапии, не вызывает сомнения высокая эффективность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), как способа коррекции гипоксемии в критических ситуациях декомпенсации жизненно важных функций. На сегодняшний день это едва ли не единственный способ, позволяющий продолжить время поддерживать адекватный газообмен в легких. Однако шансы на успех в лечении больного, находящегося в критическом состоянии, уменьшаются с каждым дополнительным

днем вынужденно проводимой ИВЛ. Пострадавшие, переживающие тяжелые формы РДСВ, как правило, нуждаются в продленной ИВЛ, а без того уже «поврежденные» легкие испытывают дополнительную нагрузку, обусловленную главным образом нарушениями акта дыхания.

При самостоятельном дыхании во время активного вдоха (вслед за расширением грудной клетки) понижается давление в альвеолах, что способствует активации капиллярного кровотока и обмену газов между кровью и их смесью в альвеолах. При искусственной же вентиляции легких газовая смесь с повышенным содержанием кислорода принудительно вдувается в легкие, причем под таким давлением, которое необходимо не только для расширения альвеол и заполнения их газовой смесью, но и для преодоления эластического сопротивления легких и костно-мышечного каркаса грудной клетки (в среднем до 15 см вод. ст.) В результате этого альвеолы избыточно расширяются, давление газа в них становится большим, чем капиллярное, микрососуды легких уменьшаются в объеме, возникают существенное ухудшение капиллярного кровотока и гипоксия легочной ткани, при этом часть крови, не оксигенируясь, шунтируется через артериоло-веноулярные анастомозы. При выдохе альвеолы пассивно спадаются, возникает постишемическое венозное полнокровие легких. Наряду с перечисленными патогенетическими факторами эта мера интенсивной терапии, особенно при длительном применении, способствует повреждению сурфактантной выстилки (в частности, из-за высокого содержания кислорода в ингалируемой смеси), и приводит к трансудации жидкой части крови в интерстиций и альвеолы, а со временем к образованию пленчатых белковых структур — гиалиновых мембран (Ерохин В. В., 1987; Зильбер А. П., 1996; Marino P. L., 1998).

Другим, predisposing к развитию респираторного дистресс-синдрома, «ятрогенным» фактором риска считается переливание консервированной крови длительных сроков хранения. С первых минут консервирования крови образуются микросгустки, которые состоят из тромбоцитов, лейкоцитов и фибрина, а несколько позже в их составе обнаруживаются эритроцитарные агрегаты. Вполне понятно, что частота возникновения микротромбозов, находящихся в консервированной крови, возрастает по мере увеличения сроков ее хранения. Профилактика микротромбозов заключается в использовании для переливания консервированной крови мелкопористых фильтров с ячейкой менее 100 мкм (Беляков Н. А. и др., 1978; Swank R. L., 1968).

Интенсивная терапия пострадавших с шоком, как правило, включает массивное переливание плазмозаменителей, большую часть которых составляют растворы различной осмолярности, содержащие глюкозу и полиионные компоненты, которые снижают коллоидно-осмотическое давление плазмы крови и тем самым способствуют проникновению жидкой части крови в легочный

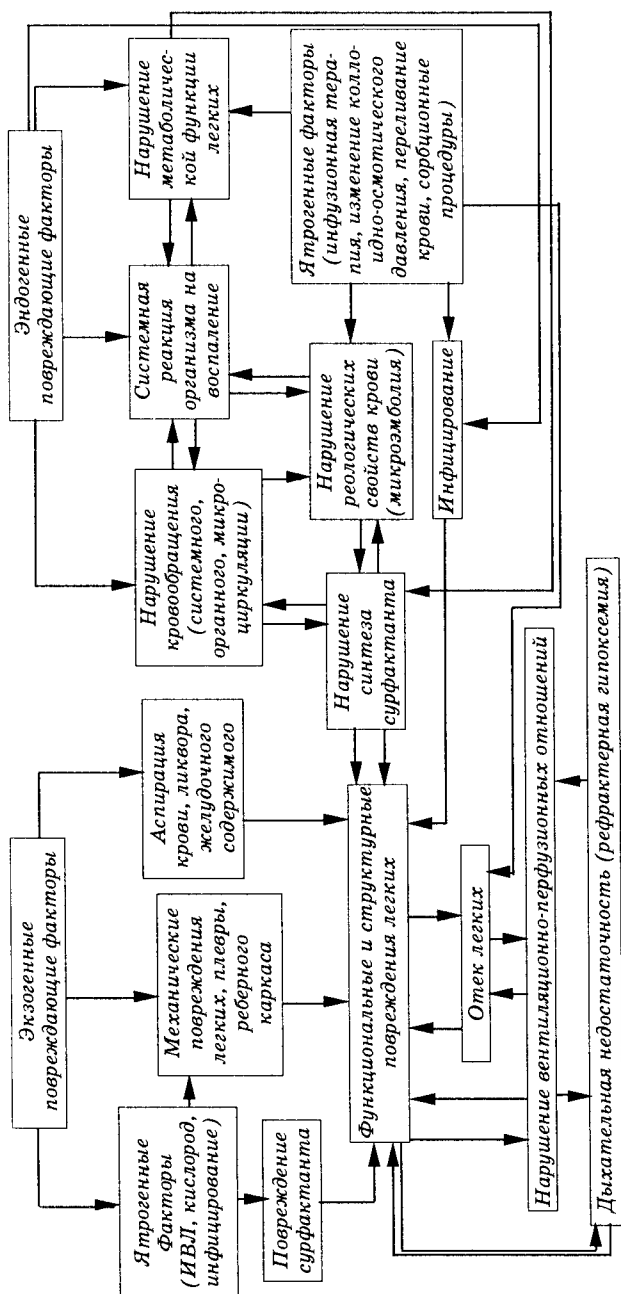


Рис. 6.4. Этиологические и патогенетические факторы РДСВ

интерстиций. Нерациональная инфузионно-трасфузионная терапия (ИТТ) может расцениваться как еще один «ятрогенный» фактор, способствующий развитию РДСВ (Золотокрылина Е. С., 1977; Moss G. S. et al., 1971).

Отрицательные последствия искусственной вентиляции легких, несбалансированной ИТТ и других приемов и способов интенсивной терапии не исключают их применения в составе комплексного лечения РДСВ. В то же время поиск оптимальных способов нормализации кислородного режима организма, а равно и разработка сбалансированных инфузионных составов и рациональных лечебных программ, обеспечивающих не только объемную терапию, но и адекватную коррекцию белкового, ионного, энергетического дефицита, а также кислотно-основного состояния внутренних сред организма, необходимы для более эффективного оказания реаниматологической помощи пострадавшим, находящимся в критическом состоянии (рис. 6.4).

Напряженная работа всех функциональных структурных элементов легких при любом критическом состоянии, в том числе и при механической шокогенной травме, приводит к увеличению проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны, отеку и, как следствие этого, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, а в конечном счете — к рефрактерной гипоксемии, которая клинически проявляется смешанной формой дыхательной недостаточности.

6.2. КОРРЕКЦИЯ РАССТРОЙСТВ ДЫХАНИЯ

В дальнейшем будут изложены общие и частные вопросы интенсивной терапии нарушений дыхания у пострадавших с шокогенной травмой при наиболее «типовых» клинических ситуациях, с которыми приходится сталкиваться врачу анестезиологу-реаниматологу в повседневной практической деятельности. Речь пойдет об оказании помощи пострадавшим при механической асфиксии, закрытой и открытой травме груди и респираторном дистресс-синдроме.

6.2.1. ЭКСТРЕННАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОСТРО ВОЗНИКШЕЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Острый субкомпенсированный и декомпенсированный стеноз гортани, нередко возникающий при механической травме, является критическим состоянием, которое при неадекватном оказании экстренной помощи может привести к фатальным последствиям. Как правило, проблемы, возникающие при выполнении того или иного лечебного действия, направленного на восстанов-

ление проходимости верхних дыхательных путей, чаще всего имеют место в условиях, мало приспособленных для оказания экстренной помощи, то есть на догоспитальном этапе.

По данным бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга, за 1995–1997 гг. от механической асфиксии погибли 4474 человека, что составило более 20 % общего количества насильственных смертей. Непосредственно от аспирации инородных тел летальный исход за три года наступил у 252 больных, что составило примерно 6 % общего количества асфиксий, вызванных механическими факторами.

Одной из возможных причин нарушений дыхания у пострадавших с механическими травмами может быть западение языка вследствие коматозного состояния, медикаментозного сна и других причин. Для обеспечения проходимости дыхательных путей в этом случае необходимо выполнение приемов Сафара:

- разгибание головы (выполняется с осторожностью, так как при травме возможно повреждение шейного отдела позвоночника);
- тракция нижней челюсти кпереди и кверху;
- поворот головы.

Если эти простые приемы в полной мере не обеспечивают восстановления проходимости дыхательных путей, то при достаточной глубине анестезии пострадавшему устанавливается орофарингеальный воздуховод с жестким загубником.

Нередко причиной острой дыхательной недостаточности, возникающей при механических повреждениях, является аспирационный синдром. Затекание кислого желудочного содержимого в трахеобронхиальное дерево представляет реальную угрозу для жизни пострадавших с шокогенной травмой. К экстренным мерам профилактики аспирации относятся: зондирование желудка, выполнение приема Селика — придание голове пострадавшего возвышенного положения, тщательное удаление содержимого из ротовой полости, и, наконец, быстро выполненная интубация. Последняя позволяет, во-первых, защитить воздухоносные пути от повторного попадания в них содержимого ротовой полости, а во-вторых, создает благоприятные условия для проведения искусственной вентиляции легких и санации трахеобронхиального дерева.

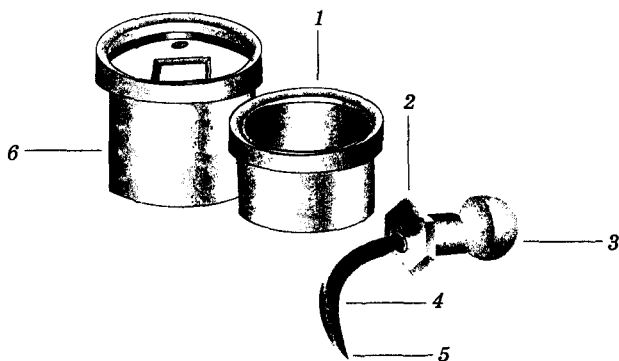
При затекании крови, ликвора и желудочного сока в трахею и бронхи производится их промывание 1 %-ным содовым раствором и, по возможности, полное удаление промывного раствора из легких (санационная бронхоскопия) с последующим введением в трахеобронхиальное дерево антибиотиков и глюкокортикоидных гормонов.

В тех редких случаях, когда интубация трахеи по каким-либо причинам не удается (травматическая деформация хрящей гортани, затруднения в идентификации расположения голосовой щели из-за выраженного отека, анатомических особенностей и т. д.), необходимо прибегать к экстренной коникотрахеостомии, кото-

рую в условиях дефицита времени удобнее всего производить с помощью устройства для коникотрахеостомии. Оно представляет собой изогнутую под углом 90° тонкостенную канюлю с внутренним диаметром не менее 4 мм и расположенный в ее просвете мандрен, обоюдоострый конец которого выступает за пределы канюли на 8–10 мм (рис. 6.5).

Выбор диаметра канюли производится в соответствии с данными табл. 6.1. Как видно, канюли даже небольшого диаметра, используемые в детской практике, могут быть пригодны для восстановления проходимости верхних дыхательных путей в ситуациях, которые считаются реанимационными. Обоснованный

а)



б)

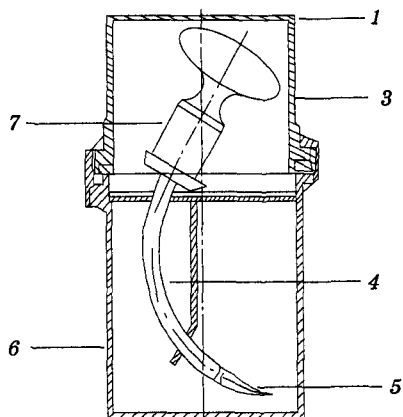


Рис. 6.5. Инструмент для коникотрахеостомии: а — общий вид; б — схема устройства

1 — крышка контейнера, завинчивающаяся по резьбе; 2 — фланец канюли; 3 — рукоятка мандрена; 4 — канюля; 5 — мандрен с обоюдоострыми краями; 6 — контейнер для хранения инструмента в дезинфицирующем растворе; 7 — коннектор для присоединения аппарата ИВЛ

выбор диаметра канюли имеет решающее значение для обеспечения адекватной спонтанной, а также принудительной вентиляции, и должен быть по возможности минимальным и наименее травматичным для выполнения коникотрахеоцентеза.

Универсальный набор для коникотрахеостомии состоит из пяти инструментов разного диаметра (от 2 до 8 мм), помещенных в контейнер, в котором поддерживается абактериальная среда (рис. 6.6 и 6.7). Коникотрахеотомы располагаются в контейнере по окружности на специальных опорных площадках, которые выполняют защитные функции и позволяют долгое время сохранять режущие свойства ланцетовидного наконечника мандрена. Контейнер герметично закрывается крышкой с креплением, обеспечивающим стерильность устройства в транспортном состоянии. Надежность этой части уст-

Т а б л и ц а 6.1
Влияние внутреннего диаметра на величину давления газовой смеси на вдохе

Диаметр канюли, мм	Давление на вдохе, см вод. ст.
2	20-22
4	10-12
6	5-6
8	3-4

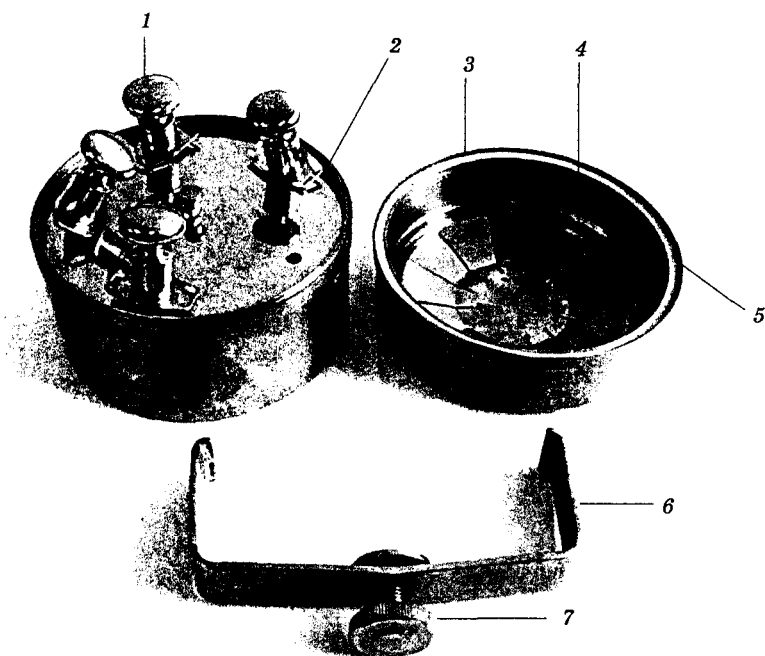


Рис. 6.6. Набор инструментов для коникотрахеостомии:

1 — инструмент в сборе; 2 — контейнер для поддержания абактериальной среды; 3 — крышка контейнера; 4 — прижимные лепестки, обеспечивающие герметичность контейнера; 5 — силиконовая прокладка; 6 — скоба; 7 — винт-фиксатор

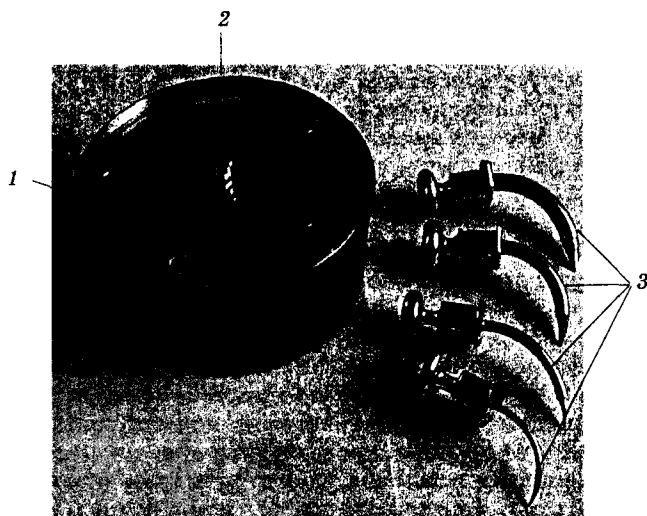


Рис. 6.7. Набор инструментов для коникотрахеостомии:

1 — панель внутри контейнера с отверстиями, фиксирующими инструменты; 2 — контейнер для сохранения инструмента стерильным; 3 — канюли различного диаметра с мандрейнами

ройства крайне важна и для сохранения целостности инструмента при транспортировке.

Техника прокола конической связки или межжолцевого промежутка проста, а вся манипуляция занимает считанные секунды. Последовательность действий такова: после обработки места пункции антисептическим раствором трахея фиксируется между I и II пальцами левой руки. Затем делается насечка на коже в продольном направлении длиной около 4–5 мм и строго по средней линии производится пункция трахеи перфоратором мандрена, введенного в канюлю (инструмент в собранном состоянии). После проникновения кончика перфоратора в просвет трахеи появляется ощущение «провала» и затем по мере продвижения инструмента, когда «заходная» часть мандрена и канюли оказываются в просвете трахеи, мандрен извлекается.

Контролем правильного положения канюли является появление звука, вызываемого потоком воздуха при извлечении мандрена из нее. Далее канюля продвигается (уже без мандрена с перфоратором) до упора фланца в поверхность шеи, после чего она фиксируется бинтом или липким пластырем.

Набор коникотрахеотомов расширяет возможности оказывающего помощь, позволяя увеличивать вентиляционное отверстие путем последовательного использования устройств разного диаметра, применяя коникотомы каждого последующего размера в качестве дилатора.

Использование устройства при остро возникшей непроходимости верхних дыхательных путей имеет существенные преимущества перед операцией трахеостомии, особенно в условиях, непригодных для ее выполнения (догоспитальный этап).

6.2.2. ПОДДЕРЖКА ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ВОССТАНОВЛЕННОЙ ПРОХОДИМОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Выбор способа респираторной терапии больных с восстановленной проходимость верхних дыхательных путей, страдающих гипоксической гипоксией, зависит от многих факторов, главными из которых являются:

- степень нарушений дыхания;
- наличие других видов повреждений;
- условия оказания экстренной помощи;
- квалификация медицинского персонала;
- оснащенность дыхательной аппаратурой.

Наряду с традиционными способами коррекции гипоксической гипоксии может быть использована высокочастотная вентиляция (ВЧ ИВЛ). Внедрение ее в практику оказания экстренной медицинской помощи позволило существенно повысить эффективность реанимационных мероприятий на догоспитальном этапе, то есть в условиях, наиболее сложных и наименее приспособленных для оказания квалифицированной помощи.

Существенным препятствием в распространении этого вида искусственной вентиляции легких является отсутствие серийно выпускаемых аппаратов, к конструкции которых предъявляются требования, учитывающие условия работы и объем оказания помощи на догоспитальном этапе. Аппарат должен быть простым в эксплуатации, достаточно компактным, иметь универсальный источник питания и небольшой расход кислорода.

Эффективность этого способа вспомогательной вентиляции подтверждается данными табл. 6.2, в которой сравниваются результаты газового анализа артериальной и смешанной венозной крови у пострадавших с остро возникшей дыхательной недостаточностью, коррекция которой производилась с использованием

Т а б л и ц а 6.2

Сравнительная характеристика традиционного и высокочастотного способов искусственной вентиляции легких у пострадавших с механической травмой

Способы искусственной вентиляции легких	Газы крови и кислотно-основное состояние			
	P_{H_2}/P_{H_2}	P_{aCO_2}/P_{vCO_2}	P_{aO_2}/P_{vO_2}	BE_a/BE_v
Традиционная ИВЛ (n = 28)	7,47 ± 0,1 7,38 ± 0,1	39,2 ± 5,9 47,8 ± 8,1	121,5 ± 4,6 39,9 ± 2,2	5,2 ± 1,7 2,1 ± 2,0
ВЧ ИВЛ (n = 30)	7,4 ± 0,07 7,3 ± 0,05	40,3 ± 9,1 59,6 ± 8,4	222,6 ± 4,3 51,7 ± 0,6	3,5 ± 2,4 0,2 ± 1,2

традиционной искусственной вентиляции легких с $F_1O_2 = 1,0$ и ВЧ ИВЛ с частотой 450 осцилляций в 1 мин.

Результаты газового анализа артериальной крови свидетельствуют о нормализации напряжения углекислого газа и существенно большем увеличении напряжения кислорода (более чем в 1,5 раза) при ВЧ ИВЛ по сравнению с традиционным способом. Исходя из этого, перспективы применения метода ВЧ ИВЛ при оказании экстренной помощи на догоспитальном этапе состоят в адекватном устранении гипоксемии и тем самым создании благоприятных условий для восстановления и нормализации функции сердца при проведении реанимационных мероприятий.

6.2.3. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ПРИ ТОРАКАЛЬНОЙ ТРАВМЕ

Наиболее тяжелыми компонентами торакальной травмы (по их клиническому течению) являются ушибы и разрывы легких, которые нередко сопровождаются пневмо- и гемотораксом. Напряженный пневмоторакс особенно опасен для жизни в связи с повышением внутриплеврального давления, приводящего не только к сдавлению легкого, но и к смещению органов средостения с последующим стремительным развитием легочно-сердечной недостаточности.

При необходимости перевода пострадавшего на искусственное аппаратное дыхание (по жизненным показаниям) и наличии у него напряженного пневмоторакса первоочередной мерой экстренной помощи по методу Белау является дренирование плевральной полости во втором межреберном промежутке по среднеключичной линии иглой с клапаном или пластиковой трубкой, свободный конец которой погружается в сосуд с жидкостью. Процедура дренирования плевральной полости при напряженном пневмотораксе должна производиться вне зависимости от характера вентиляции, но неизменно перед или одновременно с началом ИВЛ.

Выраженные расстройства дыхания характерны и для открытого пневмоторакса. В этом случае тяжесть течения травмы обуславливается быстро нарастающей гипоксемией, развивающейся вследствие нарушений газообмена, главным образом, в коллабированном легком. Перепад внутриплеврального давления, который возникает во время акта дыхания, приводит к флотации средостения и перемещению воздуха из спавшегося легкого в функционирующее на вдохе и в обратном направлении — на выдохе.

Возникающие в этих случаях нарушения требуют экстренного дренирования плевральной полости двумя дренажами во втором и шестом межреберьях, соответственно — по среднеключичной и заднеподмышечной линиям, с последующей активной аспирацией до полного расправления коллабированного легкого и проведения респираторной терапии.

Частой причиной развития посттравматической дыхательной недостаточности при закрытой травме груди являются множественные переломы ребер и грудины. Нарушения каркасности грудной клетки приводят к существенным изменениям биомеханики акта дыхания, ограничению подвижности грудной клетки, а вследствие этого — к расстройствам газообмена, проявляющимся в быстро нарастающей гипоксемии. Именно поэтому восстановление нарушенной каркасности грудной клетки является одним из важнейших лечебных мероприятий, направленных на коррекцию расстройств газообмена и нормализацию вентиляционно-перфузионных отношений в легких. Одним из эффективных способов устранения реберного клапана является экстремедуллярный остеосинтез (Шапот Ю. Б. и др., 1990).

6.2.4. ЭПИДУРАЛЬНАЯ И РЕТРОПЛЕВРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ У ПОСТРАДАВШИХ С ТОРАКАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

Тяжесть состояния пострадавших с торакальной травмой усугубляется выраженным болевым синдромом, существенно нарушающим вентиляционно-перфузионные отношения в легких. Особенно трудно переносимы боли, возникающие у пострадавших с множественными переломами ребер и повреждениями плевры.

Для купирования болевого синдрома традиционно используются различные анальгетические средства и их комбинации с седативными препаратами, а также различные виды блокад. При переломах I–II ребра целесообразно использовать межреберные блокады, а у пострадавших с множественными переломами ребер — эпидуральные блокады, которые обеспечивают эффективное обезболивание и способствуют нормализации вентиляционно-перфузионных отношений в легких. Однако анестезия, выполненная в раннем периоде травматической болезни (на фоне инфузионной терапии и стабилизации гемодинамических показателей), не может считаться безопасной в связи с вероятным развитием артериальной гипотензии, причиной которой может быть относительная гиповолемия, даже в тех случаях, когда доза местного анестетика подбирается строго индивидуально с учетом тяжести состояния больного (Лапшин В. Н., 1979).

Хорошим терапевтическим эффектом в этих условиях обладает ретроплевральная анестезия (РПА). Как и при эпидуральной анестезии, анестетик, введенный в ретроплевральное пространство, воздействует на чувствительные и двигательные корешки спинного мозга, а также на симпатические ганглии, оказывая тем самым благоприятное влияние на функцию внешнего дыхания, причем существенно не изменяя показателей системной гемодинамики (Новиков А. С., 1992).

Активное внедрение в практику интенсивной терапии этого вида проводниковой анестезии определялось не только ее хоро-

шим анальгетическим эффектом и достаточно простой техникой выполнения, но и минимальным количеством осложнений, опасность возникновения которых бывает весьма существенной у пострадавших с шоком.

Использование ретроплевральной анестезии, как метода обезболивания при закрытой сочетанной травме груди, имеет очевидный клинический эффект, который состоит в менее выраженной, но вполне достаточной анальгезии и более мягком гемодинамическом действии по сравнению с эпидуральной блокадой, что, несомненно, свидетельствует о приоритетности этого метода при лечении пострадавших с шокогенной травмой.

В клинических ситуациях, при которых (несмотря на восстановление каркасности грудной клетки, полноценное обезболивание и рациональную оксигенотерапию) продолжают нарастать явления дыхательной недостаточности, следует прибегать к продленной искусственной вентиляции легких как неизбежному средству стабилизации реберного каркаса.

6.2.5. ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) развивается в 20–40 % случаев всех шокогенных травм и сопровождается 50–70 % -ной летальностью.

6.2.5.1. Особенности клинической и лабораторной диагностики

Клинические проявления РДСВ обычно выявляются на 1–3 сутки после травмы. Появление общеизвестных признаков гипоксии определяет его клиническую картину.

Наличие цианоза, нарастающей одышки, тахикардии, умеренной гипертензии, психомоторного возбуждения, сухих и влажных хрипов в легких, электрокардиографически выявленных признаков перегрузки правых отделов сердца, ухудшение внутрисердечной проводимости и коронарного кровотока, характерной рентгенологической картины интерстициального отека (диффузно распространенная пятнистость, размытость сосудистых теней, а в нижних отделах периваскулярная и перибронхиальная инфильтрация — так называемая «снежная буря») свидетельствуют о далеко зашедшей тяжелой форме синдрома.

Волюметрический контроль дыхания у пострадавших с РДСВ и посттравматической дыхательной недостаточностью выявляет уменьшение дыхательного объема и возрастание минутного объема вентиляции за счет увеличения частоты дыхательных циклов. Появление в легких микроателектазов, являющихся характер-

ным признаком синдрома, приводит к увеличению дыхательного мертвого пространства, которое может составлять до 50–70 % объема вентиляции.

Напряжение кислорода в артериальной крови по мере прогрессирования дыхательных расстройств становится критическим (50–60 мм рт. ст.). Данные исследования КОС выявляют дыхательный алкалоз и метаболический ацидоз, обусловленные, по-видимому, гипервентиляцией и ацидемией. В терминальной фазе синдрома наблюдается дыхательный ацидоз вследствие гиперкапнии. Вдыхание пациентом «чистого» кислорода ($F_1O_2 = 1,0$) не дает желаемого улучшения, а результаты газового анализа артериальной крови свидетельствуют о несущественном повышении P_aO_2 , которое явно не соответствует высокому содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе ($P_aO_2/F_1O_2 < 150$).

Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений в легких в процессе развития синдрома в конечном счете приводят к тому, что вдыхание гипероксической смеси практически не изменяет напряжения кислорода в артериальной крови. Оно сохраняется на низком уровне, составляя 50–60 мм рт. ст. Подобное явление обусловлено увеличением объема неоксигенированной в легких крови, который может составить около трети величины сердечного выброса (величина внутрилегочного шунта более 30 %).

Не менее информативным показателем в диагностике РДСВ является величина альвеолярно-артериального различия по кислороду, зависящая, как минимум, от трех факторов: интенсивности обменных процессов, состояния легочных мембран и степени гипервентиляции (гипокапнии). Его значение при дыхании атмосферным воздухом и при ингаляции кислородом ($F_1O_2 = 1,0$) составляет 30–40 соответственно и более 250 мм рт. ст. Аналогичным образом изменяется величина респираторного индекса, которая может равняться 2 и более.

В своевременной постановке диагноза может помочь динамическое наблюдение за величиной потребления кислорода и значением коэффициента его утилизации. В ранней стадии синдрома эти показатели могут уменьшаться в 1,5–2 раза.

Важным диагностическим критерием РДСВ является величина растяжимости (податливости) легких — грудной клетки, которая относительно несложно определяется в клинических условиях. Отношение дыхательного объема к максимальному давлению, измеренному во время вдоха у пострадавших с механической травмой, течение которой осложнилось респираторным дистресс-синдромом, составляет менее 30 мл/см вод. ст. при условиях адекватной санации, тотальной релаксации и достаточном уровне анестезии.

Легочная гипертензия и сопряженная с нею сердечная недостаточность являются важными звеньями в формировании РДСВ. Измерение среднего давления в легочной артерии и расчет общего сопротивления сосудистого русла свидетельствуют об умерен-

но выраженной гипертензии (25–35 мм рт. ст.) и повышении тонуса сосудов легких (250–300 дин · с/см⁵).

Существенное диагностическое значение имеет динамическое измерение величины центрального венозного давления (ЦВД), которое при восполненной кровопотере достоверно отражает функциональное состояние миокарда. Высокое ЦВД (больше 15 см вод. ст.) является ранним признаком сердечной недостаточности и нарушений кровообращения в малом круге.

Таким образом, диагностика РДСВ основывается на комплексной оценке клинических признаков, данных функционального исследования и результатов, полученных при рентгенографии легких. Оценка тяжести РДСВ, описанная Ж. Муггае в 1988 г., представляется наиболее целесообразной с клинических позиций. Им было выделено четыре основных признака РДСВ и их характеристика в баллах, количество которых увеличивается в зависимости от тяжести дистресса:

А. Рентгенография

Альвеолярная инфильтрация	0
1 квадранта	1
2 квадрантов	2
3 квадрантов	3
4 квадрантов (полная)	4

Б. Гипоксия

$\text{PaO}_2 \cdot / \text{F}_1\text{O}_2 > 300$	0
$\text{PaO}_2 / \text{F}_1\text{O}_2 299-225$	1
$\text{PaO}_2 / \text{F}_1\text{O}_2 224-175$	2
$\text{PaO}_2 / \text{F}_1\text{O}_2 174-100$	3
$\text{PaO}_2 / \text{F}_1\text{O}_2 < 100$	4

В. Растяжимость легких — грудной клетки

> 80 мл/см H_2O	0
$79-60$ мл/см H_2O	1
$59-40$ мл/см H_2O	2
$39-20$ мл/см H_2O	3
< 20 мл/см H_2O	4

Г. ПДКВ при ИВЛ

0–5 см H_2O	0
6–8 см H_2O	1
9–11 см H_2O	2
12–14 см H_2O	3
> 14 см H_2O	4

Общая сумма баллов должна быть разделена на число исследованных факторов. Если полученный коэффициент равен 0, то повреждения легких нет. Коэффициент от 0,1 до 2,5 оценивается как умеренное повреждение, более 2,5 — как тяжелое.

Важным звеном в механизмах клеточного повреждения при РДСВ является метаболизм биологически активных веществ (БАВ), к которому легкие имеют непосредственное отношение.

Артерио-венозная разница (АВР) по исследуемым метаболитам (молекулы средней массы, продукты перекисного окисления липидов, калликреин-кининовой системы, общая протеолитическая и антитрипсиновая активность) в пробах крови, взятой до и после ее прохождения через малый круг кровообращения, как показатель легочного повреждения имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение (Ильина В. А., 1998).

У больных с фатальным течением дистресс-синдрома в системный кровоток поступает избыточное количество БАВ, которые не могут быть нейтрализованы легкими в связи с возросшей метаболической нагрузкой и утраченной ими барьерной функцией. По-видимому, поражение ретикулоэндотелиальной системы легких приводит к гиперпродукции БАВ, а на фоне сниженной антипротеазной и антиоксидантной защиты вызывает повреждение альвеолярного барьера, повышает проницаемость сосудов и способствует тем самым развитию отека.

Таким образом, своевременная диагностика РДСВ, основанная на оценке газообменной и негазообменных функций легких, в значительной степени определяет лечебную тактику и его исход.

6.2.5.2. Основные компоненты интенсивной терапии

Лечение больных с РДСВ является комплексной задачей, состоящей по меньшей мере из двух этапов: адекватного хирургического пособия и реализации мер профилактики и интенсивной терапии, которые включают:

- коррекцию расстройств кровообращения;
- нормализацию газообмена;
- профилактику гипергидратации;
- предупреждение сердечной недостаточности и расстройств легочной микроциркуляции;
- назначение мембраностабилизирующих, антиоксидантных и антигипоксантных средств;
- мероприятия по детоксикации и профилактике инфекции.

6.2.5.2.1. Коррекция нарушений кровообращения

Ключевым звеном в коррекции нарушений гемодинамики является инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ). Ее объем и состав вводимых растворов определяются тяжестью травмы и величиной кровопотери. Эта проблема становится особенно трудно разрешимой на первые—третьи сутки после травмы, когда возникают условия для развития РДСВ и возрастает риск возникновения гипергидратации ткани легких. Целесообразность применения тех или иных инфузионных сред определяют клиническими критериями: уровень АД, частота сердечных сокращений,

величина ЦВД, концентрация гемоглобина, величина удельного веса крови, показатель гематокрита, ионограмма, осмолярность крови и мочи, а также содержание белка в плазме крови, данные коагулограммы, характеристика почасового диуреза.

Решающее значение для конечного эффекта имеют способ и скорость введения инфузионных сред. Традиционный внутривенный путь не всегда целесообразен при опасности развития РДСВ, особенно если имеются признаки задержки жидкости в тканях, невысокий темп выделения мочи, нестабильное АД и высокое ЦВД.

Определенные преимущества имеет внутриаортальный путь введения инфузионных растворов через катетер, располагающийся в дуге аорты, после его проведения через бедренную артерию. Положительный эффект такого пути введения лекарственных средств обуславливается следующим:

а) предупреждением перегрузки правых отделов сердца при форсированном введении жидкости (использование тканевого буфера);

б) предотвращением фармакологической трансформации лекарственных веществ в тканях легкого;

в) воздействием препаратов непосредственно на эффекторные органы;

г) положительным гемодинамическим эффектом при форсированном введении инфузионных сред (эффект контрпульсации, воздействие на барорецепторы сосудов, улучшение коронарного кровообращения).

Клиническая практика показывает, что наилучший лечебный эффект достигается при использовании обоих путей введения с учетом физико-химических особенностей, назначения и фармакодинамики инфузионных растворов и лекарственных препаратов.

Суточная потребность в жидкости и электролитах у пострадавших с шоком должна определяться величиной естественных и аномальных потерь. Естественные потери включают суточное количество мочи, величину потоотделения и перспирацию, составляя, в среднем, 30–40 мл жидкости на 1 кг массы тела. Аномальные потери определяются величиной кровопотери, количеством утраченного желудочного и кишечного содержимого, желчи, панкреатического сока, выпота в полость плевры и/или брюшины, перспирацией, повышением температуры тела.

Для профилактики ятрогенной микроэмболии переливание инфузионных сред следует производить с использованием мелкопористых фильтров. Вопрос о перегрузке легочного «фильтра» становится особенно актуальным, если речь идет о переливании «старой» крови — со сроками хранения более трех суток. Показанием к гемотрансфузии, несмотря на риск возникновения легочных осложнений, может быть неустойчивая гемодинамика и выраженная постгеморрагическая анемия.

Шокогенная травма сопровождается плазмопотерей, поэтому для поддержания онкотического давления плазмы в состав инфу-

Т а б л и ц а 6.3

Суточная потребность в основных компонентах ИТТ при шокогениой травме
(по Г. Н. Хлябичу, Г. Кренеру)

Вещество	Средняя суточная потребность на кг массы тела
Вода	50 мл
Углеводы	5 г
Белки	1 г (0,24 ммоль)
Энергия	40 ккал
Натрий	0,05 г (2–3 ммоль)
Калий	0,08 г (2 ммоль)
Кальций	0,006 г (0,15 ммоль)
Магний	0,05 г (0,2 ммоль)
Хлор	0,1 г (2–3 ммоль)
Бикарбонат	0,1 г (1,6 ммоль)

зионной терапии должны входить белковые препараты (альбумин, протеин либо плазма).

Синтетические коллоиды с молекулярной массой 40 000 и менее назначаются с целью улучшения реологических свойств крови из расчета 5–7 мл/кг, однако необходимо помнить, что они циркулируют в кровеносном русле около суток, уменьшают кислородную емкость крови и удлиняют время ее свертывания. Сведения о средней суточной потребности в жидкости, электролитах, глюкозе и белке у пострадавших с травматическим шоком представлены в табл. 6.3.

6.2.5.2.2. Коррекция расстройств дыхания

Важным компонентом профилактики и терапии РДСВ является нормализация газообмена. Решение этой задачи начинается с создания условий для эффективного дренирования трахеобронхиального дерева. Для этой цели используются средства, разжижающие мокроту, паровые и аэрозольные ингаляции, интратрахеальное введение медикаментов через катетер, помещенный в верхние дыхательные пути после пункции конической связки. Для ингаляций и инстилляций используются различные составы, включающие антибактериальные, бронхолитические, ферментативные, противовоспалительные средства. Из доступных и легко осуществимых в клинических условиях приемов, способствующих удалению мокроты из воздухоносных путей, следует отметить постуральный дренаж, вибромассаж и стимуляцию кашля.

Высокоэффективным способом, стимулирующим отхождение мокроты и одновременно существенно улучшающим оксигенацию крови, является высокочастотная вентиляция легких (своеобраз-

ный внутрилегочный массаж). При ее выполнении кислород подается через пластиковый катетер, введенный в трахею посредством пункции щитоперстневидной связки. Для достижения желаемого эффекта пульсирующий поток кислородно-воздушной смеси следует пропускать через аэрозольный ингалятор. Сеансы высокочастотной вентиляции проводятся по 10–15 минут через каждые два—три часа, с частотой от 100 до 1000 осцилляций в одну минуту. Кислород подается под давлением 0,5–1,5 атмосферы. Обязательным условием использования этого способа является обеспечение полной проходимости верхних дыхательных путей. К достоинствам данной методики оксигенации следует отнести возможность ее использования при сохраненном самостоятельном дыхании, что позволяет уменьшить концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе до безопасной величины. Известно, что ингаляция чистого кислорода в течение 10–24 часов приводит к повреждению сурфактанта, развитию микроателектазов, интерстициальному отеку, ухудшению альвеолярно-капиллярной диффузии. Наиболее эффективной (исключая реанимационные ситуации, когда подача чистого кислорода обязательна), практически безопасной является 30–40 %-ная концентрация кислорода в дыхательной смеси. Ингаляционная оксигенация обычно проводится посредством носового катетера, воздуховода, ротоносовой маски, эндотрахеальной трубки, трахеостомической канюли, через которые подается увлажненная воздушно-кислородная смесь.

Контроль эффективности оксигенации осуществляется по данным газового анализа и КОС артериальной и смешанной венозной крови или с помощью пульсооксиметрии в мониторинговом режиме.

Благоприятное воздействие оксигенотерапии можно существенно увеличить, совмещая ее с аэрозольной ингаляцией, обеспечив при этом режим самостоятельной вентиляции с положительным давлением в конце выдоха. Этот прием в какой-то степени предупреждает возникновение ателектазов и интерстициального отека. Вдох производится пациентом через нереверсивный клапан, соединенный с аэрозольным ингалятором, а выдох — через водяной затвор, обеспечивающий давление 2–12 см вод. ст.

Тем не менее далеко не всегда рационально и своевременно проводимая оксигенотерапия, сочетающаяся с медикаментозным лечением, в состоянии обеспечить условия для восстановления адекватного газообмена в легких. Нередко, несмотря на интенсивную терапию, состояние пострадавшего ухудшается, развивается гипоксическая энцефалопатия, нарастает частота дыхательных движений, изменяется ритм дыхания, уменьшается дыхательный объем, появляются клинические признаки прогрессирующей гипоксемии и гиперкапнии, напряжение кислорода в артериальной крови снижается до 60 мм рт. ст. ($F_1O_2 = 0,2$). Проба с ингаляцией чистого кислорода при тяжелых формах дыхательной недостаточности выявляет крайнюю степень нарушений венти-

ляционно-перфузионных отношений в легких, которые проявляются низким напряжением кислорода в артериальной крови (80 мм рт. ст. и менее).

Расчет показателей эффективности газообмена в легких позволяет выявить существенное увеличение объема дыхательного мертвого пространства, альвеолярно-артериального различия по кислороду, респираторного индекса. При условии устранения экстралегочных причин, обуславливающих развитие посттравматической дыхательной недостаточности или при безуспешной попытке их коррекции в сочетании с неблагоприятной динамикой изменения клинических и функциональных легочных проб (комбинации трех и более признаков, табл. 6.4), возникают показания к переводу пострадавшего на ИВЛ. Очевидно, что ИВЛ у пациентов применяется во всех случаях апноэ.

Выбор оптимального режима вентиляции применительно к возможностям отечественных автоматических респираторов является важной задачей, определяющей эффективность терапии РДСВ. Клиническая практика свидетельствует о целесообразности использования режимов ИВЛ с пассивным выдохом (ВППД, IPPV) и с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ, РЕЕР).

Т а б л и ц а 6.4
Показания к переводу на ИВЛ пострадавших с признаками декомпенсированной дыхательной недостаточности

Показатель и ед. измерения	Критическое значение
Цианоз	Резко выражен
AD_c , мм рт. ст.	70 и менее
Hb, г/л	50 и менее
F, мин	> 40 и < 10
V_T , мл	300 и менее
V_A/V_T , %	60 и более
РН, ммоль/л	7,3 и менее
$P_a CO_2$, мм рт. ст.	> 55 и < 25
$S_a O_2$ ($F_I O_2 = 1,0$), %	90 и менее
$P_a O_2$ ($F_I O_2 = 0,2$), мм рт. ст.	55 и менее
$P_a O_2$ ($F_I O_2 = 1,0$), мм рт. ст.	100 и менее
$P_a O_2 - P_v O_2$ ($F_I O_2 = 0,2$), мм рт. ст.	10 и менее
$P_a O_2 - P_v O_2$ ($F_I O_2 = 1,0$), мм рт. ст.	50 и менее
Q_s/Q_T ($F_I O_2 = 1,0$), %	30 и более
RI ($F_I O_2 = 1,0$)	2 и более
A - apO_2 ($F_I O_2 = 1,0$), мм рт. ст.	300 и более
S_{I1} , %	30 и менее

Режим с постоянно положительным давлением на вдохе с пассивным выдохом может быть рекомендован при выраженных гемодинамических расстройствах, проявляющихся нестабильным АД, уменьшением сердечного выброса, легочной гипертензией. В большинстве случаев параметры ИВЛ подбираются эмпирически с учетом данных газового анализа крови, выдыхаемого воздуха, КОС, а также показателей системной и регионарной гемодинамики.

Для достижения адекватной оксигенации артериальной крови, как правило, должна использоваться умеренная гипервентиляция с таким начальным содержанием кислорода во вдыхаемом воздухе, чтобы дальнейшее увеличение $F_{I}O_2$ не приводило к возрастанию потребления кислорода тканями. Иными словами, минимальное значение фракционной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе должно определяться с учетом максимальной потребности тканей в кислороде.

Для обеспечения вентиляции, как правило, используется дыхательный объем, составляющий в среднем 8–10 мл на кг массы тела пострадавшего при частоте дыхания 15–17 в минуту и соотношении длительности фаз вдоха к выдоху 1:1, 2:1. Такой режим вентиляции позволяет минимизировать величину максимального давления на вдохе, существенно не влияя на сердечный выброс и среднее давление в легочной артерии.

Рекомендуется сравнительно небольшой дыхательный объем вентиляции, который позволяет предотвращать баротравму легких, опасность развития которой у больных с РДСВ, возникшим на почве шокогенных повреждений (особенно у пострадавших с закрытой травмой груди), является нередким осложнением. Кроме того, в ряде случаев этот режим вентиляции обеспечивает синхронизацию дыхания больного с режимом работы аппарата без дополнительного введения медикаментов.

При сохраняющихся клинических и лабораторных признаках гипоксемии показана ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха ПДКВ. Режим ПДКВ предполагает поддержание положительного давления в конце выдоха в пределах 3–15 см вод. ст. Этот эффект достигается путем соединения канала выдоха с регулируемым прижимным клапаном или водяным «замком» и в некоторых случаях изменением временных соотношений фаз вдоха и выдоха за счет увеличения длительности первой.

Оптимизация режима ПДКВ зависит от многих факторов, главными из которых являются: выраженность сердечной недостаточности, наличие или отсутствие буллезной эмфиземы, внутричерепной гипертензии, гиповолемии. Однако решающим фактором является эффективная доставка кислорода тканям (Александров В. Н., 1986).

Оптимальной может считаться такая величина положительного давления в конце фазы выдоха, при которой не происходит увеличения максимального (пикового) давления в дыхательных

путях, а также прекращается снижение и наступает нормализация или даже возрастает насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови при постоянной, безопасной фракционной его концентрации во вдыхаемой газовой смеси ($F_{I}O_2 < 0,5$) и эффективным минутном объеме кровообращения.

На сегодняшний день этот режим вентиляции является, по существу, единственным, обеспечивающим возможность максимально эффективного использования площади функционирующей поверхности легких для газообмена. Анализ температурной кривой дыхательного цикла (термограммы) показал, что количество выделяемого при дыхании тепла, которое находится в прямой корреляционной зависимости от площади функционирующей поверхности легких при ИВЛ в режиме ПДКВ возрастает по сравнению с традиционными способами вентиляции (ВППД) в среднем на 15 % (при условии равного дыхательного объема), обеспечивая тем самым более выгодные условия для газообмена.

Таким образом, при относительно малых дыхательных объемах (8–10 мл/кг) с помощью эффекта ПДКВ можно добиться улучшения дыхательной функции легких за счет увеличения площади их функционирующей поверхности.

Наиболее рациональным способом искусственной вентиляции легких является тот, который основан на мониторинге клинических и лабораторных признаков. Реаниматолог может быть вполне удовлетворен, если выбранный режим ИВЛ воздушно-кислородной смесью обеспечит нормальный цвет кожных покровов, насыщение капиллярной крови кислородом не ниже 95 %, напряжение кислорода в артериальной крови не менее 70 мм рт. ст., напряжение углекислого газа в артериальной крови 35–40 мм рт. ст., напряжение кислорода в смешанной венозной крови не более 45 мм рт. ст., близкие к норме параметры КОС и содержания углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха, достаточную растяжимость легких и грудной клетки, отсутствие тенденции к учащению сердечных сокращений, гипо- или гипертензии и возрастанию ЦВД.

Перспективным в лечении РДСВ является использование высокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧ ИВЛ) и ее сочетания с традиционными способами аппаратного дыхания. Эта методика обеспечивает достоверное повышение напряжения кислорода в артериальной крови в тех случаях, когда этого не удается достичь при использовании традиционных режимов вентиляции (Атаханов Ш. Э., 1984; Неговский В. А., 1986). При этом отсутствуют существенные влияния различных частотных режимов на величину минутного объема кровообращения.

Применение продленной ИВЛ в комплексной терапии посттравматической дыхательной недостаточности связано с выбором методики подключения вентилятора к больному.

Вынужденно произведенная трахеостомия или переинтубация трубкой, сделанной из термопластичного материала, на 2–4 сут-

ки приводит к неизбежному инфицированию воздушноносных путей патогенной микрофлорой. В связи с этим, раннее введение в центральную вену антибиотиков широкого спектра действия, полноценное согревание и увлажнение поступающего в легкие воздуха, сочетающиеся с частой санацией трахеобронхиального дерева (в том числе и бронхоскопическим путем), а также стерилизация респираторов, являются обязательными условиями лечения осложнений воспалительного характера, часто развивающихся на фоне РДСВ и продленной ИВЛ.

Наиболее трудно поддается коррекции артериальная гипоксемия, развивающаяся в терминальной фазе РДСВ. Единственный способ, позволяющий добиться временного успеха, это применение средств функционального замещения, т. е. мембранной экстракорпоральной оксигенации, которая обеспечивает высокое напряжение кислорода в артериальной крови и возможность удаления двуокси углерода из венозной крови. Считается, что при своевременном применении мембранная оксигенация способствует компенсации функции легких и положительно влияет на течение РДСВ (С. О. Оболенский, 1984, W. Zapol, 1980).

Показанием к выполнению этой процедуры может быть тяжелое течение РДСВ с явлениями декомпенсированной дыхательной недостаточности, не поддающейся коррекции ИВЛ ($P_aO_2/F_iO < < 100$), и нарушенной функции почек (диурез < 20 мл/ч, креатинин > 400 мкмоль/л).

Наши исследования свидетельствуют о непродолжительном клиническом эффекте сочетанного использования мало- и среднепоточной оксигенации и ультрафильтрации. Однако мембранная оксигенация обеспечивает существенное повышение напряжения кислорода в крови, оттекающей непосредственно после оксигенатора, которое, в конечном счете, приводит к увеличению напряжения кислорода в артериальной крови. Подобный эффект связан, по-видимому, с уменьшением интерстициального отека легочной ткани (эффект ультрафильтрации), нормализацией газообмена и частичным устранением гипоксии непосредственно легочных структур. Из чего следует, что мало- и среднепоточная мембранная оксигенация является вынужденной мерой при лечении тяжелых форм РДСВ, сопровождающихся стойкой гипоксемией, некупирующейся при проведении контролируемой искусственной вентиляции легких.

6.2.5.2.3. Профилактика гипергидратации

Предупреждение и устранение гипергидратации является важным звеном комплексной терапии РДСВ. Они достигаются адекватной инфузионной терапией, проводимой под контролем ЦВД, в сочетании с введением мочегонных средств и регистрацией количества выделенной мочи. Скорость диуреза должна составлять

не менее 40–60 мл/ч. В качестве средств дегидратации применяется мощный быстродействующий диуретик — фуросемид (лазикс), который используется в дозе 1–5 мг на кг. Диуретический эффект наступает уже через 5 мин и сохраняется в течение двух часов. Благоприятное клиническое действие лазикса обусловлено, кроме того, его периферическим вазодилатирующим действием, благодаря которому снижается венозный возврат и уменьшается гидродинамическое давление в микрососудах легких (Беловусов Ю. Б., 1993).

Выраженным диуретическим эффектом обладают осмодиуретики (сорбитол, манитол, 40 %-ная глюкоза) и их сочетания с препаратами, действующими на почечную гемодинамику: агонистами дофамина, дезагрегантами, то есть препаратами, увеличивающими клубочковую фильтрацию. Необходимо помнить, что при нарушениях функции почек осмодиуретики следует вводить с осторожностью. В некоторых случаях для усиления диуреза перед введением мочегонных средств полезна капельная инфузия глюкокортикоидных гормонов, например, преднизолона (1–5 мг на кг) и подогретого до температуры тела 3–4 % содового раствора, количество которого определяется результатами определения показателей КОС. Увеличения диуреза можно добиться путем непосредственного введения в почечные артерии указанных ранее препаратов через катетер, проведенный по Сельдингеру через а. femoralis.

Эффективным способом дегидратации при нарушениях функции почек и наличии клинико-лабораторных признаков гипергидратации является ультрафильтрация крови. Для этой цели эксфузированная кровь пропускается через диализатор со скоростью 200–300 мл/мин. На выходе смежного канала создается разряжение, от величины которого зависит скорость выделения первичной мочи. Продолжительность сеанса составляет в среднем 30–60 мин. Этот способ дегидратации неизменно применяется нами в практике интенсивной терапии больных, находящихся в критическом состоянии, у которых консервативные мероприятия по устранению избытка жидкости в легких оказываются безуспешными.

6.2.5.2.4. Предупреждение развития сердечной недостаточности и нарушений легочной микроциркуляции

Рассчитывать на успех терапии РДСВ не приходится, если своевременно не приняты меры по предупреждению развития сердечной недостаточности и расстройств легочной микроциркуляции. Основой этих мероприятий должны быть адекватно восполненный объем циркулирующей крови и устранение смешанной гипоксии.

Выбор лечебных средств в клинических условиях определяется уровнем АД и ЦВД. Высокое ЦВД (> 15 см вод. ст.) и низкое систолическое АД (< 80 мм рт. ст.) являются неблагоприятным сочетанием, требующим энергичных лечебных мероприятий. В этом случае показано капельное внутривенное введение препаратов, уменьшающих преднагрузку сердца — венозные вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид) и средства, имеющие положительное инотропное действие (гликозиды, бета-адреномиметики). Выбор препарата, доза и скорость введения определяются эмпирически с учетом динамики изменений гемодинамических показателей, диуреза и данных ЭКГ, анализируемых в мониторинговом режиме.

При сочетании низкого ЦВД (< 5 см вод. ст.) и систолического АД (< 80 мм рт. ст.) терапия должна быть направлена на устранение гиповолемии и обеспечение кардиотонического и сосудосуживающего эффектов медикаментозными средствами в тех случаях, когда инфузионно-трансфузионная терапия не обеспечивает стабилизации АД.

Клиническая ситуация, характеризующаяся высоким ЦВД в сочетании с артериальной гипертензией, прогностически более благоприятна. Коррекция этого состояния предусматривает ограничение введения жидкости, дегидратацию и назначение вазодилаторов.

Вероятной причиной низкого ЦВД и высокого систолического АД могут быть гиповолемия и гипоксемия. Лечебным мерам должно предшествовать выявление и устранение их причин.

Эффективная сердечная деятельность и адекватная гемодинамика являются основой нормализации легочного кровообращения. Ее обеспечение в сочетании с мерами по предупреждению расстройств легочной микроциркуляции в некоторых случаях позволяет рассчитывать на успех терапии РДСВ.

Средства, используемые в составе инфузионной терапии, можно разделить на две группы:

а) препараты, действующие на микрососуды легких и снижающие давление в малом круге кровообращения;

б) препараты, обладающие реологическим (деагрегантным) действием.

В первую группу входят средства, имеющие спазмолитический и сосудорасширяющий эффекты, такие как эуфиллин или его аналоги, которые вводятся внутривенно болюсно или капельно в дозах 480–720 мг/сут. Фактором, ограничивающим применение этих препаратов, является их симпатомиметический эффект, нежелательный при выраженных тахикардии и тахисистолических формах аритмий.

Целесообразность включения в схему лечения РДСВ нитроглицерина доказана многолетней клинической практикой (препарат дозируется эмпирически). С особенной осторожностью следует применять это средство у пациентов с гиповолемией и неста-

бильной гемодинамикой в связи с его системным сосудорасширяющим эффектом. Нитроглицерину следует отдать предпочтение в ситуациях, характеризующихся отсутствием гипотензии, высоким ЦВД и тахикардией.

Селективная пульмональная вазодилатация может быть обеспечена ингаляцией оксида азота, который расширяет сосуды легких, не воздействуя на системное кровообращение, так как это соединение быстро инактивируется при связывании с гемоглобином. Кроме того, отмечено, что оксид азота уменьшает внутрилегочное шунтирование и тем самым способствует улучшению оксигенации артериальной крови (Falke K. et al., 1991).

Помимо перечисленных средств, в терапии РДСВ с аналогичными целями, могут использоваться курантил (4–6 мг/сут), папаверин (120–160 мг в/сут), дибазол (60–100 мг/сут).

Хорошим сосудорасширяющим эффектом обладают ксантины (компламин) и никотиновая кислота в дозах, соответственно, 200–300 и 50–100 мг в сут, которые вводятся внутривенно капельно. Есть данные, что кроме сосудорасширяющего эффекта им присущи и антиоксидантные свойства (Gattinan L., 1983).

Эти препараты полезны и как бронходилататоры, так как при РДСВ бронхоспастический компонент обычно присутствует.

Важным элементом медикаментозной терапии РДСВ являются средства, обладающие реологическим эффектом. В этой группе лекарств антикоагулянты прямого действия занимают одно из ведущих мест. Гепаринизация производится в дозах 10–40 тыс. ед./сут (под контролем свертывания крови перед каждым последующим введением). Гепарин, помимо антикоагулянтного действия, обладает противовоспалительным и мембраностабилизирующим эффектами, что полезно в профилактике и лечении синдрома. Противопоказанием к применению гепарина может быть гипокоагуляция и опасность возникновения кровотечения. Этих побочных эффектов частично лишен низкомолекулярный гепарин (фраксипарин, надропарин). Он обладает выраженной антиагрегантной активностью и вводится в дозах 300 МЕ (0,3 мл), с 12-часовым интервалом между подкожными введениями. При появлении лабораторных (тромбоцитопения) и клинических признаков кровоточивости пересматриваются доза и кратность введения лекарства.

Применение фибринолитиков не является общепризнанным, однако в ранней стадии РДСВ может оказать хороший терапевтический эффект. Фибринолизин применяется по 10–15 тыс. ед. 2–4 раза в сутки внутривенно капельно. Фибринолитики применяются на фоне введений гепарина (20–30 тыс. ед./сут) — при обязательном контроле свертываемости крови.

Из средств, обладающих антиагрегантным действием, в терапии РДСВ используются пентоксифиллин (трентал) и парентеральные формы ацетилсалициловой кислоты (ацелизин, аспизол). Трентал вводится в дозе 10 мг/кг/сут, ацетилсалициловая кисло-

та — до 1 г внутривенно, капельно. Кроме того, с аналогичной целью и удовлетворительным клиническим эффектом используются и ранее упомянутые препараты из группы ксантинов и курантил.

Применение в лечении синдрома средств, входящих в состав ежедневной инфузионной программы, обеспечивающих гемодилюцию, является традиционным и входит в перечень обязательных мероприятий с той лишь оговоркой, что их введение осуществляется, главным образом, через катетер, введенный в дугу аорты через а. femoralis и при мониторинговом контроле функций кровообращения, дыхания и мочевыделения.

Вопрос об использовании коллоидов в профилактике и терапии РДСВ решается в пользу препаратов крови, содержащих белки, таких, как нативная плазма и 10–20 %-ный альбумин, которые назначаются из расчета в среднем 1 г/кг/сут. Их парентеральное введение приводит к повышению онкотического давления плазмы и тем самым способствует удержанию воды в кровеносном русле. В то же время необходимо помнить, что на фоне повышенной альвеолярно-капиллярной проницаемости естественные коллоиды, вводимые в больших дозах, повышают содержание внесосудистой жидкости в легких.

6.2.5.2.5. Цитопротекторная терапия

Важным звеном терапии РДСВ является использование препаратов разных фармакологических групп, обладающих цитопротекторным действием (антиоксиданты, антигипоксанты, мембраностабилизаторы, энергосистемы, восстановители сурфактанта), то есть средств, нормализующих альвеоло-капиллярную проницаемость, сохраняющих структуру и метаболическую активность клеток. Нелишне напомнить, что сохранение постоянства внутренней среды организма, коррекция системной и регионарной гемодинамики, кислотно-основного состояния и должной температуры тела создают условия для эффективного функционирования ткани легких.

В большинстве случаев в комплексной терапии РДСВ положительным эффектом обладает пентоксифиллин (трентал). Являясь антагонистом эйкозаноидов, он улучшает легочный кровоток и воздействует на эндотелий легочных капилляров, изменяя в них содержание циклических макроэргов, уменьшая тем самым тропность лейкоцитов к эндотелию и их повреждающее воздействие. Цитопротективный эффект пентоксифиллина проявляется при назначении его в дозах 10 мг на кг массы тела.

Активация свободно радикального окисления (ведущего механизма повреждения клеточных мембран) делает клинически целесообразным включение в терапию РДСВ антиоксидантных препаратов. Препарат муфасол, основу которого составляет фумарат

натрия, обладает антиоксидантной активностью. В составе инфузионной терапии он назначается внутривенно или внутриартериально из расчета до 15 мг на кг в сутки.

Олифен, как препарат, защищающий биомембрану от свободных кислородных радикалов и их метаболитов, применяется в виде 7 %-ного раствора внутривенно в количестве 2–6 мл, разведенных в 200–400 мл физиологического раствора.

Сельтранс имеет выраженное актопротекторное действие, которое подтверждается существенным снижением активности биохемилюменисценции при внутривенном капельном введении 120 мкг/сут.

Фолинат кальция обладает выраженным антиоксидантным действием. Способность этого препарата блокировать синтез ксантиноксидазы примерно в 100 раз выше, чем у аллопуринола. Фолинат кальция вводится внутривенно капельно в дозе 1000 мг в сутки.

Цитопротективным эффектом обладают и препараты фосфолипидов — эссенциале, липостабил. Эти лекарственные средства воздействуют на продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), по-видимому, частично их нейтрализуя. Препараты вводятся внутривенно капельно до 30 мл/сут.

Эффективными антигипоксантами признаются и блокаторы медленных кальциевых каналов, уменьшающие концентрацию внутриклеточного кальция и снижающие активность фосфолипаз, являющихся повреждающими факторами при РДСВ. Препарат этой группы — веропамил вводится внутривенно капельно до 120 мг в сутки с учетом реакции сердечно-сосудистой системы (Hing—Chung, 1986).

Антигипоксанта цитохром «С» (цитомак) нормализует энергетический статус клетки и, кроме того, обладает антиоксидантной активностью. Препарат вводится внутривенно до 30 мг/сут.

Цитопротекторным действием обладают вещества, являющиеся энергетическими субстратами, активно утилизируемые альвеолоцитами, эндотелием, клетками межуточной ткани и участвующие в энергозависимых процессах (предшественники макроэргов). К ним относятся глюкоза, аминокислоты, рибоксин. Первые два средства вводятся, исходя из суточной потребности в инфузионной терапии, а рибоксин назначается внутривенно капельно в дозе до 1000 мг/сут.

Средства, содержащие в своем составе имидазольное кольцо, также обладают антиоксидантным и антигипоксантами действием. Основными препаратами этого ряда являются амтизол и ацизол, применяемые внутривенно капельно в дозе, соответственно, 200–400 и 120–360 мг. Использование антиферментных препаратов с цитопротекторной целью целесообразно в дозах, превышающих общепринятые, контрикал до 100 тыс. ед., а гордокс до 1 млн ед. в сутки внутривенно в виде однократных инъекций.

Обладая выраженным противоотечным и мембраностабилизирующим действием, кортикостероидные гормоны являются важным

компонентом интенсивной терапии РДСВ. Суточная доза гормонов (преднизолон) колеблется от 120 до 1200 мг. Кортикостероиды вводятся внутривенно в первые 3 суток развития синдрома (Basran G., 1986, Bernard G. R., 1987).

Не следует забывать, что и метод управляемой гемодилюции с форсированным диурезом обладает мощным детоксикационным действием и, в конечном счете, может служить задачам цитопротекции.

6.2.5.2.6. Мероприятия по профилактике инфекции

Ухудшение дренажной функции бронхов, ателектазирование, микроэмболизация, накопление внесосудистой жидкости в легких в сочетании с бактериальной инвазией создают условия для развития в них явлений воспалительного характера, нередко приобретающих деструктивный характер (Крюк А. С., 1984).

Инфицированность воздухоносных путей может быть обусловлена наличием фоновой бронхолегочной патологии, часто протекающей бессимптомно, аспирацией желудочного содержимого (как правило, на догоспитальном этапе) и транслокацией микроорганизмов через кишечную стенку, приводящей к бактериемии.

Эти обстоятельства делают обязательным включение в состав комплексной терапии РДСВ антимикробных средств широкого спектра действия, применяющихся как энтерально (селективная деконтаминация кишечника невоссасывающимися антибиотиками), так и парентерально (внутривенно, внутриаортально, интратрахеально — при выполнении санационных бронхоскопий).

Для частичной санации кишечника в раннем постшоковом периоде целесообразно введение в желудочный зонд растворов канамицина (до 4000 мг), полимиксина М (до 3 000 000 ед.) и амфотерицина (до 50 мг) в сутки.

Проведение целенаправленной этиотропной антибактериальной терапии при шоке не представляется возможным в связи с отсутствием информации о характере возбудителя. Однако ориентировочные сведения о составе госпитальной флоры можно получить при бактериологическом исследовании разнообразного материала каждого конкретно взятого отделения интенсивной терапии и реанимации. Нередко единственно возможным видом рационального антимикробного лечения больных, находящихся в критическом состоянии, может стать эмпирическая терапия средствами, действующими на аэробную и анаэробную флору. Поэтому, возможны два вида антиполмикробного воздействия: комбинированный и монотерапия.

Средствами первого выбора при назначении комбинированной антимикробной терапии могут быть защищенные от бета-лактамаз бактерий полусинтетические пенициллины (амоксиклав — до 4,8 г/сут) или цефалоспорины II поколения (цефуроксим — до

6 г/сут) в сочетании с аминогликозидами III поколения (амикацин — до 1,5 г/сут).

В тех случаях, когда комбинированная антимикробная терапия проводится пострадавшим, у которых в генезе РДСВ доказан факт аспирации или продолжительность ИВЛ составляет более трех суток, целесообразно назначение препаратов, воздействующих на смешанную флору.

Выраженным антиполимикробным действием обладают цефалоспорины III поколения (цефтриаксон — до 2 г/сут, цефтазидим, цефотаксим, цефоперазон — до 4–6 г/сут) или гликопептиды (ванкомицин — до 2 г/сут) в сочетании с аминогликозидами III поколения и метронидазолом, который назначается в дозе до 1,5 г/сут.

Для эмпирической монотерапии используются препараты широкого спектра действия, обладающие выраженной смешанной антибактериальной активностью. Цефалоспорины IV поколения (цефепим, цефпиром — до 4 г/сут), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин — до 0,8 г/сут, моксифлоксацин, левофлоксацин) и карбапенемы (имипенем, меропенем — до 3 г/сут).

Доза и кратность введения антимикробных препаратов определяются индивидуально и зависят от степени выраженности почечно-печеночной недостаточности, которая развивается практически у всех пострадавших с сочетанной шокогенной травмой, осложненной РДСВ. Это обстоятельство делает обязательным коррекцию среднесуточных доз рекомендуемых антибиотиков.

В комплексной терапии РДСВ является перспективным введение в трахеобронхиальное дерево экзогенного сурфактанта, которое осуществляется после санационной бронхоскопии. Считается, что препарат препятствует ателектазированию альвеол, увеличивая тем самым дыхательную поверхность легких, а значит и оксигенацию (Осовских В. В., Баутин А. Е., Розенберг О. А., 2001).

Таким образом, профилактика РДСВ у пострадавших с шокогенной травмой должна начинаться уже на догоспитальном этапе, когда особенно велика вероятность аспирации, ограничены возможности стабилизации АД, возникают трудности в обеспечении адекватной оксигенации и полноценного обезболивания, а также весьма высок риск эмболических осложнений, часто возникающих при костных повреждениях.

Задачи госпитального этапа усложняются еще и тем, что некоторые методы интенсивной терапии (продленная ИВЛ с неадекватным увлажнением вдыхаемой газовой смеси, продолжительная ингаляция высокими концентрациями кислорода, переливание крови с большими сроками хранения, нерациональная инфузионно-трансфузионная терапия, эфферентные методики и т. д.) могут поддерживать этот патологический процесс.

Исходя из сказанного, профилактика и интенсивная терапия РДСВ, развившегося на почве шокогенной травмы, могут быть

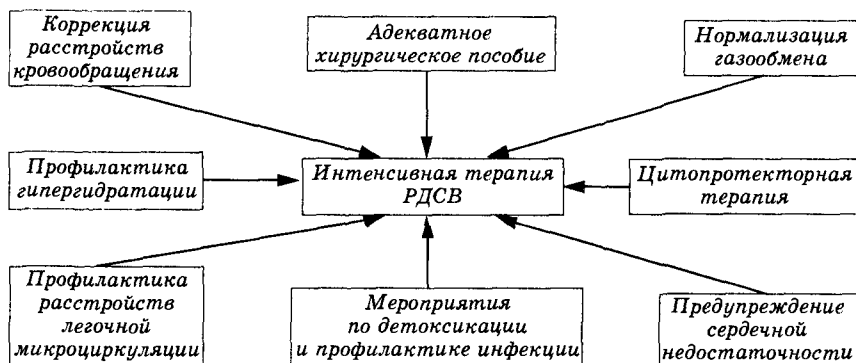


Рис. 6.8. Компоненты интенсивной терапии РДСВ у пострадавших с механической шокогенной травмой

успешными только в том случае, если будут иметь патогенетическую направленность, носить комплексный характер и обеспечиваться мониторинговым контролем основных физиологических параметров, который необходим для оперативной коррекции лечебной тактики на (рис. 6.8).

6.2.5.3. Возможные варианты течения респираторного дистресс-синдрома

У пострадавших с шокогенной травмой, осложненной РДСВ, протекающим без выраженной воспалительной реакции, с регрессирующим в течение первых трех суток интерстициальным отеком и непродолжительной (до 72 ч) вынужденной искусственной вентиляцией легких, благоприятный исход наблюдается примерно у половины пострадавших. У этой категории пострадавших комплексная профилактика и интенсивная терапия синдрома способствуют практически полному восстановлению жизненно важных функций организма, которое проявляется в устойчивой нормализации гемодинамических показателей, отсутствием клинических и лабораторных признаков дыхательной недостаточности, ясным сознанием, ликвидацией септического состояния и симптомов функциональной несостоятельности органов и систем.

При осложненном течении РДСВ уже через 1–2 недели от начала его возникновения у выживших больных развивается легочный фиброз, который проявляется в сроки от двух недель до шести месяцев различными осложнениями. Наиболее частые причины повторного перевода или госпитализации больных в палату интенсивной терапии следующие:

- декомпенсированный стеноз трахеи (после длительно существующей трахеостомы);
- напряженные, спонтанные, как правило, двухсторонние пневмотораксы, возникающие на почве фиброза легких;

— хронические формы дыхательной недостаточности, нередко сопровождающиеся обструктивным бронхитом с астматическим компонентом и признаками перегрузки правых отделов сердца.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Артемов Б. В. Сочетанная черепно-мозговая травма: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — Л., 1986. — 36 с.
- Беляков Н. А., Волоков В. А., Симбирцев С. А., Никитин Г. В. Агрегация клеток крови в трасфузнологии // Вестн. хирургии. — 1978. — № 8. — С. 126–130.
- Вагнер Е. А. Хирургия повреждений груди. — М.: Медицина, 1981. — 286 с.
- Вагнер Е. А., Загольников В. С., Черешнев В. А. и др. Посттравматическая легочная недостаточность и нарушения газообмена. — В кн.: Травматический шок. — Л., 1980. С. 40–43.
- Дерябин И. И., Насонкин О. С. Травматическая болезнь у человека. — Патогенез и лечение травматической болезни. — Л., 1981. — С. 7–9.
- Ерохин В. В. Функциональная морфология респираторного отдела легких. — М.: Медицина, 1987. — 271 с.
- Зайцева К. К., Симоненкова В. А., Комар Ю. А., Кудрин В. И. Жировая эмболия после множественных травм // Арх. патологии. — 1981. — № 12. — С. 40–45.
- Зильбер А. П. Респираторная медицина. — Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского ун-та, 1996. — 475 с.
- Зильбер А. П., Равин М. С., Тарасов А. Н. Окклюзионное давление P_{100} как критерий центральной регуляции дыхания при дыхательной недостаточности и анестезиологическом пособии // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 7. — С. 31–34.
- Золотокрылина Е. С. Патогенез и лечение терминальных состояний, вызванных кровопотерей и травмой. — Основы реаниматологии. — Ташкент, 1977. — С. 221–246.
- Ильина В. А. Калликреин-кининовая система при различных видах эндогенной интоксикации: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 162 с.
- Кузьмичев А. П., Дорфман А. Г., Рогацкий Г. Г., Шевченко В. П. К вопросу о терапии дыхательных нарушений у пострадавших с закрытой травмой груди // Анестезиология и реаниматология. — 1978. — № 3. — С. 25–27.
- Кустов Н. А. Расстройства газообмена после тяжелой механической травмы: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — Л., — 1977. — 22 с.
- Кулагин В. К. Патологическая физиология травмы и шока. — Л.: Медицина, 1978. — 295 с.
- Лапшин В. Н., Сейфетдинов Е. А., Шапот Ю. Б. Клиническая оценка длительной перидуральной анестезии у пострадавших с множественными переломами ребер. — Травматический шок. — Л., 1979. — С. 59–63.
- Лиена М. Э. Жировая глобулемия как условие возникновения жировой эмболии // Патол. физиология и эксперим. тер. — 1973. — Вып. 4. — С. 32–33.
- Малышев В. Д. Острая дыхательная недостаточность. — М.: Медицина, 1989. — 240 с.
- Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. — М.: Медицина, 1979. — 380 с.
- Новиков А. С. Диагностика, лечение и профилактика плевро-легочных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой груди, сопровождающейся шоком // Дисс. канд. мед. наук. — СПб., 1991.
- Осовских В. В., Баутин А. Е., Розенберг О. А. Место препаратов легочного сурфактанта в комплексном лечении острого повреждения легких у взрослых. — В кн.: Отечественные препараты легочного сурфактанта. Терапия критических состояний новорожденных и взрослых. — СПб., 2001. — С. 39–69.
- Панченко А. А. Роль легких в регуляции калликреин-кининовой системы плазмы крови // Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Барнаул, 1980. — 23 с.
- Пивоварова Л. П. Нарушения функций иммунной системы при механической шокогенной травме, принципы и методы их коррекции // Дисс. д-ра мед. наук. — Л., 1999. — 223 с.

Рыбаков С. М., Левчук А. Л., Лавров Н. В. Лечение травматических пульмонитов у раненных в грудь. — Актуальные вопросы торакальной хирургии. — Пермь, 1998. — С. 33–34.

Рябов Г. А. Критические состояния в хирургии. — М.: Медицина, 1979. — 320 с.

Селезнев С. А., Гикуавый В. И. Адаптация, недостаточность функций и необратимость в приложении к проблеме шока / Отв. ред. В. И. Нигуляну. — Кишинев: Штинца, 1992. — 117 с.

Симбирцев С. А., Беляков Н. А. Микроэмболии легких. — Л.: Медицина, 1986. — 216 с.

Сыроматникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких. — Л.: Медицина, 1987. — 273 с.

Цыбуляк Г. Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. — СПб., 1995. — 432 с.

Черниговский В. Н. Интерцепторы. — М.: Медицина, 1960. — 655 с.

Шапоп Ю. Б. Закрытая сочетанная травма груди, сопровождающаяся шоком: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — Л., 1986. — 44 с.

Шапоп Ю. Б., Селезнев С. А., Ремизов В. Б., Гикуавый В. И. Сочетанные травмы груди и живота. — Кишинев: Штинца, 1990. — С. 178.

Armstrong L., Millar A. B. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome // Thorax., — 1997. — Vol. 52. — N 5. — P. 442–446.

Evans T. W. Adult respiratory distress syndrome // Med. Int., — 1989. — N 71. — P. 2944–2947.

Fein A. M., Coldberg S. K., Zippmann M. Z. Adult respiratory distress syndrome // Brit. journ. anaest. — 1982. — Vol. 54. — N 7. — P. 727–737.

Falke K., Rossaint R., Pison U., Slama K., Lopez F. et al. Inhaled nitric oxide selectively reduces pulmonary hypertension in severe ARDS and improves gas exchange as right ejection fraction — A case report. Am. Rev. Respir. Dis., — 1991, — Suppl. 143, — A248.

Klausner J. M., Paterson I. S., Kobzik L. et al. Oxygen free radicals mediate ischemia-induced lung injury // Surgery, — 1989. — Vol. 105. — N 2. — P. 192–200.

Kirsch M. M., Sloan H. Blunt Chest trauma. — Boston, 1977. — 207 p.

Kubes P. Polymorphonuclear leucocyte endothelium interactions: a role for pro-inflammatory and antiinflammatory molecules // Canad. J. of Physiol. and Pharmacol., — 1993. — Vol. 71. — N 1. — P. 88–97.

Luisada A. A. Mechanism of neurogenic pulmonary edema // Am. J. Cardiol., — 1967. — Vol. 20. — P. 66–68.

Marshall J. C., Christou N. V., Meakins J. L. The gastrointestinal tract: the «undraind abscess» of multiple organ failure // Ann. surg., — 1993. — Vol. 218. — N 2. — P. 111–119.

Marino P. L. The ICU Book. — М.: Medicine, 1998. — 639 p.

Moss G. S., Newsen R., Gupta T. The normal electron histochemistry and the effect of hemorrhagic shock on the pulmonary surfactant system // Surg., gynec., obstet. — 1975. — Vol. 140. — N 1. — P. 53–58.

Petty T. L. Acute respiratory distress syndrome: consensus, definitions and future directions // Crit. Care Med., — 1996. — Vol. 24. — N 4. — P. 555–556.

Swank R. L. Platelet aggregation and the role in surgical shock // J. trauma. — 1968. — Vol. 8. — N 5. — P. 872–879.

Tokioka H., Koboyashi O., Ohtori Y. et al. The Arute effect of Prostaglandin E1 On The Pulmonary Circulation And Oxygen Delivery In Patients With The Adult Respiratory Distress Syndrome // Yuten. Care Med. — 1985. — Vol. 11. — N 2. — P. 61–64.

Vandor E., Anda R. Pulmonary lipid metabolism in experimental fat embolism // Bull. Med. Acad. Sc. Hung., — 1970. — Vol. 27. — N 2. — P. 173–182.

Weg J. G. Oxygen transport in adult respiratory distress syndrome and other acute circulatory problems: relationship of oxygen delivery and oxygen consumption // Crit. Care Med., — 1991. — Vol. 19. — N 5. — P. 650–657.

КРОВООБРАЩЕНИЕ

7.1. ВВОДНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Существующие теории шока, несмотря на ряд противоречий, отводят ключевую роль в его генезе расстройствам циркуляции. Это бесспорное положение требует, однако, известной конкретизации: какие нарушения функций сердечно-сосудистой системы наиболее тесно связаны с развитием шока. Система циркуляции является полифункциональной, т. е. обеспечивает реализацию в организме многих процессов, на первый взгляд не связанных друг с другом. Эти функции условно разделяют на три группы: 1) массоперенос (транспорт метаболитов, ионов, газов, клеток и т. д.); 2) перенос тепла; 3) передача силы, например, создание давления для транскапиллярного обмена жидкости и фильтрации ее в почечных капиллярах (Шмидт-Ниельсен К., 1982). Очевидно, что в генезе шока играют роль прежде всего нарушения функций транспорта (в первую очередь, газов) и передача силы. Существенно, что вследствие этих расстройств дестабилизируется гуморальный путь интеграции организма, благодаря которому в обычных условиях жизнедеятельности химические раздражители (биологически активные вещества, гормоны, метаболиты), образуясь в одних клетках, достигают других (Коштоянц Х. С., 1940). Отсюда следует, что в развитии шока первостепенное значение принадлежит уклонениям динамических характеристик системы кровообращения, таких как скорость, транспорт веществ, транскапиллярный обмен, давление крови и др.

На протяжении нескольких столетий, начиная с первой половины XVIII в., закономерности функционирования сердечно-сосудистой системы рассматривались дифференцированно в соответствии с морфологическим делением системы кровообращения (кровь, сердце, артерии, капилляры, вены и т. д.). В этой связи в физиологию кровообращения прочно вошли такие понятия, как микроциркуляция, регионарный кровоток, венозное кровообращение и т. д. Не отрицая целесообразности такого традиционно-го, но вместе с тем локалистического подхода к анализу деятельности сердечно-сосудистой системы, следует признать, что назрела необходимость в системном подходе как к изучению фундаментальных закономерностей шока в целом, так и циркуляторных нарушений в частности. Такой подход позволил бы рассматривать циркуляцию жидкостей согласованно с кислородным и трофическим обеспечением тканей (внешнее дыхание, диффузия газов, метаболизм, выделение и т. д.). Несмотря на обоснованность теоретических предпосылок для такого подхода и эксперимен-

тальных данных, подтверждающих его плодотворность, использование его на сегодняшний день является непосильной задачей. Поэтому циркуляторные нарушения будут изложены с позиций устоявшихся подходов и представлений.

С дидактической целью причины уклонения различных параметров гемодинамики, в том числе и необратимых, можно разделить на две группы.

Первая из них — это «материальные потери», прежде всего нарушение целостности органов и потеря крови, которая, как правило, не может компенсироваться из-за особенностей функциональной организации системы кровообращения, биофизических (гидродинамических) закономерностей ее функционирования. Как известно, многие параметры системной гемодинамики, регионального кровотока и микроциркуляции жестко связаны между собой, в силу чего изменение одного из них влечет за собой обязательное уклонение других, несмотря на включение нейрогенных и гуморальных механизмов регуляции, направленных на их стабилизацию. Так, гиповолемия является причиной снижения венозного возврата (преднагрузки), что определяет уменьшение сердечного выброса и развитие артериальной гипотензии, которая, как правило, не компенсируется за счет возрастания общего периферического сопротивления сосудов (постнагрузки). Артериальная гипотензия определяет изменения микроциркуляции, которые в ряде сосудистых регионов пассивно следуют за колебаниями артериального давления (Zweifach B. W., 1974).

Вторая группа причин гемодинамических нарушений обусловлена включением регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы в ответ на возмущение (артериальная и венозная гипотензия, изменения химического состава крови и др.). Изменения микроциркуляции, наступающие в результате включения регуляторных механизмов, являются по своему биологическому смыслу адаптивными, однако приспособительный характер этих изменений не всегда оказывается реализованным в полном объеме, а часто имеет и негативные стороны. Последние могут рассматриваться как признаки циркуляторных нарушений*.

Уклонения различных параметров циркуляции в ответ на нервные и гуморальные стимулы могут оказаться адаптивными для системной гемодинамики и повреждающими для циркуляции на уровне терминального отдела сосудистого русла, и наоборот. Возникает своеобразный конфликт «интересов» циркуляции на различных функциональных уровнях. Например, возрастание артериального давления за счет сужения сосудов сопротивления оказы-

* В литературе термин «нарушения функций» используется неоправданно широко, весьма часто при любых уклонениях различных показателей от их нормального (среднестатистического) уровня. В этом случае термином «нарушения функций» обозначаются и изменения, носящие адаптивный характер и не являющиеся признаком нарушения деятельности какой-либо системы.

вается благоприятным для регионарного кровотока, ухудшая вместе с тем перфузию капилляров.

Шунтирование кровотока увеличивает венозный возврат и сердечный выброс, но ограничивает нутритивный кровоток. Очевидно, что включение «аварийных» регуляторных механизмов и перестройка сердечно-сосудистой системы на новый уровень функционирования часто определяют безуспешность терапевтических мероприятий, направленных на селективную коррекцию различных гемодинамических параметров (например, восполнение дефицита ОЦК) без воздействия на нервные и гуморальные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы.

Б. В. Цвайфах (1976) справедливо подчеркивал, что разрушающее влияние на организм циркуляторной недостаточности невозможно предотвратить «только механическим замещением первоначально потерянной крови».

7.2. СТРОЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ*

Кровообращение осуществляется по замкнутой системе сосудов с помощью насосов, объединенных в едином органе — сердце. Давление крови в разных отделах этой системы существенно различается, в связи с чем ее условно разделяют: а) система низкого давления, к которой относятся все венозные сосуды, правые отделы сердца, малый круг кровообращения, левое предсердие, капилляры; б) система высокого давления, состоящая из артериальных сосудов и левого желудочка сердца. Фактически в сердечно-сосудистой системе функционируют помимо сердца насосы, работающие за счет внешнего давления, а именно: крупные вены ног. Движение крови по ним осуществляется благодаря сокращению окружающих их мышц, а односторонненность этого движения к сердцу обеспечивается клапанами.

Анатомически артериальные сосуды делятся на три вида: а) эластические — аорта, легочная и безымянная артерии, б) мышечно-эластические — сонные и подключичные артерии и в) мышечные — средние и мелкие артерии. С уменьшением диаметра артериальных сосудов возрастает количество гладкомышечных элементов в их стенке, а следовательно, и их способность активно изменять свой просвет. В капиллярах мышечные элементы отсутствуют, а последние мышечные волокна в артериальных сосудах представлены на уровне прекапиллярных сфинктеров.

В отличие от артериальной системы, количество гладкомышечных элементов в венозных сосудах возрастает по мере увеличения их просвета. В зависимости от содержания мышечных волокон в стенке венозных сосудов последние разделяются на: а) мышечные, в том числе содержащие большое количество мышеч-

* Авт. Г. С. Мазауркевич, Б. И. Джурко.

ных волокон — крупные вены нижней половины туловища и нижних конечностей, со средним содержанием мышечных волокон — вены шеи, средние и мелкие вены нижних конечностей, с небольшим содержанием мышечных элементов — вены мелкого и среднего калибра, вены верхних конечностей и верхняя полая вена; б) безмышечные — вены мозговых оболочек, селезенки, сетчатки глаза, костей и плаценты.

По мере разветвления артериальных сосудов растет их суммарное поперечное сечение и, например, в брыжейке на уровне капилляров оно приблизительно в 800 раз больше, чем у аорты (Burton A. C., 1972). По этой причине гидростатическое давление крови и скорость кровотока снижаются по мере уменьшения калибра артериальных сосудов. Скорость кровотока в капиллярах составляет примерно от 1/100 до 1/1000 скорости кровотока в аорте, что способствует обмену веществ между кровью и тканями на уровне капилляров. По мере увеличения калибра венозных сосудов скорость кровотока в них постепенно возрастает, но все же остается существенно меньшей, чем в артериальных сосудах. Емкость венозного отдела сосудистого русла примерно в 10 раз больше артериального. Объем крови, содержащийся в венозных сосудах, в 5–6 раз превышает объем крови в артериальных сосудах.

Основной функцией системы кровообращения, как известно, является обеспечение обмена веществ между тканями и кровью, который осуществляется в микроциркуляторном русле. В понятие последнего входят кровеносные сосуды, диаметр которых превышает диаметр эритроцитов (около 7 мкм) не более чем в 10–12 раз (Селезнев С. А., Назаренко Г. И., Зайцев В. С., 1985), т. е. прекапиллярные сосуды (артериолы, метартериолы и прекапиллярные артериолы), капилляры, посткапиллярные сосуды (посткапиллярные венулы и венулы) и артериоло-венулярные анастомозы. Благодаря особенностям строения и расположения прекапиллярные сосуды подвержены нервным и гуморальным влияниям и могут существенно изменять системную гемодинамику (обеспечивая в физиологических условиях до 80 % ОПС), величину кровотока через капилляры и интенсивность транскapиллярного обмена (за счет изменений внутрикапиллярного гидростатического давления). Посткапиллярные сосуды способны существенно влиять на возврат крови к сердцу и ОПС, а также на величину гидростатического давления в капиллярах.

Обмен веществ между кровью и тканями происходит главным образом в капиллярах и лишь частично — в конце артериол и начале венул. Капилляры лишены нервных и мышечных элементов, а их стенки представлены одним слоем эндотелиальных клеток. Диаметр капилляров составляет в среднем 7–8 мкм (от 4 до 20 мкм). Количество капилляров в той или иной ткани различно, например, на 1 мм² кожи и скелетных мышц приходится, соответственно, около 40 и 1400 капилляров, но функционирует из них в физиологических условиях лишь 25–35 % (Козлов В. И., 1984).

Артериоло-венулярные анастомозы (АВА) функционируют в большинстве органов и тканей (в коже и подкожной ткани, мозге, печени, почках, сердце, легких, селезенке, кишечнике и других) и принимают участие в регуляции кровотока, в том числе капиллярного, через орган или регион. Диаметр АВА в различных органах неодинаков (в коже он составляет около 20 мкм, а в легких и селезенке достигает 390 мкм) и может активно изменяться: в стенках артериальных отделов анастомозов содержатся мышечные клетки и нервные волокна. Удельное значение АВА в регуляции кровотока зависит от их количества, которое в большинстве органов и тканей невелико. Наибольшее количество АВА функционирует в коже, принимая участие в теплоотдаче и существенно изменяя при этом величину капиллярного кровотока в регионе. Так, до 70 % тотального кровотока через бедренную артерию может осуществляться через АВА (Foldes A., Hales J. R. S., 1980), располагающиеся главным образом в коже, поскольку в скелетных мышцах истинные АВА практически отсутствуют (Б. И. Джурко, 1984). В скелетных мышцах кровоток может миновать капилляры через так называемые сквозные — проходные сосуды или метартериолы.

7.3. ОБЪЕМ КРОВИ*

Как известно, у позвоночных и человека кровь заключена в систему сосудов и не контактирует непосредственно с клетками тканей (закрытый, или замкнутый, тип сосудистой системы). Однако понятие «замкнутости», т. е. изоляции крови от окружающих тканей, справедливо лишь в морфологическом, но не в функциональном смысле. Дело в том, что объем жидкости, диффундирующий из кровеносного русла в ткани и обратно, превышает минутный объем кровообращения в 45 раз, т. е. у человека 225 л жидкости за 1 мин переходит из кровеносного русла в межклеточное пространство и столько же из тканей перемещается в обратном направлении (Гайтон А., 1969). Отсюда следует, что механизмы гиповолемии и восстановления ОЦК при шоке не могут рассматриваться без учета изменений внесосудистых водных пространств. Этот аспект проблемы рассмотрен в главах 8 и 11.

Объем крови у человека и других млекопитающих, один из самых стабильных параметров, составляет 6–9 % массы тела и в физиологических условиях изменяется в очень узких пределах. С этим связана, очевидно, и чувствительность организма к изменениям объема крови. У человека уменьшение ОЦК на 10 % не представляет опасности для жизни, так как может быть устранено за счет спонтанного поступления в активную циркуляцию вне-

* Авт. Г. С. Мазуркевич, Б. И. Джурко.

сосудистой жидкости или депонированной крови (Шанин Ю. Н., 1972). Потеря же 20 % ОЦК и более требует применения трансфузионной терапии, поскольку может привести к необратимым расстройствам гемодинамики.

В физиологических условиях объем депонированной и медленно циркулирующей крови составляет 25–33 % общего объема крови и является потенциальным резервом для увеличения объема активно циркулирующей крови, однако при шоке этот экстренный механизм ликвидации гиповолемии оказывается несостоятельным (Мазуркевич Г. С. и др., 1971, 1974; Greenway C. V., Lauth W. W., 1986). При повреждении тканей и сосудов параллельно происходит как выброс депонированной крови, так и ее потеря. Если повреждение сосудов в начальном периоде шока минимально, отмечается преходящая гиперволемия (Мазуркевич Г. С., 1971). Как правило, выброс депонированной крови в активную циркуляцию нивелируется внутренним или внешним кровотечением из поврежденных регионов.

Одномоментная потеря около 50 % ОЦК у крыс приводит к гибели 2/3 животных через 12 ч и 3/4 — через 24 ч. Естественно, что при большей скорости кровопотери расстройства гемодинамики тяжелее. С утилитарной точки зрения интерес представляют три причины возникновения гиповолемии при шоке: 1) наружное и внутреннее кровотечение; 2) депонирование крови в пределах сосудистого русла; 3) экставазация жидкой части крови, приводящая к возрастанию объема интерстициальной жидкости.

7.3.1. КРОВОПОТЕРЯ

Основную роль в генезе гиповолемии при травматическом, геморрагическом и ожоговом шоке играет наружная кровопотеря и крово- и плазмопотеря в травмированные ткани.

E. Parsons, D. B. Phemister (1930) установили, что увеличение массы травмированной конечности собак после их смерти составляло от 310 г до 1057 г (4,5–5,3 % массы тела), т. е. больше половины всей циркулирующей крови. После смерти животных, наступившей через 0,5–8 ч после травмы, увеличение массы конечностей превышало то количество крови, которое необходимо было удалить из других животных за аналогичный отрезок времени, чтобы у них наступила смерть. Этот парадоксальный, на первый взгляд, факт имеет несколько объяснений. Одно из них следующее: увеличение массы травмированной конечности происходило не только за счет кровотечения из поврежденных сосудов, но и вследствие последующей экставазации жидкости. Поэтому кислородная емкость крови животных при травматическом шоке могла быть большей, чем при «чистой» кровопотере, что и обусловило большую резистентность собак при травме конечностей.

А. Blalock (1930) показал, что АД после травмы конечности не снижается, если не происходит потери достаточного объема крови в поврежденные ткани, в частности, при прекращении притока и оттока ее перед травмированием лигированных сосудов. А. Blalock полагал, что причиной артериальной гипотензии после травм конечностей является значительная (до 5 % массы тела) кровопотеря в травмированные ткани. Ведущая роль кровопотери в генезе травматического шока была подтверждена и в более поздних экспериментах (Мазуркевич Г. С., 1971; Насонкин О. С., Пашковский Э. В., 1984).

Фракции циркулирующей крови в ответ на ее потерю в разных органах изменяются неодинаково. При потере 12 % ОЦК у крыс кровенаполнение легких уменьшалось на 25 %, а мышц и печени на 10 % (Aarseth P., 1970). При удалении 68,5 % циркулирующих эритроцитов в организме, в пересчете на всю ткань, больше всего эритроцитов обнаружилось в мышцах, почках и костях — 65 % оставшихся клеток (Muelheims G., 1959). После быстрой потери крови 80 % всех удалявшихся эритроцитов приходилось на долю печени, сердца, легких и мышц, и 20 % — на долю кожи, костей, почек и тонкого кишечника (Dellenback R., Muelheims G., 1960).

7.3.2. ДЕПОНИРОВАНИЕ КРОВИ

Вопрос о роли депонирования крови в генезе гиповолемии более сложен, что связано с особенностями регуляции емкостных сосудов разных регионов. При шоке происходит уменьшение кровенаполнения одних органов (кожа, мышцы, сердце) и возрастание — других (печень, почки, селезенка, легкие, головной мозг). Количественный анализ этих взаимоотношений показывает, что выход в циркуляцию депонированной крови из одних областей намного превышает ее секвестрацию в других регионах (Мазуркевич Г. С. и др., 1973). Отсюда следует, что депонирование крови не играет значимой роли в генезе гиповолемии. Вместе с тем депонирование крови в ряде регионов может оказаться небезразличным для адекватной циркуляции и транспорта кислорода в терминальном отделе сосудистого русла (Ковалев О. А., 1980). Расчеты показали, что доля депонированной крови при шоке по Кеннону составляет в почках 10, легких 11, головном мозге 21, печени 46% и в селезенке 68 % от суммарного кровенаполнения этих органов. Эти материалы согласуются с результатами изучения микроциркуляции, свидетельствующими об увеличении при шоке числа капилляров и посткапиллярных сосудов, в которых кровоток отсутствует из-за скопления форменных элементов крови (Храброва О. П., 1969). Этот фактор может играть решающую роль в генезе так называемой полиорганной недостаточности — при шоке страдает в первую очередь функция органов, находя-

щихся в условиях низкой перфузии (печень, почки, селезенка и т. д.).

Представляет интерес установленная V. Basalzo и соавт. (1971) прямая связь между величиной депонирования крови и летальности при шоке. В опытах на крысах авторами показано, что шок (модель Уиггерса) протекает существенно легче, если предупредить «усвоение» животными крови из резервуара. Однако P. R. Sale, C. H. Baker (1972) считают, что в условиях необратимости происходит не депонирование, а выход плазмы за пределы сосудистого русла вследствие изменения обмена жидкости на уровне капилляров.

7.3.3. ЭКСТРАВАЗАЦИЯ ЖИДКОСТИ

Роль экстравазации жидкости в генезе гиповолемии остается недостаточно ясной. С одной стороны, установлено, что при шоке происходит локальное повышение проницаемости сосудистой стенки для белков, электролитов и воды. С другой стороны, известно, что так называемая суммарная проницаемость сосудистого русла (результатирующая проницаемости и суммарной площади поверхности капилляров) при шоке не изменяется. В частности, при тяжелом быстротекущем шоке, по Кеннону, у крыс суммарный выход альбумина из сосудистого русла не отличается от контрольных величин (Мазуркевич Г. С. и др., 1973). Это свидетельствует о том, что локальное повышение проницаемости сосудов в ряде областей нивелируется ограничением площади капиллярной поверхности, в результате чего экстравазация жидкости при шоке существенно не возрастает (рис. 7.1.).

Однако такая ситуация характерна для тяжелых форм шока, наблюдаемых в эксперименте у нелеченных животных. В клинических условиях при экстренных массивных трансфузиях крови и ее заменителей происходит значительное перемещение жидкости в интерстициальное и внутриклеточное пространство, что обуславливает необходимость переливаний больших объемов жидкостей, намного превышающих объем сердечно-сосудистой системы. Использование с лечебной целью гепаринизированной крови в эксперименте также приводит к возрастанию объема местной кровопотери. У некоторых животных эта величина превышает исходные значения ОЦК (до воспроизведения шока). По данным K. Burkhardt, W. Peitsch (1975), в гематомах у собак и кроликов после переломов костей конечностей отмечается повышение фибринолитической активности и локальное уменьшение содержания фибриногена, что способствует кровопотере в поврежденные ткани.

Таким образом, гиповолемия при травматическом шоке связана преимущественно с местной кровопотерей в травми-

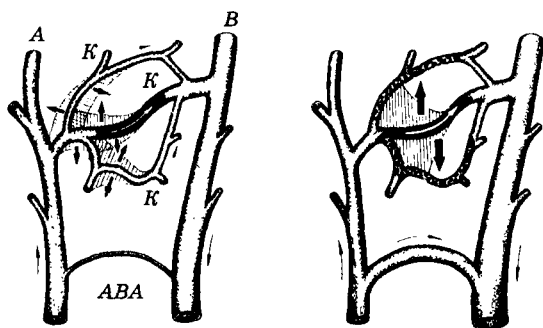


Рис. 7.1. Схема, иллюстрирующая гипотезу о соотношении кровотока в терминальном отделе кровеносного русла и обмена жидкой части крови на участке «сосуд—ткань» в норме и при травматическом шоке:

А — артерия; В — вена; АВА — артериоло-венулярный анастомоз; К — капилляры (тонкие стрелки обозначают направление кровотока, толстые — перемещение плазмы; заштрихованные площади соответствуют объему плазмы, вышедшей за пределы кровеносного русла)

рованные ткани и в меньшей мере — с депонированием крови и экстравазацией ее жидкой части (рис. 7.2).

Представленная структура гиповолемии, с несущественными отличиями, характерна как для травматического, так и геморрагического, ожогового шока и синдрома длительного раздавливания СДР. При других видах шока, для которых не характерны

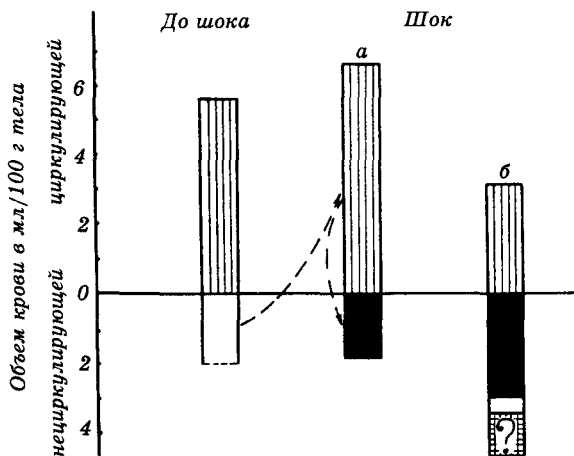


Рис. 7.2. Объем циркулирующей и нециркулирующей крови при травматическом шоке у крыс (а — на фоне травмирования, б — торпидная фаза):

■ — циркулирующая кровь; □ — депонированная во внутренних органах; ■ — депонированная в травмированных тканях

обширные повреждения тканей и сосудов (кардиогенный, анафилактический, септический шок) доминирующее значение приобретает депонирование крови и экстравазация ее жидкой части. В частности, при анафилактическом и эндотоксиновом шоке (*E. coli*) гиповолемия развивается вследствие депонирования крови в сосудах спланхнического региона (Downing S. E., 1983).

Значение гиповолемии в генезе расстройств циркуляции является определяющим, так как она играет роль пускового фактора, приводящего к уменьшению венозного возврата к сердцу (преднагрузки). В эксперименте на собаках показано, что констрикция задней полый вены сопровождается уменьшением сердечного выброса (СВ) с 3,5 до 1,9 л/мин и возрастанием ОПС с 3032 до 5048 дин. с. см⁻⁵ (Lifshitz M. D., Schrier R. W., 1973). В связи с этим современные практические рекомендации предусматривают, в первую очередь, восстановление ОЦК (т. н. «центральное» мероприятие), все другие лечебные процедуры относят к менее срочным, так называемым «фланговым» (Вэлин Э. и др., 1978; Wolf G., 1982).

7.4. ПАРАМЕТРЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ ДВИЖЕНИЕ КРОВИ*

Объем заключенной в системе сосудов крови определяет в значительной мере работу сердца и тонус различных сосудов, а следовательно, и другие параметры кровообращения (СВ, его регионарные фракции, уровень давления, под которым происходит движение крови по различным отделам системы циркуляции, сопротивление кровотоку).

7.4.1. ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТЬ СЕРДЦА

Снижение СВ и связанное с ним ограничение транспорта кислорода занимают центральное место в патогенезе шока различной этиологии (Altura B. M. et al., 1983). Известно, что потеря 20 % и более ОЦК сопровождается снижением СВ и возрастанием ОПС. При геморрагическом и травматическом шоке связь между ОЦК и СВ носит линейный характер (Селезнев С. А. и др., 1976). Благодаря возрастанию ОПС, степень артериальной гипотензии, как правило, меньше, чем СВ.

При септическом и эндотоксическом шоке ОПС снижается вследствие вазодилатации даже на фоне низкого СВ. Парадоксальная периферическая вазодилатация наблюдается и при кардиогенном шоке на фоне сниженной сократительной способности миокарда.

* Авт. Г. С. Мазуркевич, Б. И. Джурко, И. В. Крецер.

По-видимому, впервые С. G. Wiggers в 40-х годах XX века привел четкие данные о возможности развития сердечной недостаточности при шоке, которые были позднее подтверждены в лаборатории Сарнофф (Sarnoff S. J., 1955). Было, в частности, установлено, что при геморрагическом шоке у собак через 90 мин от начала процесса резко возрастает давление в левом предсердии. Обнаружено, что если при АД 30 мм рт. ст. повышается давление в левом предсердии, то последующие гемотрансфузии, несмотря на нормализацию системного АД, не предупреждают прогрессирования сердечной недостаточности и не устраняют явления шока.

Недостаточность обоих желудочков сочеталась с находками метаболических, энзиматических и морфологических признаков повреждений миокарда. Вместе с тем повреждения (фокальные некрозы) миофибрилл обнаруживались лишь у тех животных, которые погибали (или забивались) через 2 недели после шока. При этом патоморфологические находки были минимальными. Морфологические изменения при шоке вступали в противоречие с достаточной насосной функцией сердца и сократительной способностью миокарда, которые сохранялись долгое время после развития необратимости процесса.

Эти материалы, по данным S. E. Downing (1983), усиливают сомнения в том, что недостаточность сердца ответственна за циркуляторные расстройства и развитие необратимого геморрагического шока. Оценка сократимости миокарда по максимальной скорости прироста давления ($V_{\max}$) во время периода изоволюметрического сокращения и по величине выброса (определяемого по соотношению ударного и конечнодиастолического объемов) не позволили сделать четких выводов о роли повреждения миокарда в изменениях производительности сердца. U. B. Bruckner и соавт. (1972) полагают, что стабильность коронарного кровотока и его миокардиальной фракции является косвенным аргументом в пользу метаболической (но не циркуляторной) природы нарушений функции сердца. По данным К. Suzuki (1986), снижение СВ при тяжелых ожогах у собак (повреждение более 50 % поверхности тела) связано как с уменьшением преднагрузки, так и сократимости левого желудочка. У кошек и собак при геморрагическом шоке $V_{\max}$ остается неизменной, в то время как насосная функция сердца снижается (Downing S. E., 1983). Полагают, что изменения функции сердца, в том числе и под влиянием токсических продуктов, образующихся в результате гипоксии (например, МДФ-субстанции), развиваются в поздних периодах процесса. Синдром же низкого СВ обусловлен факторами преднагрузки (ограничение венозного возврата) и постнагрузки (возрастание периферического сопротивления сосудов).

7.4.2. ДАВЛЕНИЕ КРОВИ

Известно, что объемный ток жидкости через трубку Q пропорционален разнице давления на ее концах ($p_1 - p_2$) и обратно пропорционален сопротивлению R :

$$Q = (p_1 - p_2) : R.$$

Эту зависимость установил французский физик Пуазейль, изучавший закономерности течения жидкости в жестких трубках различного диаметра. Она характеризует и течение крови по кровеносным сосудам, хотя их радиус может активно и/или пассивно изменяться.

Наиболее важными характеристиками расхода крови в сосудах и их сопротивления является системное артериальное, центральное венозное и среднее капиллярное давление.

7.4.2.1. Артериальное давление

Артериальное давление — важнейший параметр функционирования артериального отдела сосудистого русла (системы высокого давления), величина которого является результирующей производительности сердца и общего периферического сопротивления сосудов. АД определяет не только перемещение крови от сердца к капиллярам, но и гидростатическое давление в капиллярах, которому принадлежит важная роль в транкапиллярном обмене жидкости, а также давление в венозном отделе русла. Вследствие трения крови о сосудистую стенку и увеличения суммарной площади поперечного сечения артериального русла давление по мере продвижения крови падает, достигая в артериальном конце капилляра 30–35 мм рт. ст.

Артериальная гипотензия — один из ранних достоверных признаков шока, который используется в клинической практике с конца XIX в. после того, как Jordan (1867) изучил динамику АД в опытах на животных. Высокая информативность и простота определения, в частности возможность регистрации уровня АД неинвазивными методами, позволяют использовать степень гипотензии для диагностики шока и контроля за его лечением на всех этапах оказания помощи пострадавшим, начиная с догоспитального этапа. Благодаря своей информативности уровень АД лежит в основе до сих пор используемой схемы определения тяжести шока, предложенной Кисом еще в 1919 г. Вместе с тем на определенных этапах разработки проблемы диагностическая значимость этого показателя явно переоценивалась, что привело к отождествлению понятий шока и артериальной гипотензии любой этиологии. С этим связано и появление терапевтических концепций, которые предполагают первоочередную нормализацию уровня АД

за счет вазоконстрикции, которая нередко оказывается несостоятельной.

В настоящее время считается, что артериальная гипотензия является лишь одним из многих факторов, определяющих течение и исход шока и уступает по своей патогенетической значимости и прогностической информативности ограничению капиллярной перфузии (Hardaway R. M. et al., 1964; Hardaway R. M., 1974). С этих позиций авторы объясняют свое негативное отношение к использованию вазоконстрикторов при шоке, в частности адреностимуляторов, которые ограничивают перфузию капилляров и маскируют гиповолемию.

7.4.2.2. Центральное венозное давление

Этот показатель отражает давление в правом предсердии, составляет в норме 5–12 см вод. ст. и определяется несколькими факторами: 1) величиной венозного возврата, зависящего от ОЦК; 2) функцией правого желудочка; 3) тонусом центральных вен; 4) экстравазкулярными факторами (сдавление вен, присасывающее действие грудной клетки и т. д.).

В зависимости от типа и стадии шока направленность и величина уклонений центрального венозного давления (ЦВД) определяются разными механизмами (Шустер Х. П. и др., 1981). При геморрагическом шоке ЦВД понижено из-за ограничения сил подпора — венозного возврата, в то время как при кардиогенном и септическом шоке оно возрастает в связи с функциональной недостаточностью правого желудочка, о чем свидетельствует увеличение его остаточного объема.

В прикладном аспекте важно, что измерение величины ЦВД можно использовать для определения дефицита ОЦК, а также (если исключены гиперволемиа и экстремальная централизация кровообращения) для диагностики недостаточности правого желудочка. О последней свидетельствует ЦВД выше 15 см вод. ст. (Шустер Х. П. и др., 1981).

7.4.2.3. Капиллярное гидростатическое давление

Капиллярное давление и эффективная обменная поверхность капилляров определяют скорость транкапиллярного массопереноса. Гидростатическое давление в капиллярах, составляющее в норме в среднем 25 мм рт. ст., при шоке снижено, что связано с падением системного перфузионного давления и изменениями соотношения пре- и посткапиллярного сопротивления кровотоку (повышение тонуса прекапиллярных сосудов в сочетании с дилатацией венул).

Вместе с тем при развитии шока капиллярное давление не следует пассивно за снижением артериального, поскольку этому

противостоят местные регуляторные механизмы. Даже если системное АД падает ниже 40 мм рт. ст., то капиллярное снижается лишь до уровня венозного (в брыжейке до 14–18 мм рт. ст.), что связано практически с полным закрытием прекапиллярных терминальных сосудов (Цвайфах Б. В., 1976).

Снижение давления в капиллярах приводит к закрытию части из них. При геморрагическом шоке у собак установлено закрытие 20 % капилляров в мышцах задних конечностей (Jokoјama H. et al., 1979; Hirakawa S. et al., 1982). В этих условиях снижалась транскапиллярная диффузия Na^{22} , которая была связана также и с перераспределением кровотока в необменные сосуды. Эти изменения блокировались феноксибензамином, но не денервацией конечности, что свидетельствует о гуморальных, а не нервных механизмах отмеченных нарушений.

Очевидно, что существуют мозаичные изменения давления в разных капиллярах одной и той же ткани. При травматическом и геморрагическом шоке на фоне значительного снижения регионального кровотока в скелетных мышцах происходит неравномерное кровоснабжение их тканей как на уровне мелких артерий и артериол, так и на уровне капилляров вплоть до полного прекращения кровотока в отдельных ангионах (Джурко Б. И., Пронин О. В., 1980). По данным В. Amundson и соавт. (1979), в скелетной мускулатуре кошек при геморрагическом шоке отмечалась выраженная констрикция артериол 3–4 порядка, при этом в части капилляров кровоток был постоянным, в некоторых отсутствовал вовсе или был прерывистым.

В поздних стадиях процесса микроциркуляторное русло в целом ведет себя как пассивный резервуар в связи с исчезновением констрикции мелких артериол. Подавление спонтанных вазомоторий прекапиллярных сосудов делает невозможным поддержание на необходимом уровне давления в капиллярах. Переливание крови или ее заменителей в этом периоде процесса увеличивает давление в капиллярах и вызывает постоянную фильтрацию жидкости, что уменьшает эффективный ОЦК (Цвайфах Б. В., 1976).

7.4.3. СОПРОТИВЛЕНИЕ КРОВОТОКУ

Расчетный метод определения сопротивления кровотоку базируется на формуле Пуазейля, которую в развернутом виде можно представить следующим образом:

$$Q = p \cdot \frac{r^4}{ln} \cdot \frac{n}{8},$$

где Q — объемный ток жидкости; $(p_1 - p_2)$ — перепад давления в начале и в конце трубки; r — радиус трубки; l — длина трубки; n — вязкость жидкости; $n/8$ — числовая постоянная, возникаю-

щая в результате интегрирования площади поперечного сечения цилиндрической трубки.

Сопротивление, оказываемое току жидкости, зависит от вязкости и геометрического фактора (поскольку $n/8$ величина постоянная):

$$R = \frac{ln}{r^4}.$$

Наибольшее влияние на сопротивление кровотоку как в физиологических условиях, так и при шоке оказывают изменения просвета кровеносных сосудов. На долю аорты, артерий большого и среднего калибра приходится 19 % ОПС, а на долю мелких артерий и артериол — около 50 %. Таким образом, терминальные артериальные сосуды длиной всего несколько миллиметров обеспечивают половину ОПС и являются «узким местом» сердечно-сосудистой системы. Эти сосуды, особенно прекапиллярные, более чувствительны, по сравнению с другими сосудами, к вазоактивным влияниям и местным химическим факторам. Они выполняют роль одного из регуляторов уровня системного АД и модуляторов нутритивного кровотока, так как от их активности зависит распределение кровотока по нутритивным и шунтируемым путям. Сопротивление капилляров и венул составляет соответственно 25 и 4 %, а на долю остальных сосудов приходится лишь 3 % ОПС (Витцлеб Э., 1986).

Для шока типично значимое возрастание ОПС, степень которого линейно зависит от снижения СВ, если оно не превышает 40 % исходного значения (Borgdorf P., 1983). Его физиологический смысл состоит в поддержании системного перфузионного давления, поскольку снижение СВ неизбежно приводит к артериальной гипотензии.

Как известно, в ответ на потерю крови в определенной последовательности включается ряд механизмов, направленных на увеличение тонуса сосудов (выход катехоламинов, вазопрессина, нейрогенный спазм, опосредуемый рецепторами синокаротидной и кардиоаортальной зон и др.). При незначительной гиповолемии (потеря 10–15 % ОЦК), не приводящей к изменениям системного АД, возрастает выход в циркуляцию вазопрессина, который обусловлен импульсацией с рецепторов предсердий и полых вен, реагирующих на изменения пульсового давления (Share L., Levy M. N., 1966; Henry J. P. et al., 1967; Share L., 1965). Аfferентной частью рефлекторной дуги, по которой реализуется выход вазопрессина, является блуждающий и симпатический нервы. Перерезка шейного ответвления блуждающего нерва предупреждает выход вазопрессина в ответ на кровопотерю (Clark B. J. et al., 1967; Share L., 1965).

Выход вазопрессина в сочетании с возрастанием прессорных рефлексов с висцеральных артерий (почечных, селезеночной, брыжеечных) ответствен за стабилизацию АД в торпидной фазе трав-

матического шока (Мазуркевич Г. С., 1976). Большая роль в выходе вазопрессина в ответ на болевое раздражение принадлежит гуморальной стимуляции нейрогипофиза катехоламинами (Тонких А. В., 1968).

При выраженной гиповолемии и артериальной гипотензии включаются рефлекторные механизмы, обусловленные стимуляцией баро- и хеморецепторов зон высокого давления (синокаротидной, аортальной и др.), которая приводит к спазму сосудов сопротивления вследствие нейрогенных и гуморальных влияний. При легком геморрагическом шоке (потеря крови в объеме 1,3–1,5 % массы тела) концентрация катехоламинов в плазме крови повышается в 2–3 раза, а при потере 4–4,5 % на фоне выраженной гипотензии она возрастает в 40–100 раз (Holobut W., 1962). Даже у адреналэктомированных (эпинефрэктомированных) собак в ответ на потерю 1 % крови (от массы тела) концентрация норадреналина в плазме возросла в 10 раз. По данным А. В. Dahlstrom, В. Е. М. Zetterstrom (1965), в условиях шока вазоконстрикция зависит не столько от циркулирующего в крови норадреналина, сколько от медиатора, выделяющегося локально в ткани из ганглиев вегетативной нервной системы и нервных окончаний. В поздних стадиях процесса кроме рефлекторной активации мозгового слоя надпочечников происходит непосредственная стимуляция хромаффинного аппарата высокой концентрацией водородных ионов, что наблюдается при денервации надпочечников.

Механизмы возрастания тонуса сосудов сопротивления, по-видимому, неодинаковы при быстро и медленно развивающемся шоке. При быстрой артериальной кровопотере до АД = 100, 75, 50 и 35 мм рт. ст. регионарная вазоконстрикция возрастает одинаково в интактной и денервированной конечности. При перекрестной перфузии конечности кровью собак с нормоволемией, опосредованная нервной системой вазоконстрикция была умеренной по сравнению с таковой, вызванной гуморальными агентами (Hall J. et al., 1976). Авторы полагают, что сужение сосудов конечности при быстрой геморрагии опосредовано первично циркулирующими в крови гормонами, но не адренэргическими нервами. В отличие от этого, при медленной кровопотере ($0,4 \text{ мл/кг} \cdot \text{мин}^{-1}$) реакции сосудов сопротивления обусловлены нейрогенными механизмами.

Важно отметить, что чрезмерное повышение тонуса резистивных сосудов может превысить физиологическую меру защиты и неблагоприятно сказаться на нутритивном кровотоке. Кроме того, возрастание ОПС приводит и к другим негативным последствиям, среди которых патогенетически значимыми являются увеличение нагрузки на сердце и ограничение венозного возврата. По современным представлениям, в схемах терапии должны быть предусмотрены способы ограничения резкой вазоконстрикции. В ряде случаев при шоке благоприятный эффект оказывает «умеренная мягкая артериальная гипотензия», достигаемая примени-

ем адреноблокирующих препаратов. Это создает более благоприятные условия для капиллярного кровотока и диффузии кислорода в ткани по сравнению с теми, которые создаются при высоком АД (Miles J., 1972). В частности, при геморрагическом шоке феноксибензамин и кортикостероиды уменьшают коэффициент лактат/пируват и увеличивают включение глюкозы в цикл трикарбоновых кислот (Schumer W., 1968).

Тем не менее повышение давления за счет спазма резистивных сосудов наряду с другими механизмами (возрастанием утилизации кислорода из единицы объема крови) до известных пределов полностью компенсирует гемодинамические сдвиги, возникающие после гиповолемии.

7.4.4. ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Реологические свойства крови (определяющие ее текучесть) могут существенно меняться в различных участках кровеносного русла, на что оказывают значительное влияние гидродинамические факторы и геометрия сосудистого русла. Текучесть крови определяется в основном динамической вязкостью крови. Плазма крови обладает большей вязкостью, чем вода (примерно в 1,8 раза), из-за содержания в ней белков, главным образом глобулина и фибриногена. Вязкость цельной крови примерно в 3 раза больше, чем плазмы, и возрастает по мере увеличения количества эритроцитов. При этом в некоторых случаях вязкость крови с меньшим гематокритом может превысить вязкость крови с большим гематокритом, но с меньшим содержанием в ней белков (Dintenfass L., 1962).

Поток крови неоднороден и состоит из слоев эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, белковых молекул, а также молекул воды, электролитов и др. Трение между отдельными слоями различно, что предопределяет различную вязкость крови при изменении ее состава. Кровь характеризуется большей вязкостью при малых скоростях движения, низком давлении, а также в условиях гипотермии. Вязкость крови снижается с уменьшением диаметра сосудов, однако в капиллярах она возрастает. Тем не менее эритроцит деформируется и в физиологических условиях легко проходит через капилляр, даже если его диаметр превышает диаметр капилляра. При этом, действуя как поршень, эритроцит способствует обновлению жидкости и других диффундирующих веществ, находящихся вдоль стенок капилляров. Вязкость в капиллярах возрастает при прохождении по ним как гранулоцитов, жесткость и диаметр которых больше, чем у эритроцитов (Adel R. et al., 1970), так и более ригидных и вязких макрофагов (Roser B., Dintenfass L., 1966).

При снижении скорости кровотока в системе микроциркуляции на уровне венул и мелких вен происходит образование эрит-

роцитарных агрегатов по типу «монетных столбиков» (за счет сцепления клеток по типу поверхностных контактов) и возрастание вязкости крови. В физиологических условиях агрегаты легко распадаются при увеличении скорости кровотока. Снижение скорости кровотока в системе микроциркуляции при шоке более выражено, продолжительно и образование эритроцитарных агрегатов приобретает генерализованный характер, чему способствует также изменение свойств эритроцитов (объема, формы, внутренней среды, метаболизма) и окружающей их среды (Селезнев С. А., Вашетина С. М., Мазуркевич Г. С., 1976). Агрегация эритроцитов может способствовать развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, но может являться и следствием его.

Нарушения реологических свойств крови у пострадавших с шоком (травматическим, геморрагическим, септическим и кардиогенным) характеризуются фазностью развития: первоначальное увеличение вязкости крови по мере развития шока сменяется ее снижением. Выраженное уменьшение вязкости крови свидетельствует о глубоких и стойких нарушениях в микроциркуляторном русле (стаз и секвестрация крови, развитие плазмотока) и наиболее характерно для терминальных состояний, рефрактерных к реанимационным мероприятиям (Радзивил Г. Г., Минскер Г. Д., 1985).

7.5. РЕГИОНАРНЫЙ КРОВОТОК*

Изменения СВ дают интегративное представление о перфузии всех тканей организма и возможностях суммарного транспорта кислорода, но не приложимы для оценки циркуляторного гомеостаза конкретных органов. Разные ткани различаются скоростью метаболизма, а следовательно, и неодинаковым его циркуляторным обеспечением. Известно, например, что коронарный кровоток в 3 раза интенсивнее, чем в организме в среднем, миокард потребляет 8–10, а весь организм — 0,3 мл кислорода на 100 г массы за 1 мин (Sabiston D., 1974). При этом миокард потребляет 70 % доставляемого ему кислорода, скелетная мускулатура в покое утилизирует из притекающей крови только 1/3 кислорода, в то время как при работе — до 75 % (Рашмер Р., 1981). Таким образом, в части регионов прослеживается тесная зависимость потребления кислорода от интенсивности метаболизма.

Однако в большинстве тканей, кроме скелетной мускулатуры и миокарда, кровоток не зависит от метаболической активности тканей и потребности их в кислороде. Известно, что потребление кислорода кожей невелико, в то время как кровоток через нее при отдаче тепла очень интенсивен. Поэтому при гипотермии

* Авт. Г. С. Мазуркевич, И. В. Крецер.

кровоток в коже кистей рук может уменьшиться с 12–15 до 1 мл/мин на 100 г, т. е. до уровня, минимально необходимого для покрытия метаболических затрат этой ткани (Savin B. et al., 1984). Метаболическая активность почек требует намного меньше кислорода, чем они получают, поэтому содержание кислорода в оттекающей от них крови близко к таковому в артериальной (Рашмер Р., 1981).

Высокая метаболическая активность тканей в состоянии покоя лимитирует «резерв кровотока», т. е. его максимально возможный прирост по сравнению с обычными условиями жизнедеятельности. Поэтому кровоток в коже и мышцах может увеличиваться в 18–20 раз, а в почках — лишь на 25 %.

В условиях шока при снижении СВ включаются генетически запрограммированные механизмы, направленные на выживание организма путем поддержания витальных функций, которое обеспечивается оптимизацией распределения между органами ограниченных резервов кислорода. Эта мозаичность регионарных перераспределений СВ получила всестороннее подтверждение в эксперименте и клинике.

Общий вывод этих исследований состоит в том, что в условиях низкого СВ и артериальной гипотензии происходит перераспределение кровотока в пользу жизненно важных органов за счет «обкрадывания» других. Основой этого механизма являются разнонаправленные изменения регионарного сопротивления сосудов. В привилегированном положении оказываются мозг, сердце, дыхательная мускулатура, многие эндокринные железы, т. е. важнейшие исполнительные органы, а также структуры, обеспечивающие их нейрогуморальную регуляцию (Селезнев С. А., Мазуркевич Г. С., 1977).

7.5.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГИОНАРНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ КРОВОТОКА И НЕКОТОРЫЕ ИХ МЕХАНИЗМЫ

Г о л о в н о й м о з г. Кровоток в головном мозге остается стабильным при изменениях АД в широком диапазоне. При искусственно вызванных колебаниях АД от 80 до 160 мм рт. ст. (кровопотеря или введение метараминола) у крыс кровоток в парасагиттальной области остается стабильным. При большей гипотензии отмечен «срыв» ауторегуляторных механизмов. При геморрагическом шоке у собак на фоне гипотензии 35 мм рт. ст. мозговой кровоток снижался лишь до 31 %, в то время как печеночный — на 69 %, при этом pO_2 и pCO_2 в мозге существенно не изменялись (Ferratana F. J. et al., 1976). Более того, в определенных экспериментальных условиях (40 мм рт. ст. в течение 120 мин) кровоток в мозге при шоке возрастал с 27 до 66 мл/мин на 100 г массы органа (Takasuke J. et al., 1972).

Остается неясным, в одинаковой ли степени изменяется кровоток в различных отделах мозга. С одной стороны, методом меченых микросфер показано, что при геморрагическом шоке кровоток во всех отделах мозга изменяется одинаково, в связи с чем тотальная мозговая фракция СВ отражает изменения кровообращения в каждом участке мозга (Slater G. et al., 1975). С другой стороны, известно, что кровопотеря у собак приводит к внутри-мозговому перераспределению кровотока, при котором наиболее стабильными оказываются его фракции в стволе мозга и сером веществе полушарий (Mueller S. M. et al., 1977). В условиях искусственной вентиляции легких у крыс кровоток в 13 областях головного мозга изменялся дифференцированно. Наибольшая скорость отмечалась в бугорках четверохолмия, полосатом теле и мозжечке (Horton R. W. et al., 1980).

По-видимому, мозаичность изменений мозгового кровотока неодинакова при различных видах шока. При эндотоксическом шоке у свиней (гипотензия 50 мм рт. ст.) обнаружено снижение кровотока в коре полушарий и мозжечке на фоне неизменного кровоснабжения ствола. При геморрагическом шоке аналогичная гипотензия не влияла на кровоток ни в одной области мозга. Полагают, что причиной ограничения кровотока в ряде областей мозга является не гипотензия, а селективное вазоконстрикторное действие эндотоксина на некоторые регионы (Miller C. F. et al., 1987).

Конкретные механизмы, ответственные за стабильность кровоснабжения мозга, недостаточно ясны. Даже в различных колониях крыс линии Вистар эти механизмы могут существенно различаться (Berntman L. et al., 1979). У одной из них гипоксия (pO_2 во вдыхаемом органе 25–30 мм рт. ст. без гипоканнии) приводила к шестикратному увеличению мозгового кровотока и возрастанию регионарного потребления кислорода на 180 %. Этот эффект гипоксии существенно нивелировался адреналэктомией. У крыс другой колонии в условиях гипоксии потребление кислорода возрастало лишь на 20–30 % и не изменялось после адреналэктомии. Авторы полагают, что существуют несколько механизмов увеличения потребления кислорода при гипоксии, один из которых связан с действием катехоламинов.

Л. М. Ауег и соавт. (1981) показали, что гиперканния и геморрагическая гипотензия приводят к существенному расширению артерий мягкой мозговой оболочки кошек, которое не усиливалось после применения альфа-адреноблокаторов (фентоламин или феноксифензамин). Авторы считают несостоятельной гипотезу о симпатической вазоконстрикции этих сосудов, препятствующей их максимальной дилатации при указанных воздействиях раздельно или при их сочетании.

Важную роль в регуляции церебрального кровотока, в том числе и при шоке, играют магистральные артерии мозга (Мчедlishvili Г. И. и др., 1972, 1976). Доказано, что механизм ответных

реакций — нервный, хотя посредством каких рецепторов они запускаются, остается во многом неясным. Допускают, что и регуляция тонуса пилальных сосудов может осуществляться посредством рефлексов с барорецепторов сосудистой системы либо с хеморецепторов нервной ткани.

По данным J. Nyary и соавт. (1977), «срыв» ауторегуляции мозгового кровотока при гипотензии 55–35 мм рт. ст. не связан прямо с величинами АД и $p\text{CO}_2$, а коррелирует с уменьшением рН, что свидетельствует о связи ограничения кровотока в мозге с развитием метаболического ацидоза.

М и о к а р д. При геморрагическом шоке у собак коронарный кровоток не снижался на протяжении всего периода гипотензии, несмотря на резко сниженный СВ. ОПС быстро нормализовалось, в то время как сопротивление коронарных сосудов оставалось уменьшенным, главным образом за счет его миокардиального компонента (Bruckner U. B. et al., 1972). При экспериментальной гипотензии (40 мм рт. ст. в течение 120 мин) кровоток в сердце увеличивался с 78 до 114 мл/мин на 100 г массы органа.

Показано, что снижение внутрикоронарного давления со 100 до 75 мм рт. ст. сопровождается лишь транзиторным уменьшением кровотока. При относительной ишемии миокарда происходит повышение образования вазодилататорных нуклеотидов (аденозин, инозин и др.), под влиянием которых кровоток быстро возвращается к исходному уровню. Эта реакция проявляется до тех пор, пока системное АД не опускается ниже 40 мм рт. ст. (Bond R., Green H., 1983).

При шоке механизм регуляции коронарного кровотока двухкомпонентный, поскольку наряду с ауторегуляторными реакциями наблюдаются метаболические изменения в миокарде, способствующие уменьшению сопротивления коронарных сосудов. Метаболические изменения обусловлены преобладанием симпатических влияний на миокард с рецепторов главных рефлексогенных зон и торможением вагусной стимуляции. Следствием действия этих нейрогенных механизмов регуляции является тахикардия, повышение сократимости миокарда и т. д.

Вместе с тем при выраженном уменьшении СВ абсолютное значение миокардиальной фракции может снижаться. Это послужило основанием связывать нарушения коронарного кровотока с развитием необратимого шока. Однако при нормальном содержании газов в крови метаболизм в миокарде может длительно поддерживаться на неизменном уровне даже при выраженной геморрагической гипотензии.

При терминальных снижениях давления основная роль в поддержании кровотока в миокарде принадлежит механизмам ауторегуляции, а не симпатическим влияниям.

Неясно, являются ли эти закономерности общими для всех видов шока. По оценке R. Bond, H. Green (1983), строгие данные о динамике коронарного кровотока в миокарде при септическом

шоке отсутствуют. При эндотоксическом шоке ответ коронарных сосудов напоминает изменения, отмеченные при геморрагии, а основным регуляторным механизмом являются изменения метаболизма в миокарде. При кардиогенном шоке артерии могут быть максимально дилатированы, поэтому они не в состоянии отвечать на снижение давления дополнительной дилатацией. Однако при неповрежденных сосудах механизмы ауторегуляции являются ведущими в компенсации нарушений коронарного кровотока при кардиогенном шоке.

О р г а н ы с п л а н х н и ч е с к о г о р е г и о н а. В органах брюшной полости и забрюшинного пространства (печень, поджелудочная железа, почки, желудочно-кишечный тракт) отмечается существенное ограничение кровотока. По данным С. Е. Носк (1982), при геморрагическом шоке у собак снижение среднего АД со 130 до 71 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением суммарного почечного кровотока с 3,75 до 1,92 мл/г в мин, при этом кровоток во внешней части коркового слоя уменьшался с 4,2 до 0,93, а в субкортикальном слое — с 1,93 до 0,98 мл/г в мин. Исключения составляют надпочечники, в которых в ответ на гипотензию отмечается снижение сопротивления сосудов, в результате чего кровоток не изменяется (Houck P., Lutherer L., 1983).

Кровоток перераспределяется и на уровне надпочечников — при геморрагическом шоке у собак кровоток в корковом слое уменьшался на 50 %, а в мозговом увеличивался в 4 раза (Breslow M. J. et al., 1987). Денервация надпочечников приводила к тотальному ограничению кровотока на 50%, а раздражение большого и малого чревных нервов увеличивало кровоснабжение мозгового слоя в 5–10 раз, не изменяя кровоток в коре. Полагают, что перераспределение кровотока в пользу мозгового слоя определяется увеличением симпатической импульсации.

С к е л е т н а я м у с к у л а т у р а. При шоке различной этиологии в мышцах отмечено резкое ограничение кровотока, сопровождающееся «обкрадыванием» нутритивных сосудов и вследствие этого — уменьшением суммарной площади капиллярной фильтрации (Amundson B. et al., 1979; Yokoyama H. et al., 1979). По данным S. Hirakawa и соавт. (1982), в мышцах задней конечности собак при геморрагическом шоке диффузия Na^{22} снижается на 44 % вследствие закрытия 20 % капилляров. Изменения перфузии мышц (уменьшение рН в мышцах до 6,89, замедление кровотока в венах 4 (диаметр 25 мкм) и 1 порядка (диаметр 160 мкм), утрата вазомоций артериолами 4 порядка (диаметр 17 мкм) являются признаками необратимости процесса (Hutchins P. M., 1973; Medegard A. et al., 1977).

Особое положение занимает дыхательная мускулатура. В условиях сниженного СВ возрастают частота и объем дыхания, что сопровождается увеличением энергозатрат и кровотока в дыхательной мускулатуре до 361 %. В условиях искусственной вентиляции легких перфузия дыхательных мышц уменьшается в 7 раз (Vires N. et al., 1983).

При эндотоксиновом шоке у собак кровоток в диафрагме возрастает в 2 раза, а в наружных межреберных мышцах — в 6 раз, при этом резко уменьшается оксигенация крови, оттекающей по венам диафрагмы (Hussain S. N. A. et al., 1986).

7.5.2. ЦЕНТРАЛИЗАЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Генеральная закономерность изменений регионарных фракций СВ при шоке, известная с первых десятилетий прошлого столетия, послужила основанием для введения понятия «централизация кровообращения», т. е. привилегированного кровоснабжения органов жизнеобеспечения на фоне артериальной гипотензии, развившейся вследствие низкого СВ. Впервые сформулированное, по-видимому, W. Cannon, это понятие прочно вошло в литературу по шоку, терморегуляции, эволюционной физиологии, гипоксии и т. д., получило свое обоснование в эксперименте и подтверждение на клиническом материале.

Одно из первых фундаментальных исследований в этом направлении сделано немецкими исследователями во время Второй мировой войны (Duesberg H., Schroder W., 1944). Авторами было установлено, что гемодинамические сдвиги при геморрагическом шоке у человека и в экспериментах на собаках (потеря 45 % ОЦК) аналогичны. При этом были зарегистрированы два последовательно развивающихся периода перераспределения кровотока. Первый — децентрализация, физиологический смысл которой авторы видели в уменьшении АД и, следовательно, величины кровотока. Второй период — централизация, которую авторы считали «аварийной», препятствующей катастрофе, «ввиду редукции путей кровотока» несмотря на снижение систолического и минутного объема сердца (Ахунбаев И. К., Френкель Г. Л., 1967).

По данным H. Duesberg и W. Schroder, централизация кровообращения представляет собой приспособительную реакцию, ключевым звеном которой является выключение из циркуляции «второстепенных периферических органов» («редукция путей кровотока»). Согласно классификации этих авторов, один из периодов шока трактовался как симпатикотоническая «централизация кровообращения» или «коллапс напряжения».

Регионарные перераспределения кровотока характерны не только для шока и других патологических процессов (гипоксия), но и для обычных условий жизнедеятельности (пищеварение, действие высоких и низких температур, мышечная работа, ныряние и т. д.). Р. Рашмер (1981) приводит простой пример из повседневной жизни, когда сердечно-сосудистой системе и ее регуляторному аппарату приходится решать сложную задачу, например, обеспечивать «бег при жаркой погоде после сытного обеда». Сложная иерархическая система регулирования позволяет оптимизировать гемодинамические реакции в условиях их кажущейся несовмести-

мости. Известно, например, что кровообращение в коже играет, с одной стороны, важную роль в регуляции теплоотдачи и поддержании постоянства температуры тела. С другой — является частью общей системы кровообращения. В ряде случаев эти две функции кожного кровообращения оказываются трудно реализуемыми (мышечная нагрузка, выполняемая на высоте). Показано, что в этом случае в первые 1–2 мин происходит снижение кожного кровотока на 25 % за счет перераспределения его к активно функционирующим тканям. Но уже с 5 мин он начинает превышать исходное значение и продолжает возрастать, пока длится мышечная нагрузка (Durand J., 1977).

Известны яркие примеры быстрых регионарных перераспределений кровотока при изменениях функций, в том числе и при действии экологических факторов. Так, при повышении температуры кровотоков в хвосте ондатры, который выполняет роль теплообменника, может за 2–3 мин увеличиваться в 400 раз, достигая 10 % СВ, хотя этот орган составляет лишь 5 % массы тела. При этом изменяется не только тотальная фракция СВ через орган, но и соотношение шунтируемого и нутритивного кровотока.

При мышечной работе у обезьян (нагрузка на велоэргометре) обнаружено увеличение кровотока в работающей конечности на 585, а в миокарде на 35 % на фоне неизменного кровотока в мозге. Одновременно тотальный кровоток снижается в органах брюшной полости, коже, неработающих мышцах, почках соответственно на 21; 38; 30 и 16 % (Holiner A. R., Hales J., 1983).

Четкие изменения регионарного кровотока отмечаются при гипоксии различного генеза. Они направлены в первую очередь на поддержание адекватного кровоснабжения мозга и миокарда. У морского слона в покое кровоток в сонной артерии достигает 1200 мл/мин, а в подвздошной — 1600 мл/мин. После ныряния (под водой) кровотоков в подвздошной артерии полностью прекращается, а в сонной остается неизменным (Citters R. et al., 1965).

Физиологический смысл распределений кровотока при гипоксии, мышечной работе, изменениях температуры внешней среды и шоке принципиально одинаков и адаптационная роль мозаичных изменений кровотока сомнений не вызывает. Тем не менее существуют определенные различия в структуре реакций «централизации» — «децентрализации» кровообращения при разных воздействиях. Например, если при гипотермии в привилегированном положении оказывается все «ядро» тела за счет обкрадывания «плаща» (оболочки), то при потере крови и шоке — лишь часть «ядра», в первую очередь мозг и сердце и часть «плаща» (дыхательная мускулатура).

Различают распределение потоков и объемов крови. Первое из них определяется изменениями тонуса резистивных сосудов, в то время как второе — сократимостью емкостных сосудов, неодинаковой в разных органах. В разных физиологических условиях реакции резистивных и емкостных сосудов, как прави-

ло, неоднонаправленны. При экспериментальном травматическом шоке отмечено уменьшение объемов крови во всех органах. Однако наиболее выраженным оно было в коже и почках, в то время как в сердце, гипофизе, головном мозге, легких и печени кровенаполнение уменьшалось не так значительно, как ОЦК (Мазуркевич Г. С. и др., 1973).

Вопрос о реакциях емкостных сосудов при экстремальных воздействиях, в том числе и при шоке, изучен пока недостаточно. Поиски в этом направлении следует считать перспективными, поскольку управление механизмами регуляции тонуса емкостных сосудов позволит изменять степень депонирования крови в сосудах низкого давления и корректировать до известных пределов степень гиповолемии.

Применительно к проблеме шока наибольший теоретический и прикладной аспект имеет перераспределение потоков в крови, т. е. «централизация — децентрализация» кровообращения в ее классическом понимании. Это связано с большей адаптационной ценностью централизации потоков крови по сравнению с объемами. Дело в том, что в ходе эволюции происходило уменьшение ОЦК, приходящегося на единицу массы тела, но возрастала скорость ее циркуляции. Если у амфибий и рептилий сердце обеспечивает около 1 оборота ОЦК в минуту, то у млекопитающих с такой же массой тела — 10 оборотов в минуту, а в экстремальных условиях (гипоксия, тяжелая мышечная работа) их число может возрастать еще на порядок. В связи с этим адаптационная роль централизации потоков у животных с высокими энергетическими потребностями несравнимо выше, нежели централизации объемов. Существование же специализированных регуляторных (мозг, эндокринные железы) и исполнительных (сердце, почки) органов с высоким метаболизмом определило формирование механизмов более избирательного перераспределения потоков крови по сравнению с ее объемами.

Выделяют несколько уровней централизации кровообращения, включение которых позволяет организму оперативно поддерживать на адекватном уровне кровоснабжение жизненно важных органов на фоне низких значений СВ и артериальной гипотензии (Селезнев С. А. и др., 1976; Мазуркевич Г. С. и др., 1981).

Первый из них — **тканевый**, для которого характерно перераспределение кровотока на уровне терминального отдела сосудистого русла, в результате которого происходит пробрасывание крови по шунтам, минуя капилляры (ограничение нутритивного кровотока). Однако вопрос о физиологической сущности и истинной адаптационной сущности этого механизма при шоке остается неясным. Во-первых, до сих пор окончательно не выяснено, существуют ли истинные артериоло-венулярные анастомозы (АВА) во всех тканях. Во-вторых, не определены количественные взаимоотношения между нутритивным и шунтируемым кровотоком в органах, где достоверно установлено наличие шунтов (Мазурке-

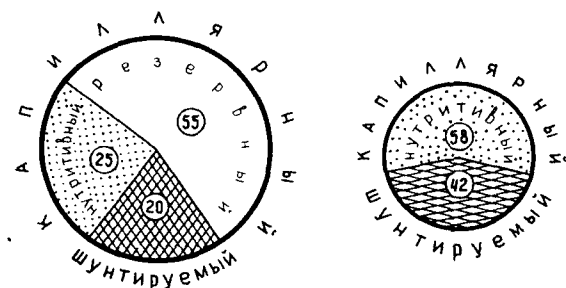


Рис. 7.3. Соотношение различных фракций кровотока (%) в норме (слева) и при шоке

вич Г. С., 1980). Полагают, что в организме в целом капиллярный кровоток составляет 80 % СВ (25 % — нутритивный и 55 % — резервный), а по шунтам проходит 20 % СВ (рис. 7.3). Величина кровотока через АВА в тканях задних конечностей кошек неодинакова у различных особей и колеблется от 0 до 20 % (Джурко Б. И., 1983). При тяжелом геморрагическом шоке в опытах на собаках отмечено снижение абсолютных величин нутритивного и резервного кровотока и увеличение шунтируемого, что рассматривается как прогностически неблагоприятный признак (Shoemaker W. C. et al., 1976). В кишечнике через АВА проходит менее 5 % регионарного потока крови, в связи с чем I. P. Delaney (1969) считает невероятным, что шунтирование может играть большую роль даже в локальном контроле кровообращения органов брюшной полости.

В экспериментах с геморрагическим шоком у кошек ограничение кровотока в задних конечностях (в 18 раз по сравнению с исходной величиной) сочетается с уменьшением шунтирования в коже при сохранении минимального кровотока через капилляры (Джурко Б. И., 1983).

В настоящее время не представляется возможным сделать обоснованное заключение о роли централизации кровообращения на тканевом уровне в адаптации организма к гиповолемии, что связано как с противоречивостью данных литературы, так и с двойными последствиями шунтирования кровотока. С одной стороны, эта реакция обеспечивает укорочение пути крови и способствует возрастанию венозного возврата, а с другой — ограничивает нутритивный кровоток, усугубляя тем самым тканевую гипоксию. Дальнейшие изыскания по шунтированию кровотока представляются важными не столько в плане определения роли АВА в увеличении венозного возврата, сколько в генезе гипоксии и нарушений транскапиллярного массопереноса вследствие ограничения нутритивного кровотока.

Второй уровень централизации — **органный (регионарный)** обеспечивает избирательное кровоснабжение отдельных, чаще всего центральных участков органов, как это показано на примере печени и почек. В поздних стадиях травматического шока (по Кен-

нону) у кошек объем почечной перфузии уменьшался в 5 раз, при этом соотношение «кровоток в коре/кровоток в мозговом веществе» уменьшалось с 9:1 до 1:1 (Селезнев С. А. и др., 1974).

Третий — **системный** уровень централизации характеризуется привилегированным кровоснабжением одних органов или регионов тела за счет «обкрадывания» других.

Очевидно, что такое деление удобно в дидактических целях, но оно не отражает наличия тесных функциональных связей, существующих между изменениями системных, регионарных и тканевых перераспределений кровотока, о закономерностях включения которых известно крайне мало. Тем не менее есть основания полагать, что перечисленные уровни централизации включаются в определенной последовательности и являются различными звеньями одного процесса — адаптации организма к циркуляторной гипоксии.

Применительно к проблеме шока (патогенезу циркуляторных нарушений, их диагностике, контролю коррекции) важным представляется анализ перераспределений СВ на системном уровне. С прикладной точки зрения, большое значение могло бы иметь определение степени централизации кровотока, в частности, для выбора при терапии пострадавших с шоком централизующих или децентрализующих препаратов. Это тем более важно, что попытки использовать для этих целей косвенные показатели, например, уровень АД и величину ОПС, оказались малоперспективными. Полагают, что величина АД не является информативным показателем перфузии тканей и эффективности вазоактивной терапии. По мнению М. Nickerson (1970), сосудосуживающие вещества используются в терапии шока не из-за больного, а из-за врача, который чувствует себя лучше, если уровень АД высокий.

Теоретическое и прикладное значение имеет разработка способов количественной оценки степени централизации кровотока, которые дали бы возможность выразить этот показатель в системе безразмерных единиц (например, в пределах «0—1»). Это позволило бы получить сопоставимые данные у разных классов животных и человека и в различных условиях наблюдения. Один из таких приоритетных способов разработан в нашей стране (Мазуркевич Г. С., Крецер И. В., 1983). Он основывается на определении расхода крови в нескольких точках сосудистой системы — задней полый вене и легочном стволе. Известно, что кровоток по задней полый вене характеризует отток крови от большей части тканей каркаса тела, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, т. е. не содержит фракций крови, оттекающей от жизненно важных органов. Кровоток же по легочному стволу является результатом суммарного оттока крови от всех регионов тела, включая сердце. Очевидно, что разность потоков крови в этих сосудах будет включать в себя в качестве определяющей фракции отток крови от жизненно важных органов (мозг, сердце, щитовидная железа, дыхательная мускулатура). На основании ве-

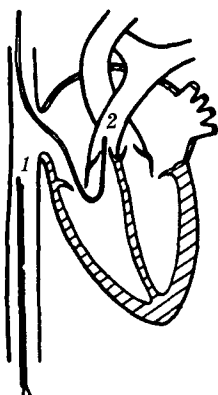


Рис. 7.4. Расположение термодатчиков при одновременной регистрации кровотока в легочном стволе и задней поллой вене:

1 — задняя полая вена;
2 — легочный ствол

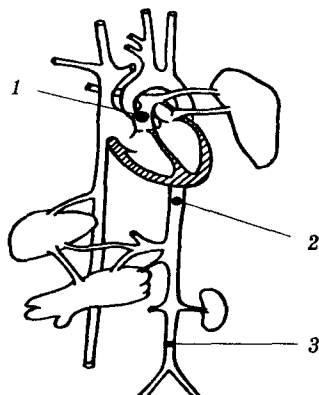


Рис. 7.5. Расположение датчиков при определении централизации кровообращения методом электромагнитной флоуметрии:

1 — легочный ствол; 2 — аорта непосредственно под диафрагмой;
3 — аорта перед бифуркацией

личин потоков крови в легочном стволе (Q) и задней поллой вене (q) рассчитывают коэффициент централизации кровообращения (КЦК):

$$\text{КЦК} = \frac{Q - q}{Q}.$$

Способ реализуется на основе методов термодилуции (рис. 7.4.), электромагнитной флоуметрии (рис. 7.5.) или модифицированного метода водородного клиренса (Джурко Б. И., Крылов М. К., Либерман А. М., 1995). В последних вариантах использование дополнительных датчиков, помещенных на брюшной аорте, позволяет расшифровать структуру КЦК, т. е. определить вклад в его изменения отдельных регионов (системы воротной вены, почек, тканей каркаса тела).

Разработаны способы компьютерной оценки централизации кровообращения, базирующиеся на методе термодилуции (Мазуркевич Г. С. и др., 1984). Оценка централизации в эксперименте и клинике дала совпадающие результаты, которые позволили уточнить физиологическую роль этой реакции в генезе шока и закономерности включения ее в ответ на шокогенное воздействие.

По данным эксперимента, направленность изменений перераспределений кровотока в ответ на возмущение (потеря 20–50 % ОЦК) зависит от исходных значений КЦК. При высоких исходных величинах КЦК происходит децентрализация (снижение КЦК), а при низких — централизация кровотока. В поздних стадиях процесса неизбежно развивается выраженная централизация потоков крови. При этом у ненаркотизированных животных

централизация кровотока была в 1,3 раза выше, чем на фоне наркоза (Крецер И. В., 1986). При шоке различной тяжести установлены оптимальные границы колебаний степени централизации кровотока — выход КЦК за пределы оптимального диапазона (0,35–0,45) является прогностически неблагоприятным.

Механизмы регионарных перераспределений кровотока изучены неполно. Очевидно, что эти реакции стали возможными вследствие возрастания в ходе эволюции нейрогенных и гуморальных механизмов регуляции тонуса сосудов, которые значительно дополняют собственную активность гладких мышц. В результате этого сформировалась иерархическая система вазомоторного контроля, которая обеспечивает неодинаковые реакции сосудов различных регионов на один и тот же стимул. Необходимость таких дифференцированных регионарных ответов состоит в том, что возможности изменений величины СВ достаточно ограничены, в связи с чем перераспределение потоков крови между регионами в зависимости от потребности их в крови может быть реализовано лишь путем разнонаправленных изменений тонуса резистивных сосудов различных областей (Мазуркевич Г. С., Тюкавин А. И., 1984).

Одним из важных материальных субстратов, лежащих в основе регионарных перераспределений кровотока, являются альфа- и бета-адренорецепторы, плотность которых в разных сосудистых регионах неодинакова. В целом активные сосудистые реакции, являясь составной частью ответа системы кровообращения на возмущение, обусловлены как формированием механизмов регуляции, например, главных рефлексогенных зон — синокаротидной и кардиоаортальной, вегетативной нервной системы, так и увеличением массы гладкомышечных клеток в стенке сосудов. Известно, что в ходе эволюции возросла толщина стенок сосудов, главным образом за счет меди. У высокоразвитых животных толщина стенок артерий относится к их просвету как 1:3 — 1:4, при этом толщина меди составляет до 75 % толщины всей стенки (Каро К. и др., 1981).

Есть основания полагать, что конкретные механизмы, определяющие регионарные перераспределения кровотока при шоке, неодинаковы на разных этапах процесса и реализуются с участием различных рефлексогенных зон, баро- и хеморецепторов. Известна тесная корреляция между уровнем системного АД и величиной КЦК — при гипотензии 50–60 мм рт. ст. и ниже неизбежно развивается централизация кровообращения (Крецер И. В., 1986). При этом гипотензия является безусловным фактором централизации кровотока, т. е. последняя развивается при достижении этого давления на любом этапе процесса.

Однако выраженная централизация при экспериментальном травматическом и геморрагическом шоке может развиваться и на фоне субнормальных величин АД (100 мм рт. ст.). В этих случаях отмечается корреляция между величинами КЦК, pCO_2 и pH ве-

нозной крови — чем меньше $p\text{CO}_2$ и больше кислот, тем выше КЦК. Интимные механизмы, лежащие в основе зависимости величины КЦК от уровня АД, $p\text{CO}_2$ и pH практически не исследованы. Тем не менее известно, что запуск типовых реакций перераспределения кровотока реализуется с участием рефлексов с баро- и хеморецепторов главных рефлексогенных зон. Полагают, что в ранних периодах шока регионарные перераспределения кровотока определяются, главным образом, рефлексами с барорецепторов синокаротидных зон (Мазуркевич Г. С., Тюкавин А. И., 1986), в то же время в поздних стадиях процесса в формировании этой реакции возрастает роль хеморецепторов в связи с изменениями химизма крови.

Денервация синокаротидных зон при необратимом экспериментальном геморрагическом шоке задерживает развитие централизации на 2–6 ч, что позволило рассматривать рефлексы с этих зон в качестве пусковых для перераспределений кровотока в ответ на гиповолемию (Мазуркевич Г. С., Тюкавин А. И., 1985). Отсроченное развитие централизации кровообращения обусловлено, вероятнее всего, рефлекторными влияниями на тонус резистивных сосудов, опосредуемыми сосудистыми и тканевыми рецепторами в ответ на изменения химизма крови в поздних периодах процесса. Кроме того, возрастание централизации кровотока в это время может происходить и за счет мозговой фракции СВ вследствие дилатации сосудов мозга под влиянием CO_2 .

Несмотря на кажущуюся ясность, вопрос о месте централизации кровообращения в адаптации организма к гиповолемии и гипоксии однозначно не решен. Оказалось, что после денервации главных рефлексогенных зон (синокаротидной и кардиоаортальной), несмотря на отсутствие централизации кровообращения, устойчивость некоторых животных к кровопотере не изменяется. У них отмечается возрастание роли «базового» механизма адаптации — оптимизации нутритивного кровотока (Тюкавин А. И., Мазуркевич Г. С., 1987).

По-видимому, централизация кровообращения на различных функциональных уровнях включается не одновременно. Перераспределению кровотока при шоке предшествует избирательное усиление утилизации кислорода жизненно важными органами (тканевой уровень централизации). Реакция же централизации в ее традиционном понимании (системный уровень) выполняет, очевидно, аварийную функцию при несостоятельности «базовых» механизмов оптимизации нутритивного кровотока. С этих позиций становится понятным, почему резкое возрастание фракции СВ в жизненно важных органах при гиповолемии прогностически неблагоприятно.

Есть основания полагать, что рефлексы с главных рефлексогенных зон не только осуществляют запуск одних типовых реакций системы кровообращения (например, централизации), но и тормозят включение других (в частности, «борьбы» и «бегства»),

которые нецелесообразны при выраженных расстройствах циркуляции.

Опыты с выключением главных рефлексогенных зон свидетельствуют о том, что координация включения системных и нутритивных механизмов централизации кровотока при шоке осуществляется на основе информации, поступающей в центральную нервную систему через бульбарный афферентный вход сердечно-сосудистой системы.

Следует учитывать, что эти системные рефлекторные реакции в условиях шока существенно модулируются за счет изменений ответов гладких мышц на различные стимулы. Известны парадоксальные реакции гладких мышц сосудов на действие катехоламинов при типичных для шока гипоксемии, низких значениях температуры, рН и т. д. Дело в том, что адренорецепторы подвержены конформационным изменениям, зависящим от температуры и метаболизма, при этом возможны их взаимные превращения: альфа-рецепторные характеристики преобладают при низких температуре и метаболизме, а бета-рецепторные — при высоких (Nickerson M., 1977). Это обстоятельство затрудняет и оценку роли симпатикоадреналовой системы (САС) в запуске регионарных перераспределений кровотока. Как известно, продукция катехоламинов при шоке возрастает в прямой зависимости от величины потери крови. У собак «базовая» секреция норадреналина и адреналина составляет соответственно 2,3 и 5,4 нг/мин · кг⁻¹. После потери 10, 20 и 33 % ОЦК эти величины составили соответственно 8,7 и 16,5; 46,8 и 199,6; 58 и 250 нг/мин · кг⁻¹ (Zileli M. S. et al., 1974). Полагают, что преимущественная активация симпатического звена САС обеспечивает развитие централизации кровотока, в то время как активация адреналового звена ответственна за его децентрализацию (Крецер И. В., 1986). Как известно, дилататорные реакции резистивных сосудов мышц и кишечника при шоке зависят от концентрации в крови адреналина (Lundvall P. F. et al., 1981).

7.6. НЕКОТОРЫЕ ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ*

Из функциональной организации сердечно-сосудистой системы и генеза циркуляторных нарушений при шоке следует, что их коррекция не может базироваться на оптимизации каких-либо отдельных показателей функций. Действительно, с одной стороны ликвидация материальных потерь сама по себе не приведет к позитивному результату без коррекции нарушенных механизмов регуляции. С другой стороны изолированная коррекция послед-

* Авт. Г. С. Мазуркевич.

них также окажется бесперспективной, если не будут устранены дефекты самих объектов регулирования. Например, нормализация уровня АД за счет вазоконстрикции не свидетельствует о ликвидации шока, более того, она оказывает повреждающее влияние на ткани организма вследствие ограничения в них нутритивного кровотока. Другими словами, объектами корригирующих воздействий должны быть как исполнительные, так и регуляторные звенья системы кровообращения.

Отсюда следует, что одна из основных задач терапии — нормализация ключевой функции системы кровообращения (обмена между кровью и интерстициальным пространством) может быть решена путем управления срочными и отсроченными типовыми реакциями гемодинамики на фоне ликвидации материальных потерь. Поэтому современные схемы коррекции включают в себя две группы процедур: 1) восполнение материальных потерь (ликвидация гиповолемии, нормализация кислородной емкости крови и др.); 2) управление механизмами регуляции, нарушенными вследствие прямого повреждения различных структур или гипоксии (оптимизация механизмов регуляции сосудистого тонуса, деятельности сердца, транскапиллярного массопереноса и др.).

Более конкретные подходы к лечебным процедурам изложены далее в этой главе и других главах издания. Здесь рассмотрен один из ключевых вопросов — принципы управления сосудистым тонусом, который ответствен как за распределение транспорта кислорода и метаболитов, так и за интенсивность транскапиллярного массопереноса.

Актуальность этого аспекта проблемы диктуется тем, что в ходе эволюции сосудистый фактор приобрел решающее значение в оптимизации адаптации организма к экологическим и экстремальным факторам среды. Именно изменение тонуса различных отделов кровеносного русла, за которое ответственна иерархически сложная система нервных, гуморальных и местных механизмов, определяет, в конечном итоге, адекватность ответа системы циркуляции в ответ на возмущение.

Вопрос о целесообразности применения при шоке вазоконстрикторных и вазодилаторных (в отношении резистивных сосудов) препаратов при шоке остается запутанным и сложным. Существующие в литературе противоположные точки зрения о пользе и вреде этих средств, в первую очередь адреномиметиков и адренолитиков, являются отражением недостаточного знания многих механизмов шока, в том числе и роли в генезе циркуляторных нарушений функции САС. Ряд исследователей придерживается бескомпромиссных, взаимоисключающих точек зрения, считая допустимым применение при шоке либо вазоконстрикторов, либо вазодилаторов.

Использование катехоламинов для коррекции расстройств гемодинамики имеет длительную историю. По свидетельству Г. Мейера и Р. Готтлиба (1913), впервые адреналин был внутривенно

применен в клинике L. Heidenhain в 1908 г. при тяжелом перитоните. Однако десятилетия повсеместного использования адреналина и норадреналина выявили ряд отрицательных сторон этих препаратов, что послужило предметом специальных исследований (Мазуркевич Г. С., 1977; Berk J. L., 1975).

В 40–50-х гг. прошлого века было показано, что активация САС при шоке может оказаться чрезвычайно «опасной и вредной». Длительный период использования норадреналина в клинике привел большинство хирургов к выводу о том, что этот препарат при продолжительном применении становится все менее эффективным и лечение пострадавших часто заканчивается их гибелью. R. M. Hardaway с соавт. (1964) показали, что использование ганглиоблокаторов (в частности, гексаметония) предупреждает развитие необратимости при геморрагическом шоке у собак, в то время как применение вазопрессора метоксамина ухудшает течение процесса. По данным этих авторов, благоприятный эффект вазодилататоров при шоке обусловлен уменьшением свертывания крови в микрососудах и, следовательно, улучшением циркуляции на уровне терминального отдела сосудистого русла.

Благоприятный эффект при шоке оказывает блокада альфа-адренорецепторов феноксibenзамином (Nickerson M., 1970; Lillehei R. C. et al., 1962, 1965). Введение феноксibenзамина до воспроизведения геморрагического шока у собак предупреждает снижение PO_2 во многих тканях (Kovach A. G. B., 1973), что обусловлено, по-видимому, меньшими нарушениями кровотока в микрососудах.

По данным G. Shabo (1973), выживаемость крыс при шоке, вызванном шестичасовой ишемией конечностей, увеличивалась после применения альфа-адреноблокаторов (фентоламина и дибензамина) на фоне введения 0,9 % раствора хлористого натрия. Применение стимулятора альфа-рецепторов симпатол, стимулятора бета-рецепторов изопротеренола и блокатора пропранолола оказалось неэффективным. Кроме того, благоприятный эффект оказало применение ганглиоблокирующих препаратов и барбитуратов. Автор пришел к заключению о вреде гиперактивации САС при шоке.

Применение норадреналина, ангиотензина при травматическом, абдоминальном и эндотоксиновом шоке оказалось неэффективным. Синтетический аналог вазопрессина PVL-2 (2-фенилаланин-8-лизин-вазопрессин) увеличивал выживаемость крыс при травматическом и абдоминальном, но не при эндотоксиновом шоке. Неблагоприятный эффект норадреналина может быть обусловлен снижением СВ (при введении этого вещества со скоростью 5 мкг/г в минуту СВ у крыс снижался на 30 %) и неадекватным перераспределением (централизацией) кровообращения. Последнее обстоятельство может быть причиной длительной циркуляторной гипоксии и расстройств обмена в некоторых органах (Altura B. M. et al., 1965; Goldman H., 1966).

По данным W. J. Stekiel с соавт. (1967), благоприятный эффект феноксibenзамина (дибензилина) при геморрагическом шоке связан со значительно большей мобилизацией и задержкой в циркуляции экстравазкулярной жидкости по сравнению с контролем (препарат вводили за 18 ч до воспроизведения шока). По данным этих авторов, дибензилин снижает тонус пре- и посткапиллярных сосудов, что улучшает распределение крови по микроваскулярному пути и создает лучшие условия для поступления в кровеносное русло внесосудистой жидкости. Сравнительная эффективность различных вазоактивных препаратов и динамика АД при шоке по Кеннону у крыс показана на рис. 7.6.

Как видно на рисунке, продолжительность жизни контрольных нелеченных крыс составила $7,9 \pm 1,3$ ч. Внутривенное введение крови с полиглюкином увеличило продолжительность жизни до $14,8 \pm 2,3$ ч ($p < 0,01$). Добавление к этому раствору норадреналина уменьшало среднюю продолжительность жизни до $10,0 \pm 3,8$ ч. Альфа-адреноблокатор фентоламин существенно увеличил ее до $18,7 \pm 2,6$ ч. Интимные механизмы неодинаковой эффективности различных препаратов окончательно не выяснены. Полагают, что благоприятный эффект альфа-адреноблокаторов при шоке обусловлен, в первую очередь, улучшением циркуляции на уровне терминального отдела сосудистого русла вследствие уменьшения тонуса пре- и посткапиллярных сосудов. Это приводит к улучшению диффузии кислорода в капиллярах, мобилизации в цирку-

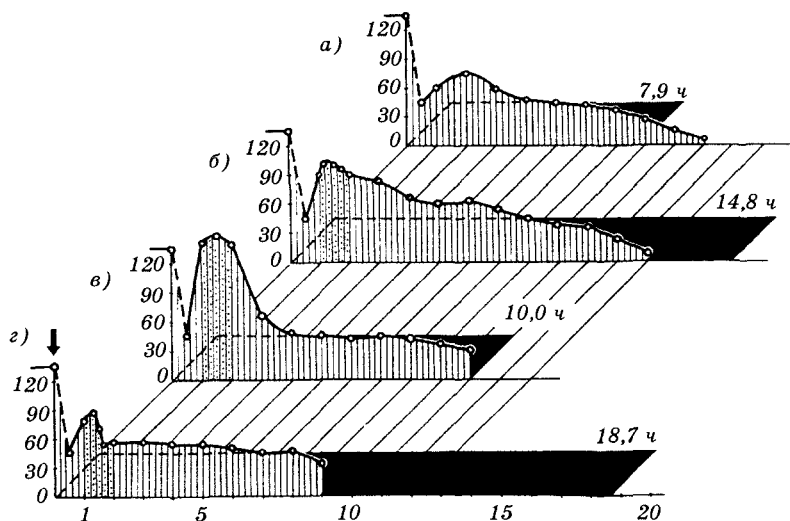


Рис. 7.6. Динамика артериального давления и продолжительность жизни крыс под влиянием различных вазоактивных препаратов: а — контроль (без лечения); б — контроль (с полиглюкином 3 мл/100 г массы); в — норадреналин (0,17 мг/100 г массы); г — фентоламин (0,15 мг/100 г массы);

▨ — артериальное давление крови; ▨ — артериальное давление крови в период введения препаратов; ■ — продолжительность жизни крови

ляцию экстравазкулярной жидкости и уменьшению свертывания крови в капиллярах. По-видимому, определенная роль принадлежит и уменьшению запросов организма в кислороде вследствие действия адреноблокаторов на метаболизм.

Неблагоприятные же результаты применения катехоламинов при шоке связывают с их сосудистым и метаболическим эффектами и, прежде всего, ухудшением капиллярного кровотока вследствие спазма прекапиллярных сосудов и стимуляцией обмена веществ, приводящей к увеличению энергетических затрат в условиях дефицита кислорода. Известно, что стимуляция САС уменьшает не только объемную скорость капиллярного кровотока, но и поверхность функционирующих капилляров, что неблагоприятно сказывается на диффузии кислорода и обмене жидкости на участке «капилляр—ткань». В. Linde и J. L. Gainer (1974) показали, что дигидроэрготамин (альфа-адреноблокатор) ликвидирует эффект стимуляции симпатических нервов, увеличивая как объемную скорость капиллярного кровотока, так и поверхность функционирующих капилляров.

Неблагоприятное действие вазоконстрикторов, в первую очередь катехоламинов, не ограничивается только уменьшением капиллярного кровотока, поскольку вызываемое ими повышение уровня АД блокирует адаптивные реакции системы кровообращения, запускающиеся при спонтанном течении процесса в ответ на артериальную гипотензию (Мазуркевич Г. С., 1976).

Как известно, регуляция основных параметров системной гемодинамики (в том числе величины ОЦК и СВ) осуществляется по величине давления крови в сосудах высокого и низкого давления и химическому составу крови, в том числе и показателям кислородного режима, поскольку в организме нет рецепторов, которые воспринимали бы отклонения величины ОЦК или СВ. Главенствующая роль в повышении АД при введении катехоламинов принадлежит тону резистивных сосудов. По современным представлениям, в покое за счет активности симпатических сосудосуживающих волокон создается только 15–20 % тонического напряжения сосудистой стенки (Braunwald E., 1974). Отсюда следует, что потенциальные возможности сосудистого компонента в повышении давления достаточно велики, поскольку допускают увеличение ОПС в 5 раз.

Благодаря сочетанным изменениям различных параметров гемодинамики достигается основная цель регуляции кровообращения — обеспечение подачи крови в органы и ткани в соответствии с их потребностями в энергетических и биологически активных веществах (Шик Л. Л. и др., 1964; Шик Л. Л., 1968; Повжитков М. М., 1975). По гипотезе В. М. Хаютина и М. Л. Едемского (1967), эта цель достигается за счет установления такого уровня АД, который при переменной величине СВ обеспечивает стабилизацию основного параметра тканевого кровообращения — среднюю линейную скорость течения крови в капиллярах.

При шоке уровень АД снижается за счет гиповолемии и уменьшения СВ, хотя ОПС возрастает. В ответ на гипотензию по принципу обратной связи срабатывают компенсаторные механизмы, направленные на восстановление давления (увеличение ОЦК за счет спазма емкостных сосудов и поступления в циркуляцию внесосудистой жидкости, возрастание СВ, ограничение фильтрации в почках и дальнейшее повышение тонуса резистивных сосудов).

Очевидно, что ценность различных компенсаторных изменений неодинакова. В частности, возрастание тонуса резистивных сосудов может приводить к восстановлению уровня АД на фоне низкого СВ, что не улучшает кислородного режима организма. Такое возрастание ОПС превышает физиологическую меру защиты и оказывает неблагоприятное влияние на течение шока.

После введения вазоконстрикторных препаратов приспособление организма к гиповолемии, уменьшению СВ и артериальной гипотензии сводится к наименее ценному механизму восстановления АД — повышению тонуса сосудов сопротивления, которое на фоне шока приводит к двум негативным последствиям: 1) ухудшению кровотока в терминальном отделе сосудистого русла; 2) блокировке всей цепи приспособительных и компенсаторных механизмов, включающихся в ответ на артериальную гипотензию и направленных на ликвидацию циркуляторной гипоксии.

Таким образом, благоприятное влияние альфа-адреноблокаторов при шоке объясняется двумя основными факторами:

- 1) «мягкой» артериальной гипотензией, которая играет пусковую роль во включении компенсаторных механизмов циркуляторных нарушений;

- 2) улучшением циркуляции в терминальном отделе сосудистого русла со всеми вытекающими последствиями (возрастание диффузии кислорода, оптимизация обмена жидкости и т. д.).

Необходимо отметить, что использование при шоке вазоконстрикторов является в ряде случаев необходимым. Например, эти препараты, в частности норадреналин, являются незаменимым средством повышения АД в «аварийных» условиях реанимационной службы. Эти материалы не позволяют сделать заключение об абсолютном (безусловном) вреде катехоламинов при травматическом шоке. Тем не менее необходимо отметить, что увлечение вазоконстрикторными препаратами, в том числе и катехоламинами, а тем более признание их единственным допустимыми средствами для этих целей, по-видимому, неоправданно.

Гипертензивный эффект этих препаратов долгое время оказывал гипнотизирующее действие на клиницистов и теоретиков, которое тормозило поиски и апробацию других подходов к терапии шока и коррекции гемодинамических нарушений при этом процессе. Это связано с весьма распространенным традиционным, но неверным подходом к коррекции нарушений по ходу болезни, при котором терапия сводилась к восстановлению измененного параметра до исходного уровня. При этом не учитывалось, что

уклонения ряда показателей функций от их нормальных значений в условиях шока имеют целесообразный, адаптивный характер, в связи с чем попытки фармакологической или иной коррекции этих параметров могут оказаться весьма опасными. Например, подавление функции коры надпочечников при шоке окажется несомненно вредным, поскольку существенное увеличение кортикостероидов в крови имеет важное практическое значение.

Поэтому попытки нормализовать АД за счет повышения тонуса резистивных сосудов в условиях гиповолемии и низкого СВ иллюстрируют механистический подход к лечению шока и являются бесперспективными. Более обнадеживающим в этих условиях представляется использование вазодилататорных препаратов. В то же время, противопоставление этих двух подходов к терапии (вазоконстрикторами или вазодилататорами) методологически неверно. По-видимому, следует допускать, что в разных случаях могут применяться либо вазоконстрикторные, либо вазодилататорные препараты.

Дело в том, что в современных физиологических экспериментах оценка терапевтической эффективности изучаемых препаратов осуществляется по средним показателям для более или менее многочисленной группы экспериментов. При таком подходе изучаемые показатели, например продолжительность жизни, дают некоторое «усредненное» представление о влиянии того или другого вещества, но не характеризуют его эффективность в каждом конкретном случае. Несмотря на очевидные достоинства такого подхода, при нем нивелируются индивидуальные особенности течения процесса.

Известно, например, что при использовании фентоламина часть животных погибает очень быстро, а при применении норадреналина продолжительность жизни некоторых крыс велика (Мазуркевич Г. С., 1977). Отсюда следует, что из-за особенностей нейрогуморальной регуляции кровообращения у некоторых животных, получавших норадреналин, следовало ожидать благоприятного эффекта от применения вазодилататоров. И наоборот, среди крыс, леченных фентоламином, были животные, у которых более эффективным оказалось бы применение норадреналина. Полагают, что ответ САС на травму неодинаков у разных особей и гиперактивация ее отмечается лишь у части животных. У некоторых из них может наблюдаться недостаток катехоламинов, играющих несомненную адаптивную роль. Логично допустить и существование особей, у которых реакция САС является оптимальной и у которых при шоке не следует применять ни вазоконстрикторных, ни вазодилататорных препаратов.

Таким образом, вопрос об использовании вазоактивных веществ должен решаться альтернативно: в терапии шока оправдано применение и вазопрессорных, и вазодилататорных веществ, однако показания для них в каждом конкретном случае неясны. Дальнейшие поиски в этом направлении и разработка критериев, по-

звolyющих, в частности, оценивать оптимальность реакций САС в ответ на травму, позволит прийти к дифференцированному подходу при выборе вазoактивных препаратов для терапии этого процесса. Представляется логичным такое использование указанных средств, которое корригировало бы реакцию САС до оптимального уровня независимо от ее интенсивности. Это значит, что при гиперактивации этой системы показано применение альфа-адреноблокаторов, а в случаях недостаточной активации — адреномиметических препаратов.

Перспективным представляется использовать в качестве такого критерия величину коэффициента централизации кровообращения, отражающего интегративный ответ сердечно-сосудистой системы на «агрессию». Известно, что гиперцентрализация кровообращения в постреанимационном периоде, развивающаяся вследствие массивных трансфузий и введения норадреналина, оказывается губительной вследствие гиперперфузии и отека мозга (Евтушенко А. Я. и др., 1985). Наряду с этим при геморрагическом шоке к быстрой гибели организма приводит и недостаточная централизация кровотока (Мазуркевич Г. С. и др., 1981).

Заманчивым представляется использование арсенала современных фармакологических средств, способных улучшать как системную гемодинамику, так и оптимизировать перераспределения кровотока (Крецер И. В., 1986). К их числу относится, в частности, дофамин, обладающий способностью увеличивать СВ и оптимизировать кровоток в спланхническом регионе за счет действия на специфические дофаминовые рецепторы. В эксперименте при геморрагическом шоке дофамин сам по себе (без использования инфузионной терапии) позволял существенно увеличивать продолжительность жизни животных за счет возрастания СВ и «удержания» КЦК в пределах диапазона адаптивности.

7.7. ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ШОКОМ*

7.7.1. ДИАГНОСТИКА

Расстройства кровообращения являются наиболее характерным признаком травматического шока. Именно по этой причине оценка гемодинамических нарушений, постоянно осуществляемое наблюдение за показателями системного и регионарного кровообращения являются одними из основных диагностических мероприятий, проводимых у пострадавших с шоком.

Контроль за гемодинамикой осуществляется на основании определения и анализа изменений многих показателей и позволяет

* Авт. Ю. Н. Цибин, В. Н. Лапшин, В. Н. Шах.

составить представление о тяжести шока и наметить план лечебных мероприятий.

Уровень системного артериального давления (САД), определяемый прямым или «манжеточным» способом, отражает интегральные изменения состояния гемодинамики, будучи производной величиной от минутного объема кровообращения (МОК) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПС). Зависимость между этими показателями определяется формулой Wiggers (1950)

$$\text{САД} = \text{МОК} / \text{ОПС}. \quad (1)$$

Из этой формулы следует, что уровень САД включает в себе информацию об изменениях наиболее важных составляющих системной гемодинамики и относится к числу наиболее значимых признаков, характеризующих тяжесть травматического шока. Со времен N. Keith (1919) он традиционно включается практически во все схемы-классификации травматического шока по тяжести и является основой так называемых степенных классификаций шока. Одной из наиболее распространенных классификаций тяжести шока является трехстепенная, учитывающая в качестве основного информативного критерия уровень САД. Так, при шоке I степени его величина составляет 90 мм рт. ст., II степени — 85–75 мм рт. ст., III степени — 70 мм рт. ст. и ниже. Критическое отношение к использованию показателя САД в качестве единственного признака тяжести травматического шока следует признать справедливым, особенно для тех случаев, когда с лечебной целью применяются сосудодобивные средства. Тем не менее мониторинг уровня САД в тактическом плане является полезным практическим приемом современной реаниматологии при лечении пострадавших с тяжелой механической травмой. В клинической практике вместо САД обычно используется близкий к нему показатель — систолическое АД, определяемое по методу Короткова в момент появления сосудистого шума при декомпрессии манжетки, однако для более точной оценки системной гемодинамики используется ряд других показателей, характеризующих АД. В частности, исходя из пульсового и диастолического давления, можно рассчитать величину среднего АД, которая определяется в основном для расчета ОПС:

$$\text{АД}_{\text{ср}} = 0,42\text{АД}_{\text{п}} + \text{АД}_{\text{д}}, \quad (2)$$

где $\text{АД}_{\text{п}}$ и $\text{АД}_{\text{д}}$ — соответственно пульсовое и диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.

МОК характеризует величину объема крови, проходящего через поперечное сечение легочной артерии за 1 мин. Нормальное значение МОК у человека составляет около 5 л/мин. Стандартным методом определения МОК является прямой кислородный метод Фика. Величина МОК рассчитывается по формуле

$$Q = \text{VO}_2 / \text{C}_a\text{O}_2 - \text{C}_v\text{O}_2, \quad (3)$$

где Q — минутный объем кровообращения, л/мин; VO_2 — потребление кислорода, мл/мин; C_aO_2 — содержание кислорода в артериальной крови, мл/л; C_vO_2 — содержание кислорода в смешанной венозной крови в мл/л.

Неудобство метода состоит в том, что для его осуществления необходима катетеризация легочной артерии и какого-то другого артериального сосуда. В клинической практике чаще других используются методы определения МОК с помощью разведения индикаторов. Из всех этих методов следует отдать предпочтение методу термодилуции, в процессе реализации которого используется практически индифферентный индикатор — физиологический раствор. Эта особенность дает возможность многократного определения МОК без ограничения числа повторных исследований. Определение МОК этим методом основано на том, что характер распределения холодного раствора в потоке крови зависит от объемной скорости этого потока.

Методика определения МОК инвазивным способом является непростой процедурой, что, несомненно, ограничивает ее использование. Именно поэтому в клинике нередко применяют неинвазивные методы определения показателей гемодинамики, в частности метод реографии. Однако в условиях гиповолемии и выраженной артериальной гипотензии использование этих методов приводит к значительным ошибкам при определении МОК. При травматическом шоке сердечный выброс, как правило, уменьшается в связи с ограничением венозного возврата и нарастанием слабости сердечной мышцы, однако в условиях интенсивной трансфузионной терапии сердечная недостаточность может «маскироваться» и выявляться лишь в терминальном периоде шока. Для сравнительной оценки данных о величине МОК вычисляют так называемый сердечный индекс, который представляет собой отношение сердечного выброса к площади поверхности тела, определяемой по данным роста и массы с использованием формулы Дюбуа:

$$Q = 71,8 \cdot M^{0,43} \cdot D^{0,73}, \quad (4)$$

где Q — площадь поверхности тела, cm^2 ; M — масса тела, кг; D — рост, см.

В условиях инфузионной терапии величина МОК не имеет большой практической ценности, если у пострадавших с шоком отсутствуют заболевания сердца. Функция сердца, как правило, нарушается лишь в поздних стадиях шока и в этом случае может сыграть решающую роль в исходе шока. У клиницистов имеются самые разнообразные представления об изменениях МОК при шоке, среди которых есть указания, как об уменьшении, так и о его увеличении на фоне проводимой инфузионной терапии. Однако речь идет о фазности изменений этого показателя при шоке со значительным уменьшением его величины только в терминальной фазе. Отсюда следует и его малая диагностическая ценность во всех фазах шока, кроме терминальной.

В реанимационной практике величина МОК часто используется для расчета ряда других показателей гемодинамики. ОПС является расчетной величиной, отражающей силу, с которой кровеносные сосуды тела препятствуют продвижению крови, выбрасываемой сердцем. В норме у здоровых людей ОПС составляет 800–1500 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$. Величина его определяется с использованием формулы Wiggers (1950):

$$\text{ОПС} = \text{САД} / \text{МОК}, \quad (5)$$

где ОПС — общее периферическое сопротивление, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$; САД — среднее артериальное давление, мм рт. ст; МОК — минутный объем кровообращения, мл/мин; 79,9 — коэффициент перевода единиц в систему СГС.

Изменения ОПС при травматическом шоке, имеющие отношение к одному из ключевых звеньев регуляции системной гемодинамики, казалось бы, должны заключать в себе большой диагностический потенциал. Однако опыт экспериментальных и клинических исследований показал, что это не совсем так. Диагностическая ценность ОПС является небольшой, а его изменения не отличаются четкой закономерностью. По-видимому, это связано с тем, что ОПС может оставаться практически неизменным даже при больших изменениях регионарного сосудистого сопротивления в том случае, если они разнонаправленны. Именно такие сосудистые реакции характерны для шока. ОПС может остаться инертным при развитии таких типичных для шока гемодинамических реакций, как централизация или децентрализация кровообращения. Именно поэтому оценка сосудодвигательных реакций при шоке более информативна как критерий тяжести шока, если она основана не на величине ОПС, а на показателях, свидетельствующих о централизации или децентрализации кровообращения.

Для оценки выраженности централизации кровообращения при шоке Ибсен (1968) предложил определять ректально-кожный градиент температур (РКГТ) после измерения температуры большого пальца стопы и температуры в прямой кишке. Предполагалось, что преимущественное перераспределение крови в «центральные» органы (централизация кровообращения) приведет к превышению их температуры (прямая кишка) над температурой «периферических» органов (большой палец стопы). Полученный таким образом градиент температур действительно оказался полезным в диагностическом и прогностическом плане. Так, например, было установлено, что РКГТ, превышающий 7–8 °С, свидетельствует о тяжелом течении шока, а РКГТ больше 16 °С — о неблагоприятном исходе (Назаренко Г. И., 1986). Наблюдение за динамикой РКГТ позволяет контролировать эффективность противошоковой терапии. Если в течение 12 ч РКГТ остается неизменным, то проводимая терапия, скорее всего, является недостаточной и ее следует корректировать.

Аналогичные по информативности сведения можно получить при измерении температурных параметров в процессе дыхания (Лапшин В. Н., 1984). При анализе термограммы дыхательного цикла были получены информативные показатели, в частности — максимальная температура, которая является аналогом температуры крови легочной артерии и отражает степень нарушения органного кровообращения при шоке и его тяжесть.

Измерение уровня ЦВД производится для оценки сократительной способности сердечной мышцы и определения объема трансфузионной терапии. Верхней границей ЦВД считается уровень, равный 15 см вод. ст. Превышение этого уровня свидетельствует либо об избытке перелитой жидкости, либо о развитии сердечной недостаточности. В том и другом случае необходимо ограничение инфузионной терапии.

Измерение ЦВД производится с помощью катетера из полимерных материалов, введенного в правое предсердие или к устью полых вен через один из периферических венозных сосудов по методике Сельдингера. После этого ЦВД можно измерять либо электронным датчиком давления, либо с помощью аппарата Вальдмана. Более простым и доступным является способ В. Ф. Шефера (1961). Он заключается в следующем: стерильный сосуд для переливания жидкостей, наполненный физиологическим раствором, соединяют с помощью системы для переливания крови с кавакатетером и опускают до тех пор, пока не прекратится поступление жидкости из сосуда в катетер. Искомая величина ЦВД соответствует превышению уровня жидкости в сосуде над уровнем правого предсердия (нулевая точка локализуется на середине переднезаднего диаметра грудной клетки на уровне прикрепления четвертого ребра к грудине).

Поскольку венозная система обладает значительно большей емкостью, чем артериальная (в ней может поместиться 70–75 % ОЦК), то величина ЦВД в значительной степени зависит от ОЦК. Снижение ЦВД более чем до 2 см вод. ст. указывает на уменьшение ОЦК и позволяет приблизительно судить о степени кровопотери и гиповолемии.

Характерным признаком травматического шока является гиповолемия, обусловленная патологическим депонированием крови, а также внутренним или наружным кровотечением, сопровождающим тяжелую сочетанную и множественную травму. Величину кровопотери ориентировочно можно определить по локализации травмы. Считается, что кровопотеря при переломах костей таза составляет 1500–2000 мл, бедренной кости — 800–1200 мл, большой берцовой кости — 350–650 мл, плечевой кости — 200–500 мл, ребер 100–150 мл (Lucas С. Е., 1976). Несколько другие сведения о кровопотере в зависимости от локализации травмы представили Diirr P., Dittel K (1983). По их данным, травма живота и груди сопровождается кровопотерей от 500 до 2000 мл, травма таза — от 500 до 5000 мл, бедра — от 500 до 2000 мл, черепа, голени и плеча — от 250 до 1000 мл.

Кроме того, величину кровопотери можно определить, исходя из шокового индекса — отношения частоты пульса к уровню систолического АД (принцип Алговера). По данным М. Allgower (1967), при шоковом индексе 1,5 имеет место потеря 30–35 % объема крови, при шоковом индексе 2 кровопотеря составляет 40–45 % и при шоковом индексе более 2 объем кровопотери достигает 50 % и более. Оценив таким образом величину кровопотери, можно планировать объем трансфузионной терапии.

Более надежный принцип определения объема кровопотери по реакции организма на механическое повреждение реализован в методике Барашкова Г. А. (1956). Она основана на измерении гематокрита и удельного веса крови, значения которых измеряются в динамике торпидной фазы шока (табл. 7.1).

Определение ОЦК с помощью стандартной методики разведения индикатора в крови у пострадавших с шоком не позволяет достоверно оценить величину ОЦК. Это обусловлено тем, что время равномерного разведения индикатора в ОЦК в условиях гипокриуляции значительно и неопределенно увеличивается. Если при эффективном кровообращении для равномерного распределения индикатора достаточно 10 мин, то при тяжелом шоке может потребоваться 60 мин и более.

Совершенно очевидно, что такая длительность определения показателя ОЦК лишает его практического смысла. Рутинное же использование 10-минутного интервала для определения ОЦК при шоке, которое, к сожалению, нередко применяется в практике, приводит к получению заниженных «ложно правдоподобных» данных об ОЦК.

Эти и некоторые другие дефекты методики определения ОЦК привели к тому, что она редко используется в практической реаниматологии для расчета объема потерянной крови или определения тяжести шока.

Стремление избежать недостатков методики определения ОЦК при шоке, связанных с необходимостью полного разведения индикатора в крови, привело исследователей к мысли о целесообразности определения так называемого центрального объема крови (ЦОК), в котором разводится индикатор при первом кругообороте крови. Считается, что ЦОК характеризует ту часть крови, которая принимает наиболее активное участие в циркуляции и, соответственно, в обеспечении метаболических потребностей

Т а б л и ц а 7.1
Удельный вес крови и величина гематокрита при кровопотере различного объема

Объем кровопотери, мл	Удельный вес крови	Гематокрит, %
До 500	1054–1057	40–44
До 1000	1050–1053	32–38
До 1500	1044–1049	22–30

организма. В связи с этим ЦОК можно считать более подходящим показателем для оценки тяжести травматического шока, чем ОЦК. Экспериментальная и клиническая проверка этого показателя действительно подтвердила, что изменения ЦОК соответствуют тяжести травматического шока.

Определение ЦОК сводится к расчету времени появления волны рециркуляции на кривой разведения индикатора при измерении МОК по следующей формуле:

$$\text{ЦОК} = \text{МОК} \cdot \text{ВК}, \quad (6)$$

где ЦОК — центральный объем крови, мл/мин; МОК — минутный объем кровообращения, мл/мин; ВК — время кругооборота крови, мин.

К числу показателей эффективности кровообращения можно отнести признаки, характеризующие кислородный режим организма. Если рассматривать кислород как индикатор, содержание которого в крови зависит от интенсивности кровообращения в органах и тканях, то динамическое наблюдение за общим потреблением кислорода может характеризовать состояние гемодинамики в целом. Общее потребление кислорода рассчитывается по формуле

$$VO_2 = Q \cdot (C_aO_2 - C_vO_2), \quad (7)$$

где VO_2 — общее потребление кислорода, мл/мин; Q — сердечный выброс, мл/мин; $(C_aO_2 - C_vO_2)$ — артерио-венозная разница крови по кислороду, мл/мин.

Содержание кислорода в артериальной и смешанной венозной крови определяется с помощью оксиметра, который показывает процент насыщения крови кислородом. Содержание кислорода (cO_2) в пробе крови рассчитывается по формуле

$$cO_2 = \text{Hb}O_2 \cdot 1,39 \cdot \text{Hb} \cdot 10^{-4}, \quad (8)$$

где $\text{Hb}O_2$ — содержание оксигемоглобина, %; Hb — содержание гемоглобина, г/дл; 1,39 — коэффициент Гюфнера, соответствующий количеству кислорода в мл, которое может присоединить 1 г гемоглобина.

Нормальным уровнем является насыщение артериальной крови кислородом 95–100 % или напряжение кислорода $P_aO_2 = 85 - 95$ мм рт. ст.; насыщение смешанной венозной крови кислородом составляет 70 %, а напряжение $P_vO_2 = 35 - 40$ мм рт. ст.

Насыщение кислородом смешанной венозной крови приблизительно отражает содержание кислорода в тканях организма. При тяжелом шоке его величина может значительно снижаться. Так, при шоке I степени насыщение кислородом смешанной венозной крови в среднем составляет 60–65 %, при шоке II степени оно уменьшается до 55–59 %, а при шоке III степени — до 45–54 %.

Методика анализа показателей гемодинамики при травматическом шоке не всегда является простой и однозначной процедурой. Информативность тех или иных показателей зависит от характера травмы и особенностей ее течения. Среди этих показателей целесообразно выделить минимум, который должен определяться у всех больных с тяжелой травмой. В этот минимум входят: уровень систолического АД, частота пульса, ЦВД, показатели кислородного режима организма, удельный вес крови, гематокрит, почасовая скорость диуреза (мл/мин).

Наблюдение за систолическим АД позволяет достаточно надежно следить за состоянием системной гемодинамики. Так называемый критический уровень АД равен 70 мм рт. ст. Физиологический смысл этого показателя заключается в том, что систолическое АД, достигнув критического уровня, не может обеспечивать перфузию тканей кровью, следовательно, жизнедеятельность организма. Длительность периода артериальной гипотензии такого уровня ограничено часами, а иногда и минутами. Клинический смысл представления о критическом уровне систолического АД состоит в том, что он является сигналом тревоги, призывающим к экстренной коррекции гемодинамики.

Частота пульса изменяется при шоке по параболе, достигая максимума при крайней тяжести шока и снижаясь до «нормальных» значений в терминальной фазе. С этой точки зрения информативность показателя частоты пульса не всегда высока, однако в сочетании с уровнем систолического АД он образует шоковый индекс Алговера, который, по мнению предложившего его автора, является надежным критерием величины кровопотери. Но, по нашему мнению, метод определения величины кровопотери по Барашкову с использованием данных гематокрита, удельного веса крови и содержания гемоглобина является более достоверным и дает возможность планирования ориентировочного объема гемотрансфузий.

Изменения показателей газового состава артериальной и смешанной венозной крови позволяют судить об эффективности гемодинамики по конечному результату и допускают возможность оценки регионарной циркуляции в легких.

ЦВД используется обычно как критерий объемной перегрузки в процессе интенсивной инфузионной терапии. Однако в случае значительного превышения верхней границы нормы (15 см вод. ст.) ЦВД может свидетельствовать о развитии сердечной недостаточности и служить предвестником гидродинамического отека легких.

Скорость диуреза зависит от состояния системной и регионарной гемодинамики. Уменьшение диуреза ниже 40 мл/ч при нормальном или даже высоком уровне систолического АД свидетельствует о расстройствах почечного кровообращения, которое чаще всего возникает тогда, когда шок сопровождается развитием травматического токсикоза при обширном размождении тканей.

Изменения скорости диуреза, синхронные с колебаниями уровня систолического АД, позволяют судить о выраженности системных расстройств гемодинамики, пропорциональных тяжести шока, а вовсе не свидетельствуют о развитии почечной недостаточности.

Использование перечисленного минимума показателей дает возможность быстрой оценки состояния кровообращения и позволяет наметить план корригирующих мероприятий.

Более детальное исследование гемодинамики, включающее определение МОК, ОПС, ОЦК, водных секторов организма, степени централизации кровообращения и т. д., позволяет уточнить характер наблюдаемых расстройств и в большей степени конкретизировать план противошоковой терапии.

7.7.2. КОРРЕКЦИЯ

7.7.2.1. Инфузионно-трансфузионная терапия

Стратегия инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) пострадавших с травматическим шоком состоит в восстановлении гемодинамики путем использования разнообразных трансфузионных сред, крови и ее препаратов, а также вазоактивных веществ и т. д. При назначении ИТТ пострадавшим с травматическим шоком должны в первую очередь учитываться: объем кровопотери, степень нарушения транспорта кислорода и метаболические потребности организма. Установив выраженность этих изменений, можно планировать объем, состав и ритм ИТТ (Вагнер Е. А. и др., 1986).

7.7.2.1.1. Объем

На основании данных о зависимости объема ИТТ от тяжести шока и длительности его течения, полученных при анализе более тысячи наблюдений, нами разработана схема объема ИТТ у пострадавших с травматическим шоком (табл. 7.2).

Общий объем вводимой жидкости при шоке I степени должен быть 1,0–1,5 л; при шоке II степени — 2,5–3,0 л; при шоке

Т а б л и ц а 7.2
Показатели тяжести шока, объем и интенсивность ИТТ

Показатель	Шок I	Шок II	Шок III	
			выжившие	умершие
Длительность шока (продолжительность жизни), ч	5,5	10,0	14,7	17,6
Скорость трансфузии, мл/ч	250	250	300	300
Интенсивность трансфузии в первые три часа, мл/ч	200	360	540	650

III степени — 4,5–5,0 л. Аналогичные схемы объема ИТТ при травматическом шоке предлагают и другие клиницисты (Климанский В. А. и др., 1983).

Объем введенной жидкости явно превосходит величину дефицита ОЦК, которую можно ожидать при соответствующей тяжести шока. Если учесть, что уровень АД при этом не всегда оказывается восстановленным, а уровень ЦВД практически никогда не превышает нормы, то следует полагать, что при травматическом шоке типично увеличение объема сосудистого русла, которое «поглощает» избыточно введенную кровь и кровезамещающую жидкость. Приведенные данные отражают принцип гипертрансфузий, который наиболее часто применяется при лечении шока. Последующая нормализация уровня АД является всегда благоприятным признаком, в то время как толерантность гемодинамики к введению значительных объемов жидкостей, как правило, свидетельствует о тяжелом патологическом процессе.

Эта особенность приобретает характер правила при тяжелом травматическом шоке и отражает функциональное несоответствие между объемом сосудистого русла и объемом заключенной в нем крови. В этой ситуации становится неэффективным подход, состоящий в использовании только возмещения объема кровопотери, и возникает необходимость в регуляции сосудистого тонуса с помощью вазоактивных препаратов.

7.7.2.1.2. Состав

По составу инфузионные среды подразделяются на три группы: кровь и ее компоненты, коллоиды и кристаллоиды. Кроме того, они разделяются по функциональному назначению на препараты гемодинамического, дезинтоксикационного, дезагрегирующего и цитопротекторного действия, а также кислородопереносящие растворы.

Кровь и ее компоненты. Для современного этапа развития трансфузиологии характерно научно обоснованное ограничение гемотрансфузий. Это связано, прежде всего, с большими успехами в создании и использовании в клинической практике высокоактивных препаратов, корригирующих белковый и водно-солевой обмен, а также с пониманием механизмов развития последствий острой кровопотери и шока. Переливание консервированной донорской крови должно осуществляться по строгим и обоснованным показаниям. В настоящее время кровь применяют при травматическом шоке в основном как среду для коррекции острой анемии, резистентной артериальной гипотензии и нарушений гемостаза.

Несомненно, наиболее выраженным гемодинамическим действием и самым эффективным средством ИТТ при травматическом шоке является свежая донорская кровь. Однако использова-

ние ее при шоке всегда затруднено из-за проблемы подбора необходимых доноров в экстремальных условиях оказания противошоковой помощи и возможности инфицирования.

Консервирование и хранение крови значительно изменяют ее свойства. К таким изменениям относятся:

1. Появление микросгустков из клеток крови и других частиц различного происхождения, образующихся во внеклеточной среде. Среднее количество микрочастиц, содержащихся в плазме консервированной крови, почти в 1,3 раза превышает число частиц в плазме свежей донорской крови. При этом почти в три раза возрастает крупнодисперсная фракция частиц диаметром более 10 мкм. В процессе хранения число микрочастиц в плазме консервированной крови закономерно увеличивается пропорционально сроку, прошедшему со дня заготовки (Разумова Н. К., 1990).

2. Выход калия из лизированных эритроцитов в плазму крови.

3. Ухудшение кислородно-транспортной функции крови за счет увеличения сродства кислорода к гемоглобину эритроцитов (в результате уменьшения концентрации 2,3 дифосфоглицерина).

Перечисленные изменения донорской крови могут приводить к различным негативным последствиям в виде микроэмболизации кровеносных сосудов (в первую очередь — сосудов легких), гиперкалиемии, цитратной интоксикации, синдрома гомологичной крови (когда используется цельная кровь, заготовленная от нескольких доноров).

Несмотря на негативные стороны гемотрансфузий, необходимо подчеркнуть, что консервированная донорская кровь является практически единственным средством восстановления в организме реципиента транспорта кислорода и углеводов. Абсолютным показанием для гемотрансфузии является снижение уровня гемоглобина ниже 80 и гематокрита — ниже 30 %. Рекомендуются использовать консервированную кровь не более трех суток хранения.

Ориентировочные данные о потере крови при шоке различной тяжести следующие: шок I степени — не более 500 мл, II степени — около 1000 мл, III степени — в пределах 2000 мл и более.

Согласно современным представлениям, объем гемотрансфузии при шоке II степени составляет 20–30 %, при шоке III степени — 30–50 % суммарного объема инфузии, а при шоке I степени она не должна производиться вовсе (Климанский В. А., Рудав Я. А., 1984).

Риск посттрансфузионных осложнений, связанных с переливанием консервированной крови, значительно уменьшается при использовании аутокрови, излившейся в плевральную или брюшную полости пострадавшего. Противопоказаниями к реинфузии крови являются гемолиз (свободный гемоглобин плазмы больше 0,5 г %), срок свыше 6–8 ч от момента получения травмы и значительное загрязнение крови кишечным содержимым или другими примесями.

Кровь, излившуюся в плевральную или брюшную полости, собирают ложкой-черпаком или стеклянной 200-граммовой баночкой в градуированный сосуд. Это наиболее простой и достаточно быстрый способ, обеспечивающий минимальную травму форменных элементов. Полученная таким образом кровь не содержит фибрина и поэтому не нуждается в добавлении антикоагулянтов.

Фильтрация аутокрови производится сразу после ее сбора со строгим соблюдением правил асептики. Наиболее простым методом является фильтрация самотеком через восемь слоев марли. После фильтрации кровь готова к переливанию, которое обычно осуществляется с помощью стандартной системы внутривенно, капельно. Простота, доступность и высокая эффективность реинфузии нередко определяет успех реанимации при шоке, сопровождающемся кровопотерей, и свидетельствует о необходимости самого широкого ее применения. В том случае, когда шок сопровождается выраженной кровопотерей и возникает необходимость значительного увеличения количества клеток-переносчиков кислорода, отдают предпочтение эритроцитарной массе.

При использовании крови и эритроцитарной массы (в случаях массивной кровопотери), независимо от сложившейся ситуации, должны пунктуально выполняться правила переливания крови, так как связанные с ним осложнения могут превышать по тяжести последствия травмы и шока. Необходимо, чтобы кровь была одногруппной и обязательно совместимой по резус-фактору. Переливание разнотипной совместимой крови не допускается в объеме, превышающем 500 мл, однако и это обычно используется лишь в исключительных случаях при дефиците донорской крови. После переливания цитратной (консервированной) крови необходимо внутривенное введение 10 мл 10 %-ного раствора хлористого кальция на каждые 250 мл крови.

Плазма (сухая и нативная) содержит в большом количестве белки, липиды, углеводы, соли, ферменты, гормоны и т. д. Она является средством полноценного устранения дефицита объема жидкой части крови и поддержания коллоидно-осмотического давления.

Учитывая относительно высокую иммунологическую реактогенность плазмы, необходимо учитывать группу крови, из которой получена плазма, и применять только те ее препараты, группа которых совпадает с группой крови пациентов. Сухой препарат плазмы перед употреблением разводится в 200–250 мл физиологического раствора и вводится внутривенно капельно.

Альбумин — препарат изогенной донорской плазмы, представляющий собой концентрированный раствор альбумина. Выпускается в виде 5, 10 и 20 %-ных растворов. Основная функция альбумина в организме состоит в поддержании коллоидно-осмотического давления крови. Он обладает и другими свойствами — улучшает реологические свойства крови, обладает детоксикационным действием, осуществляет транспорт метаболитов и лекар-

ственных веществ. Указанные свойства и длительность циркуляции препарата в русле определяют его высокую лечебную эффективность при шоке. Вводится внутривенно капельно в количестве 10–30 мл/кг массы тела.

Протеин — препарат плазмы изогенной донорской крови. Содержит 4,3–4,8 % плазменных белков, 75–80 % которых составляют альбумин и 20–25 % — глобулины. По осмотической активности препарат равноценен изогенной плазме. Имея низкую вязкость, он обладает способностью улучшать реологические свойства крови, имеет антианемический эффект за счет гемопоэтического свойства. Вводится внутривенно капельно в количестве 5–15 мл на кг массы. Оба препарата являются гемодилютантами, усиливающими естественную защитную реакцию организма при травматическом шоке, а именно, аутогемодилюцию, которая обусловлена перераспределением водных секторов в организме.

Коллоидные кровезаменители. Наиболее широкое применение для лечения шока получили полиглюкин и реополиглюкин — коллоидные кровезаменители гемодинамического действия.

Полиглюкин — 6 %-ный раствор декстрана с молекулярной массой около 60 000 Д. В связи с этим препарат плохо фильтруется почками и основная масса внутривенно введенного полиглюкина остается длительное время в циркуляции. Свойство полиглюкина длительно задерживаться в сосудистом русле обеспечивает выраженное увеличение объема циркулирующей плазмы, что приводит к росту МОК и улучшению системного кровотока. При внутривенном введении полиглюкина пострадавшим с травмой повышается АД и за счет этого растет почасовой диурез. Вместе с тем препарат не обладает способностью усваиваться организмом и является метаболически инертным. Если с его помощью заместить большую часть ОЦК, то появляется опасность прогрессирования расстройств обмена веществ.

В редких случаях полиглюкин, будучи высокомолекулярным соединением, может играть роль антигена и вызывать аллергические реакции с гипотоническим компонентом, крайне нежелательным при шоке. Кроме того, имеются сообщения об антикоагулянтных свойствах полиглюкина. Все это позволяет считать полиглюкин таким препаратом, использование которого при шоке должно быть ограничено. Следует придерживаться максимальной дозы 8–12 мл/кг массы тела, вводимой внутривенно.

Реополиглюкин — 10 %-ный раствор декстрана со средней молекулярной массой 40 000 Д. Низкомолекулярная часть препарата удовлетворительно фильтруется почками, что обеспечивает его выведение с мочой до 60–70 % в течение 6–7 часов. Остальная часть препарата продолжает циркулировать в сосудистом русле в течение нескольких суток. Препарат, обладая высокой реологической активностью, является эффективным гемодилютантом, способным быстро восстанавливать капиллярный кровоток в тканях, дезагрегировать застойные эритроциты. Все это улучшает

оксигенацию тканей и приводит к уменьшению кислородной задолженности.

Кроме того, препарат гипертоничен и высокодисперсен, в связи с чем способен привлекать в кровяное русло жидкость из интерстиции.

Ему свойственны недостатки полиглюкина, хотя и в меньшей степени. Это диктует необходимость ограничения объема вводимого внутривенно реополиглюкина — рекомендуемая суточная доза препарата 8–10 мл/кг массы тела.

Желатиноль — 8 %-ный раствор частично гидролизованной желатины (мол. в. 20 000–25 000 Д). Механизмы лечебного действия желатиноля объясняются его высоким коллоидно-осмотическим давлением, которое способно обеспечить быстрое привлечение тканевой жидкости в сосудистое русло. Благодаря низкомолекулярным пептидам, желатиноль обладает способностью улучшать реологические свойства крови, микроциркуляцию. Препарат относительно быстро покидает сосудистое русло. Свойства желатиноля улучшать микроциркуляцию и быстро выводиться из организма объясняют его дезинтоксикационное и диуретическое действие при шоке. Вводится внутривенно капельно, в объеме не превышающем 500–800 мл/сут.

В последние годы в интенсивной терапии кровопотери и шока появились новые препараты, обладающие мощным гемодинамическим действием. Эти инфузионные среды созданы на основе сукцинированного жидкого желатина и гидроксиптилкрахмала.

Представителем первой группы является 4 %-ный гелофузин (В. Braun, Германия). Этот плазмозамещающий раствор содержит кроме модифицированного жидкого желатина электролиты (Na^+ и Cl^-) в изотонических концентрациях. Он имеет достаточно продолжительный объемный эффект (3–4 ч), который обеспечивается молекулярной массой в 30 000 Д. Рекомендуемые дозы плазмозаменителя при шоке составляют 10–15 мл/кг массы и более. Максимально возможную и при этом безопасную дозу препарата для лечения травматического и геморрагического шока предстоит еще уточнить. Благоприятные отзывы клиницистов об этом плазмозаменителе основываются на минимально депрессивном действии его на гемостаз и невысокой частоте аллергических и посттрансфузионных осложнений.

К другой группе препаратов относятся плазмозамещающие растворы гемодинамического действия на основе гидроксиэтилкрахмала (инфукол, рефортан, стабизол, хаес-стерил), которые производятся немецкими фирмами Зерум-Верк Бернбург АГ, Фрезениус и Менарини Груп. По данным разработчиков, препараты обладают высокой или очень высокой молекулярной массой (200 000–450 000 Д), быстрым и продолжительным объемно-замещающим эффектом (около 12–15 ч), способны увеличить сердечный выброс и среднее АД, улучшить микроциркуляцию, характеризуются минимальной иммуногенностью. Так ли это, еще

предстоит узнать в процессе более углубленного изучения и широкого применения препарата в практике интенсивной терапии и реанимации пострадавших с механической шокогенной травмой. Рекомендуемая доза плазмозаменителя 10–20 мл/кг массы больного.

Дезинтоксикаторы (гемодез, полидез) включаются в инфузионно-трансфузионную программу ликвидации последствий острой кровопотери.

Гемодез — 6 %-ный раствор низкомолекулярного поливинилпирролидона (молекулярный вес около 12 000 Д) связывает токсические вещества и быстро выводится из организма вместе с адсорбированными токсинами. Дезинтоксикационный эффект гемодеза начинается проявляться достаточно быстро. Однако это происходит тогда, когда сохранен хороший уровень диуреза. При олигурии и анурии полезность применения препарата сомнительна, несмотря на то, что он может усиливать почечный кровоток и повышать клубочковую фильтрацию. Вводится внутривенно капельно 500–700 мл/сут.

Полидез — 3 %-ный раствор низкомолекулярного поливинилового спирта (молекулярный вес около 10 000 Д). Введение полидеза в организм снижает вязкость крови и агрегацию эритроцитов, так как входящий в его состав поливиниловый спирт предохраняет мембраны эритроцитов от адсорбции на них фибриногена, способствующего агрегации клеток. По способности восстанавливать ОЦК полидез значительно уступает полиглюкину и реополиглюкину. Основное свойство гемодеза и полидеза — адсорбционная способность. Разовая доза — 400 мл, вводимая внутривенно капельно. При более высокой дозе могут возникнуть явления передозировки, выражающиеся затрудненным дыханием, снижением АД. Иногда применение полидеза приводит к лейкопении.

Особое место в комплексной инфузионной терапии, направленной на ликвидацию последствий острой кровопотери и шока, занимает группа препаратов, обладающих антигипоксантами, антиоксидантными свойствами и содержащих фумарат натрия (мафусол и полиоксифумарин). Кроме этих эффектов, мафусол проявляет гемодинамическое действие за счет гиперосмолярности, а полиоксифумарин, содержащий полиэтилен-гликоль, имеет молекулярную массу 20 000 Д, задерживается в кровеносном русле несколько часов, способствуя тем самым увеличению ОЦК и повышению АД. Кроме перечисленных эффектов эти препараты уменьшают вязкость крови, улучшают ее реологические свойства, увеличивают диурез и активируют детоксикационные процессы.

Мафусол и полиоксифумарин вводятся в дозе, не превышающей 10 мл/кг массы/сут, хорошо сочетаются в комплексной противошоковой терапии с инфузионными растворами, которые используются для нормализации коллоидно-осмотического давления плазмы и водно-электролитного обмена.

Реамберин — 1,5 % сбалансированный изотонический раствор, содержащий янтарную кислоту, обладающий антигипоксическим и антиоксидантным действием, способствующий восстановлению энергетического потенциала клетки. Препарат активизирует ферментативные процессы цикла Кребса, нормализует тканевое дыхание, восстанавливает кислотно-основное состояние и газовый состав крови. Реамберин вводится внутривенно капельно не более 800 мл/сут. Интервал между введением разовой дозы (400 мл) — 12 ч, скорость переливания не более 5–7 мл/мин.

В повседневной клинической практике еще предстоит доказать преимущества перечисленных препаратов перед другими инфузионными средами. Складывается впечатление, что они обладают значительно большей эффективностью при шокогенной травме по сравнению с синтетическими коллоидными средствами гемодинамического действия типа полиглюкина и реополиглюкина.

Осмодиуретики (маннитол, сорбитол) применяются после интенсивной инфузии кристаллоидов при сочетанной черепно-мозговой травме, сопровождающейся повышением внутричерепного давления и отеком мозга, при почечной недостаточности с сохраненной фильтрационной способностью и при других состояниях, требующих усиления диуреза.

Маннитол — 15 %-ный раствор маннита в изотоническом растворе хлорида натрия. Выпускается во флаконах емкостью 200, 400 и 500 мл.

Сорбитол — 20 %-ный в изотоническом растворе хлорида натрия. Диуретический эффект препаратов обусловлен повышением осмотического давления плазмы крови и понижением реабсорбции воды.

При введении осмодиуретиков необходим контроль уровня ЦВД и скорости диуреза для того, чтобы вовремя диагностировать гиперволемию, которая может привести к перегрузке сердца. Доза препарата 1–2 г/кг в сутки.

Кристаллоидные растворы. Служат при травматическом шоке главным образом для восполнения потерь интерстициальной и внутриклеточной жидкости, коррекции водно-электролитного обмена и восстановления осмотического давления плазмы крови. При переливании больших доз этих растворов восстанавливается и ОЦК, хотя для этого их количество должно приблизительно в 3–4 раза превосходить объем кровопотери.

Различают простые и сложные растворы кристаллоидов. К простым относятся физиологический раствор, 5, 10, 20 и 40 %-ные растворы глюкозы, 4 %-ный раствор бикарбоната натрия и т. д.

Сложные растворы содержат несколько компонентов, концентрация которых в основном такая же, как и в плазме крови. Наиболее известен раствор Рингера-Локка, содержащий в 1 л 9 г хлорида натрия, по 0,2 г бикарбоната натрия, хлорида калия и кальция и 1 г глюкозы.

В настоящее время выпускаются официальные сбалансированные солевые растворы в стандартных флаконах для внутривенных инфузий емкостью по 400 мл. К ним относятся препараты «Дисоль», «Трисоль», «Хлосоль», «Лактасол». Все они содержат хлорид натрия и ряд других солей, недостаток в которых испытывает организм после потери крови.

Кислородопереносящие растворы. Иногда их называют «искусственной кровью», хотя такое название вовсе не соответствует их действительной роли, поскольку речь идет об имитации только одной функции крови — кислородно-транспортной.

Среди этого типа растворов наибольшую известность получили растворы перфторуглеродов (перфторан), обладающих кислородной емкостью, сопоставимой с таковой у гемоглобина. Открывавшиеся перспективы связывались с возможностью получить индифферентный с иммунологической точки зрения препарат, быстро восстанавливающий газовый состав крови при больших кровопотерях.

Растворы перфторуглеродов могут использоваться только в виде эмульсий, ибо это агрегатное состояние перфторуглеродов является единственно возможным для внутривенного введения. Само по себе использование эмульсий при шоке вызывает опасение развития тромбэмболических осложнений. Однако малые объемы эмульсии из перфторуглеродов могут оказывать благоприятное влияние на транспорт кислорода при экспериментальном геморрагическом шоке. Скорее всего, именно такой способ использования перфторуглеродных эмульсий в малых объемах окажется наиболее приемлемым в клинической практике.

7.7.2.1.3. Общий план инфузионно-трансфузионной терапии

Несмотря на обилие средств инфузионно-трансфузионной терапии, ее схема и содержание при лечении пострадавших с травматическим шоком достаточно стандартны. Основными задачами ИТТ являются:

- поддержание должного ОЦК;
- восстановление реологических свойств крови, адекватной микроциркуляции и ее кислородно-транспортной функции;
- детоксикация;
- нормализация транскапиллярного массопереноса;
- обеспечение метаболических потребностей организма.

С клинической точки зрения, реализацию этих общих задач целесообразно разделить на три этапа. Два из них реализуются при шоке и по времени укладываются в I период травматической болезни (период острой реакции — до 48 часов), а третий приходится на самое начало II периода, ранних проявлений.

Цель первого этапа — восстановление и стабилизация не только системного, но и регионарного кровообращения (а по возмож-

ности, и микроциркуляции), коррекция «избыточной» централизации кровообращения. Достигается эта цель путем устранения гиповолемии, ликвидации дефицита жидкости, а значит, и восстановления сердечного выброса. Первый этап ИТТ завершается при обеспечении устойчивого гемостаза.

Алгоритм ИТТ, с нашей точки зрения, должен быть следующим. Терапия начинается после катетеризации «центральной» вены и предварительной оценки объема кровопотери. Объем инфузии на первом этапе определяется *ex juvantibus* и весьма ориентировочно должен составлять при шоке I степени — 30 мл, II степени — 50 мл, III степени — 60 мл/кг массы.

Решающим параметром ИТТ является не столько ее объем, сколько скорость инфузии, которая определяется исключительно реакцией гемодинамики на терапию. Растворы вводятся с такой объемной скоростью, которая позволяет добиться максимально быстрой нормализации систолического АД, при этом оно не должно быть ниже 70 мм рт. ст., что позволяет сохранить адекватный кровоток в органах жизнеобеспечения. Наиболее типичными вариантами реакции пострадавших с шоком на ИТТ являются следующие.

Вариант I. Систолическое АД и ЦВД в ответ на форсированное введение жидкости быстро достигают нормальных значений, что, как правило, имеет место при легком шоке и является прогностически благоприятным признаком.

Вариант II. Систолическое АД на фоне активной инфузионной поддержки, в том числе с использованием коллоидных плазмозаменителей и глюкокортикоидных гормонов, начинает постепенно восстанавливаться и стабильно удерживается выше критических значений, а ЦВД остается ниже нормы. Такие пострадавшие являются объектом пристального внимания реаниматолога и нуждаются в срочных гемо- и плазмотрансфузиях. К категории лиц, которым необходимо столь интенсивное лечение, относятся больные с шоком средней степени тяжести.

Вариант III. Систолическое АД и ЦВД остаются критически низкими, несмотря на струйную инфузию плазмозамещающих препаратов, глюкокортикоидных гормонов, естественных коллоидов. Подобная реакция сердечно-сосудистой системы обычно возникает у пострадавших с крайне тяжелым течением травматического шока и вынуждает прибегнуть к назначению препаратов, обладающих положительным инотропным и вазоконстрикторным действием. Для проведения ИТТ у этой категории пострадавших используются две, а иногда и три вены, а также катетеризируется аорта через бедренную артерию.

Состав инфузионных сред первого этапа ИТТ определяется как идеологическими, так и организационными обстоятельствами. Для быстрого достижения положительного гемодинамического эффекта целесообразно использовать натрийсодержащие инфузионные среды: физиологический раствор и полиионные сбалансированные

препараты Рингера, дисоль, хлосоль, лактосол, гидрокарбонат натрия, а также глюкозу разной концентрации, главным образом, 5 и 10 %. Введение 20–40 %-ного гипертонического раствора глюкозы с адекватным количеством инсулина (1 ед. на 4 г) преследует как минимум две цели — повышение осмотического давления плазмы и достижение метаболического эффекта.

Отсутствие эффекта от проводимой ИТТ заставляет применять синтетические коллоидные плазмозаменители гемодинамического действия (полиглюкин, реополиглюкин, гидроксиэтилкрахмал, желатиноль, гелофузин и т. д.) в объемах, не превышающих 800–1000 мл. Неэффективность терапии является поводом к назначению глюкокортикоидных гормонов в дозах 5–15 мг/кг, если речь идет о гидрокортизоне, или эквивалентное количество синтетических аналогов.

Исключительно важно на этом этапе лечения предотвратить снижение онкотического давления плазмы крови. Эта задача решается переливанием крови и ее препаратов, в частности, нативной или сухой плазмы, альбумина и протеина. Эпидемиологические, организационные и экономические проблемы во многих случаях делают реализацию этих компонентов интенсивной терапии затруднительной. Переливание крови и/или эритроцитарной массы — необходимый, но не основной компонент терапии шока II и III степени тяжести. Показания к переливанию крови и эритроцитарной массы обсуждались ранее. При составлении программы по проведению экстренной инфузионной терапии пострадавшим с тяжелым травматическим шоком необходимо помнить, что даже при хорошей организации лечебного процесса определение групповой принадлежности и совместимости крови занимает 15–20, а то и 30 мин. Это как раз то время, которое необходимо для проведения экстренных, по существу реанимационных мероприятий (катетеризация «центральной» вены, перевод пострадавшего на ИВЛ, обеспечение инфузии максимально необходимого объема кристаллоидных и коллоидных растворов, осуществление аутогемотрансфузии, диагностики повреждений).

Отсутствие тенденции к стабилизации гемодинамических показателей служит сигналом к внутривенной инфузии симпатометиков (дофамин, мезатон, норадреналин), доза и скорость введения которых определяется строго индивидуально. Темп введения прессорных агентов целесообразно контролировать дозатором. В некоторых случаях желаемого эффекта можно добиться комбинацией дофамина с другими вазопрессорами. В течение этого периода времени производится ингаляция кислорода ($F_{I}O_2 > 0,5$). При выраженных нарушениях гемодинамики целесообразен перевод пострадавшего на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Критерием адекватности восстановления ОЦК в первые часы после травмы служат уровень САД = 80–100 мм рт. ст., ЦВД — не более 12 см вод. ст., скорость диуреза — не менее 40 мл/ч, содержание гемоглобина в смешанной венозной крови не менее

90 г/л, показатель гематокрита не менее 30 %, насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом не менее 95 % ($F_{I}O_2 < 0,3$).

На догоспитальном этапе иногда используется метод «гипертонической» реанимации, существо которого состоит во внутривенном введении 20–40 %-ного раствора глюкозы (10–12 мл/кг массы тела) и 100–400 мл 7,5-ного раствора хлорида натрия с целью повышения уровня АД. Оптимальный состав гипертонического раствора не определен, но обычно используются 7,5 и 12 %-ный растворы хлорида натрия в количестве 100 мл. Одно из интересных предложений на эту тему состоит в использовании гипертонического раствора хлорида натрия в декстране.

Первый этап ИТТ травматического шока занимает приоритетное место, от его результативности зависит судьба пострадавшего и дальнейшее течение травматической болезни (табл. 7.3). Выраженные гомеостатические сдвиги, которые произошли в организме пострадавшего в результате травмы, кровопотери и вследствие проведения энергичных лечебных мероприятий, вынуждают изменить тактику ИТТ и заняться на втором ее этапе коррекцией метаболического ацидоза, устранением вероятной гипергидратации и восстановлением нормального коллоидно-осмотического давления плазмы, а также проведением детоксикационных мероприятий. От эффективности лечебных мероприятий в этом периоде зависит вероятность развития осложнений, в частности, острого повреждения легких — респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ).

При расчете объема инфузии жидкости должны быть учтены следующие факторы:

— физиологическая потребность в жидкости, в среднем составляющая 30 мл/кг массы тела;

— объем патологических потерь жидкости, на величину которого обычно увеличивается объем ИТТ;

— состояние секреторной функции почек (диурез не менее 50 мл/ч), снижение которой может ограничить проведение ИТТ как по объему, так и по составу, не позволив адекватно провести детоксикационные мероприятия, используя методику форсированного диуреза;

— уровень интоксикации, который связан, с одной стороны, с реперфузионным синдромом, неизбежно возникающим при

Т а б л и ц а 7.3

Примерное соотношение средств ИТТ на I этапе коррекции расстройств гемодинамики у пострадавших с шоком

Степень тяжести шока	Препараты крови, %	Кристаллоиды, %	Синтетические коллоиды, %
I	0–10	65–75	25
II	20	60	20
III	30 и более	50–55	15–20

восстановлении гемодинамики на всех уровнях (системном, органном, микроциркуляторном) и, с другой — с травматическим токсикозом, являющимся следствием повреждения тканей. Дополнительным источником токсинов является кишечник, который, как и другие внутренние органы, становится «жертвой» чрезмерной централизации кровообращения, если речь идет о тяжелом шоке. Так или иначе, алгоритм действия реаниматолога должен включать различные способы детоксикации, вероятнее всего интракорпоральной;

- степень гипергидратации организма, которую можно оценить по следующим признакам:

- хемоз конъюнктивы и пастозность конечностей;

- повышение внутричерепного давления, несоответствующее характеру нейротравмы;

- неадекватность самостоятельного дыхания, не связанная с торакальной травмой и сопутствующей бронхолегочной патологией;

- повышение ЦВД более 12 см вод. ст., ограничивающее не только объем, состав, но и темп инфузии.

Таким образом, при решении вопроса об объеме ИТТ необходимо выбрать одно из трех направлений:

- **умеренную регидратацию** (при наличии признаков остаточной дегидратации после первого этапа);

- **нулевой водный баланс**, когда равно количество вводимой и теряемой жидкости;

- **умеренную дегидратацию**, для которой характерен отрицательный водный баланс. При лечении тяжелого шока нередко приходится сталкиваться с гипергидратацией, как правило, ятрогенного генеза. В этой ситуации тактика умеренной дегидратации наиболее рациональна.

Если на первом этапе интенсивной терапии шока и кровопотери скорость инфузии может составлять 100 мл/мин и более, то при стабильной гемодинамике **темп переливания** растворов определяется поставленной тактической задачей и **скоростью фильтрации** мочи, которая, как правило, хорошо регулируется мочегонными средствами.

Как показывает клиническая практика, при легком и средней тяжести шоке, сопровождающемся травматическим токсикозом с умеренно выраженной эндогенной интоксикацией, объем инфузии примерно равен удвоенной физиологической потребности. При тяжелом шоке (при котором, как правило, травматический токсикоз выражен) ориентировочный объем ИТТ превышает в 2,5–3 раза физиологические потребности организма в жидкости и патологические ее потери. Подобные рекомендации допустимы, реализуется, при сохраненной фильтрационной способности почек.

Состав ИТТ на втором этапе несколько отличается от первого, в частности тем, что в инфузионную программу входят прежде всего энергонесущие растворы, в меньшей степени полиионные

и, в третью очередь, препараты, обладающие реологическими и детоксикационными свойствами (средне- и низкомолекулярные синтетические коллоиды). Не следует забывать о нормализации онкотического давления плазмы крови, и поэтому кровь и ее компоненты (плазма, альбумин) должны также входить в инфузионную программу.

Таким образом, обеспечение метаболических потребностей на втором этапе ИТТ сводится к возмещению дефицита углеводов и потерь электролитов. Возмещение этих дефицитов является почти таким же важным мероприятием, как восстановление кислородно-транспортной функции крови, онкотического давления плазмы и кислотно-щелочного состояния организма.

Расчет ориентировочной суточной потребности в глюкозе производится с учетом того, что головной мозг, как ее основной «потребитель», нуждается в среднем в 5 г углеводов в 1 ч. Отсюда следует, что организм пострадавшего в первые сутки нуждается как минимум в 120 г глюкозы (2400 мл 5 %-ного раствора глюкозы или 1200 мл 10 %-ного раствора). В течение первых 24 ч после травмы возникает потребность в возмещении 1500 мл воды, 50 ммоль натрия и 30 ммоль калия на 1 м² поверхности тела, т. е. при средней поверхности тела взрослого человека, равной 1,75 м², эта потребность составляет 2500 мл воды, 80 ммоль натрия и 50 ммоль калия. Ориентировочный суточный состав инфузионно-трансфузионной терапии на втором этапе следующий: кровь и ее препараты; низко- и среднемолекулярные коллоиды; полиионные растворы и энергоносители; аминокислоты соответственно 20–25; 10; 55–60 и 10 %.

Контроль за эффективностью проводимой терапии, кроме перечисленных ранее общих критериев, включает мониторинг гемоглобина крови, электролитного состава, осмолярности плазмы крови, КОС, маркеров интоксикации и белка.

Успешное решение задач II этапа ИТТ способствует восстановлению коллоидно-осмотического равновесия между тремя водными секторами. Однако нередки ситуации, когда в раннем периоде травматической болезни в силу различных взаимоотношающих причин (последствия централизации кровообращения, травма кишечника и брыжейки, парез, связанный с обширными забрюшинными гематомами и т. д.), практически исключается перевод пострадавшего на энтеральное питание. Такие пострадавшие нуждаются в инфузионно-трансфузионной поддержке, несколько отличающейся от той, которая проводилась на I и II этапах, не только по объему и составу, но и темпу введения средств ИТТ.

Основной задачей III этапа ИТТ является обеспечение организма пострадавшего адекватным количеством энергетического и пластического субстрата парэнтеральным путем. Известно, что в условиях основного обмена энергопотребность составляет примерно 1–1,2 ккал/кг/ч или 30 ккал/кг/сут. При травматическом шоке

эта потребность, как минимум, удваивается. В связи с этим пострадавшему в раннем периоде травматической болезни необходимо около 4000 ккал/сут. «Набрать» такое количество килокалорий можно, используя для парэнтерального питания углеводы, липиды и белки в сбалансированных соотношениях. Однако плохая переносимость жировых эмульсий пострадавшими с механической шокогенной травмой заставляет считать основным источником энергии при парэнтеральном питании глюкозу и другие сахара, за счет которых обеспечивается около 60 % калорийности всей программы. К сожалению, сколько-нибудь серьезно рассчитывать на альтернативные источники внутриклеточной энергии не приходится, так как одни из них (препараты АТФ) не являются стойкими соединениями и в фармакопейных дозах не могут восстановить ее дефицит, а другие (жировые эмульсии) требуют особых условий введения и плохо переносятся пострадавшими с травматическим шоком.

Вполне определенную помощь пострадавшим с шокогенной травмой могут принести мафусол (полиоксифумарин) и реамберин, обеспечивающие выживаемость клеток организма в условиях гипоксии. Насколько значимо их место в ИТТ шока и кровопотери, предстоит еще уточнить.

Проблема восстановления энергетического субстрата тесно связана с другой важной задачей — обеспечением организма пластическим материалом, то есть белками и аминокислотами. Включение этих препаратов в состав ИТТ дает возможность, во-первых, в какой-то степени решить энергетическую проблему, а во-вторых, создать более благоприятные условия для долговременного и энергоемкого процесса — синтеза эндогенного белка. Кроме того, поступление в организм аминокислот и белков способствует сохранению пластических ресурсов организма и «смягчает» пагубное влияние катаболических процессов, являющихся неизбежным следствием грубых расстройств кровообращения на всех уровнях. При назначении аминокислотных препаратов и жировых эмульсий необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- внутривенное введение аминокислот должно быть медленным, равномерным в течение суток, не превышающим скорость их утилизации, и производиться одновременно с основной инфузией;

- терапию аминокислотами следует сочетать с применением анаболических гормонов;

- инфузия жировых эмульсий производится капельно, медленно, параллельно с инфузией растворов глюкозы;

- общая суточная дозировка не должна превышать 500 мл;

- во флакон с эмульсией следует добавить гепарин в дозе 2000–2500 Ед для активации процесса липолиза;

Одной из основных проблем парентерального питания является несоответствие объема калорийности состава инфузионных сред. Разрешить это противоречие в какой-то степени помогает реше-

ние дополнительной задачи этого этапа — проведения детоксикационных мероприятий методом форсированного диуреза. Примерное соотношение средств ИТТ на III этапе оказания экстренной помощи пострадавшим с травматическим шоком и острой кровопотерей: аминокислоты и белковые препараты соответственно 20 %; глюкоза и углеводные растворы 50 %; полиионные растворы и антигипоксанты 20 % и жировые эмульсии 10 %.

Следует отметить, что несмотря на появление современных сред для парэнтерального питания, естественное энтеральное питание должно быть своевременно возобновлено при нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта. Первоначально оно может быть использовано как вспомогательный, а затем как основной способ питания. В том и другом случае зондовое питание должно применяться достаточно широко.

7.7.2.2. Использование сосудоактивных препаратов

Парэнтеральное введение жидкостей решает в основном проблему объемного возмещения потерянной крови и лишь отчасти корригирует расстройства сосудистого тонуса, характерные для травматического шока. Вместе с тем очевидно, что регуляция вазомотии с помощью фармакологических препаратов может играть исключительную роль в определении исхода шокогенной травмы. В литературе, посвященной этой стороне проблемы, относительно давно введено понятие о сосудорасширяющих и сосудосуживающих субстанциях в крови при травматическом шоке. Подавляющее большинство субстанций, обладающих сосудорасширяющим эффектом, выделяется в тканях в процессе обмена веществ. Повышение их концентрации в тканях и крови служит сигналом к увеличению регионарного кровотока путем раскрытия «сосудистого входа» в ту или иную зону циркуляции. «Оборонительная» реакция организма, возникающая в ответ на травму, и особенно тяжелую, реализуется в возрастании или, по крайней мере, в сохранении объемной скорости кровотока в органах жизнеобеспечения.

Теоретически после тяжелой шокогенной травмы выраженная дилатация венозных сосудов может приводить к увеличению емкости сосудистого русла до 40 л (Mellander S., 1970). Очевидно, что при такой или даже меньшей ее выраженности произойдут серьезные расстройства системного кровообращения, обусловленные снижением перфузионного давления. В условиях практической реанимации в обиходе используется термин «критический уровень артериального давления», под которым понимается та минимальная величина АД, которая обеспечивает функцию таких органов, как головной мозг, сердце и отчасти почки. Его иначе называют критическим запирающим давлением. Критический уровень САД равняется 70 мм рт. ст. При меньшем уровне

САД достаточно быстро развивается ишемическая энцефалопатия, переходящая в кому, появляются признаки сердечной недостаточности, а почки теряют способность к фильтрации. Иными словами, развивается функциональная недостаточность жизненно важных органов, регуляция кровоснабжения которых осуществляется по уровню САД.

Практический смысл понятия о критическом уровне давления состоит в том, что он является сигналом о необходимости усиления интенсивности реанимационных мероприятий с целью достижения большей величины систолического АД.

Сосудосуживающие препараты редко применяются в ближайшее время после травмы, когда артериальная гипотензия обусловлена в первую очередь кровопотерей и энергичное внутривенное введение жидкостей в объеме около 2 л обычно приводит к подъему уровня АД. Если уровень систолического АД остается ниже критического, возникает необходимость применения сосудосуживающих препаратов.

Наибольшее применение из них имеют норадреналин, мезатон и допамин. Они вводятся внутривенно капельно с той минимальной скоростью, которая обеспечивает уровень систолического АД, равный 80–100 мм рт. ст. (Цибин Ю. Н., 1975). Обычно используется допамин (дофамин) в количестве 200–400 мг, который разводится в 500 мл любого раствора кристаллоидов.

При отсутствии ожидаемого эффекта могут быть использованы 1 %-ный раствор мезатона или 0,2 %-ный норадреналина в количестве 1–5 мл, разведенные в 500 мл раствора кристаллоидов. При необходимости вазопрессоры в таких же пропорциях могут быть добавлены к переливаемой консервированной крови, однако следует заметить, что кровь является средой, частично их инактивирующей. В случаях резистентной артериальной гипотензии допускаются комбинации симпатомиметиков, растворенных в одной инфузионной среде. Чувствительность адренэргических рецепторов к катехоламинам можно повысить, назначив пострадавшему раствор соды (с учетом данных КОС) и/или глюкокортикоидные гормоны.

Длительность вазопрессорной терапии определяется тяжестью состояния пострадавшего и может быть различной. Целесообразно придерживаться принципа возможно более быстрой отмены препаратов, обладающих адреномиметической активностью, если появляется возможность поддерживать уровень системного АД без них. Стандартным приемом, обеспечивающим более скорую отмену вазопрессорной терапии, является переливание крови или естественных коллоидов (альбумин, протеин, нативная и сухая плазма). Тем не менее иногда приходится очень долго применять сосудосуживающие препараты (1–2 суток), прежде чем состояние гемодинамики позволит их отменить (Цибин Ю. Н., 1975).

Использование других сосудосуживающих препаратов для лечения шока является проблематичным. Чаще других для этой

цели применяется ангиотензин (Павловская Н. И., 1966). Однако он невыгодно отличается от адреномиметиков отсутствием инотропного действия и неспособностью повышать ОЦК за счет мобилизации депонированной крови. В этом отношении он аналогичен «чистым» альфа-адреномиметикам, применение которых при травматическом шоке считается нежелательным.

Сосудорасширяющие средства применяются с целью восстановления кровоснабжения «периферических» тканей органов спланхнического региона, кожи и скелетных мышц. Такими свойствами обладают бета-адреномиметики, альфа-адренолитики, ганглиоблокаторы и т. д. Однако их использование, так же как и применение сосудорасширяющих средств из других групп, всегда оговаривается рядом условий. Среди последних обязательны полное восстановление ОЦК, нормальный уровень систолического АД, отсутствие аритмий. Из этого краткого перечня противопоказаний следует, что вазодилататоры, как правило, не применяются в остром периоде травматической болезни из-за опасности развития неуправляемой артериальной гипотензии, которая часто приводит к летальному исходу. По этой причине сосудорасширяющие препараты целесообразно использовать в раннем периоде травматической болезни, а их эффект должен постоянно контролироваться высококвалифицированным врачом-реаниматологом.

Таким образом, инфузионно-трансфузионная и вазоактивная терапия, наряду с коррекцией расстройств дыхания и обезболиванием, является ведущим компонентом реанимационного пособия при механической шокогенной травме и острой кровопотере.

7.8. РЕЗЮМЕ

В формировании и исходах шока как типовой реакции организма на агрессию принимают участие регуляторные и исполнительные системы жизнеобеспечения. Среди последних ключевое место занимает система циркуляции, обеспечивающая важнейшие гомеостатические реакции тепло-массопереноса между внешней средой и организмом, а также между его регионами. Весомость нарушений транспортной функции кровообращения в генезе процесса обусловила существование многих определений понятия «шок» как состояния ограниченной перфузии тканей.

Очевидно, что скорость обмена с внешней средой при прочих равных условиях зависит от валового показателя циркуляции — величины производительности сердца. Тепло- и массоперенос в различных регионах тела определяется не только величиной перфузии, но и другими факторами. Изменения отдельных показателей циркуляции не позволяют дать полноценную характеристику транспортной функции сердечно-сосудистой системы, хотя применительно к определенному уровню функционирования может быть выделен узкий круг репрезентативных параметров, опре-

деляющих в совокупности состояние системы циркуляции в тот или иной временной интервал. Например, степень нарушений системного кровообращения может быть оценена по отклонениям ОЦК, СВ и ОПС.

Достаточно полная картина нарушений циркуляции и их механизмов может быть получена лишь при совокупном рассмотрении динамики параметров на различных функциональных уровнях — системном, регионарном и тканевом. Необходимость такого подхода вытекает из особенностей регуляции кровотока на каждом из этих уровней. Так, показатели системной гемодинамики (АД, СВ, ОЦК, ОПС), определяя интенсивность регионарного кровотока, не позволяют в конкретном случае судить об органной циркуляции, так как направленность изменений местных регуляторных механизмов может вступать в конфликт с общей тенденцией системной регуляции. Поэтому сдвиги системной циркуляции, наступающие вследствие изменений нервной и гуморальной регуляции, могут нивелироваться или потенцироваться местными регуляторными механизмами, неодинаковыми в разных органах.

Многоступенчатая иерархия механизмов регуляции обеспечивает оптимизацию кровоснабжения тканей за счет запуска комплекса адаптивных реакций, которые могут быть разделены на два типа. К первому из них относятся срочные реакции, направленные на предотвращение быстрой гибели организма, главным образом за счет рационального перераспределения ограниченных ресурсов СВ.

Реакции второго типа (отсроченные) направлены на возмещение материальных потерь, в первую очередь, на самовосполнение ОЦК за счет мобилизации в активную циркуляцию внесосудистой жидкости и форменных элементов.

Очевидно, что в ходе эволюции в процессе выживания возрастала роль реакций первого типа (спазм емкостных и резистивных сосудов, приводящий к увеличению венозного возврата и уровня АД, повышение утилизации кислорода из единицы объема крови и др.). Отсроченные реакции могут привести к выраженным изменениям гомеостаза лишь в течение нескольких часов или даже суток.

Центральное место среди реакций срочного типа принадлежит регионарным перераспределениям кровотока — типовому универсальному ответу системы кровообращения на экстремальные воздействия (гипоксия, шок, охлаждение, перегревание, мышечная работа и т. д.). Реакция централизации включает в себя две фазы. Первая из них характеризуется оптимизацией нутритивного кровотока и возрастанием утилизации кислорода жизненно важными органами на фоне неизменного распределения кровотока между регионами. При несостоятельности этого механизма развивается вторая — аварийная фаза, для которой типично перераспределение потоков крови в пользу жизненно важных органов.

Управление реакцией централизации кровообращения и создание условий для повышения эффективности восстановления ОЦК за счет внесосудистой жидкости являются перспективными путями коррекции расстройств гемодинамики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахунбаев И. К., Френкель Г. Л. О классификации шоков. — Фрунзе. — 1960. — 196 с.
- Барашков Г. А. Диагностика внутренних кровотечений с помощью определения некоторых физических показателей крови // Вестн. хирургии. — 1956. — № 3 — С. 48–53.
- Вагнер Е. А., Заугольников В. С., Ортенберг Я. А., Тавровский В. М. Инфузионно-трансфузионная терапия острой кровопотери. — М.: Медицина. — 1986. — 159 с.
- Гайтон А. Минутный объем сердца и его регуляция / Пер. с англ. — М.: Медицина. — 1969. — 171 с.
- Джурко Б. И. Регионарный и тканевый кровоток в задних конечностях кошек при острой кровопотере // Патолог. физиол. — 1983. — № 2. — С. 22–25.
- Джурко Б. И. Капиллярный и шунтируемый кровоток в тканях задних конечностей кошек // Физиол. журн. СССР. — 1984. — LXX. — № 3. — С. 351–354.
- Джурко Б. И., Пронин О. В. Сопоставление изменений системной гемодинамики и микроциркуляторного русла скелетных мышц при травматическом шоке и кровопотере // Патолог. физиол. — 1980. — № 5. — С. 16–20.
- Джурко Б. И., Крылов М. К., Либерман А. М. Способ определения величины органичного кровотока // Патент на изобретение № 2033641. — Бюлл. № 11. — 1995.
- Каштояц Х. С. Основы сравнительной физиологии. Ч.1. — М. — Л.: Изд-во АН СССР. — 1940. — 592 с.
- Климанский В. А., Рудаев Я. А. Трансфузионная терапия при хирургических заболеваниях. — М.: Медицина, 1984. — 256 с.
- Кочетыгов Н. И., Цибин Ю. Н., Литманович К. Ю. и др. Применение трансфузионных сред в комплексном лечении шока и кровопотери в условиях оказания скорой помощи: Методические рекомендации. — Л., 1983.
- Крецер И. В. Регионарные перераспределения кровотока при геморрагическом шоке: Автореф. дисс. канд. — Л., 1986. — 23 с.
- Козлов В. И. Движение крови по микрососудам: Руководство «Физиология сосудистой системы». — Л.: Наука, 1984. — Т. II. — гл. 6. — С. 177–211.
- Компьютерная оценка сердечного выброса методом разведения индикатора / Г. С. Мазуркевич, А. И. Тюкавин, В. С. Сенчук, О. А. Беляевский // Физиол. ж. СССР. — 1984. — № 11. — С. 1577–1581.
- Лапишин В. Н. Термометрия дыхательных газов в практике реанимации пострадавших с травматическим шоком: Дисс. канд. мед. наук. — Л., 1984. — 154 с.
- Мазуркевич Г. С. Нутритивный и шунтируемый кровоток и принципы их определения // Актуальные вопросы физиологии кровообращения. — Симферополь. — 1980. — С. 81–86.
- Мазуркевич Г. С., Тюкавин А. И. Об одном из возможных пусковых механизмов регионарных перераспределений сердечного выброса при гиповолемии // Физиол. ж. СССР. — 1985. — № 5. — С. 575–580.
- Мазуркевич Г. С., Семкин В. И., Осипов И. С. К механизму развития гиповолемии при травматическом шоке // Патолог. физиол. — 1971. — № 6. — С. 45–49.
- Мазуркевич Г. С., Семкин В. И., Осипов И. С. Роль депонирования крови при травматическом шоке // Патолог. физиол. — 1974. — № 2. — С. 16–19.
- Механика кровообращения / Пер. с англ. / К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид. — М.: Мир. — 1981. — 624 с.
- Назаренко Г. И. В кн.: Травматический шок, оценка тяжести, прогнозирования исходов. — Кишинев, 1986. — 173 с.
- Насонкин О. С., Пашковский Э. В. Нейрофизиология шока. — Л.: Медицина. — 1984. — 152 с.

Павловская Н. И. Изучение механизма гипертензивного действия синтетического ангиотензина-2 (гипертензина-2) и его лечебного влияния при шоковых состояниях: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 1966.

Пашковский Э. В., Рачинский Л. Ф., Гогложа Р. Л., Сидорова Н. Л. // Вестн. хирургии. — 1973. — № 4. — С. 41-45.

Радзивил Г. Г., Минскер Г. Д. Реологические свойства крови у больных в терминальных состояниях // Анестезиол. и реаниматол. — 1985. — № 2. — С. 22-27.

Разумова Н. К. Лабораторный анализ агрегатного состояния внеклеточной части крови у пострадавших с травматическим шоком: Дисс. канд. биол. наук. — Л., 1990. — 130 с.

Рашмер Р. Динамика сердечно-сосудистой системы: Пер. с англ. — М.: Медицина. — 1981. — 600 с.

Селезнев С. А., Вашетина С. М., Мазуркевич Г. С. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии. — Л.: Медицина. — 1976. — 207 с.

Селезнев С. А., Мазуркевич Г. С. Основные механизмы нарушений кровообращения при травматическом шоке (роль реакций резистивных и емкостных сосудов в их происхождении) // Тр. Междунар. симпозиума по регуляции емкостных сосудов. — М., 1977. — С. 227-239.

Селезнев С. А., Назаренко Г. И., Зайцев В. С. Клинические аспекты микрогемоциркуляции. — Л.: Медицина. — 1985. — 207 с.

Тюкавин А. И., Мазуркевич Г. С. Некоторые регуляторные механизмы адаптации организма к гиповолемии // Физиол. ж. СССР. — 1987. — № 9. — С. 1190-1196.

Уиггертс К. Динамика кровообращения. М., 1957. — С. 203.

Цибин Ю. Н., Гальцева И. В., Рыбаков И. Р. Прогнозирование тяжести травматического шока в клинике. — В кн.: Травматический шок. — Л., 1975. С. 75-80.

Цибин Ю. Н. Вазоактивные вещества в патогенезе травматического шока и их роль в коррекции расстройств кровообращения: Дисс. докт. мед. наук. — Л., 1975. — 273 с.

Шефер В. Ф. Простой способ определения венозного давления // Вестн. хирургии. — 1961. — № 3. — С. 127.

Шустер Х. П., Шенборн Х., Лауер Х. Шок. Возникновение, распознавание, контроль, лечение: Пер. с нем. — М.: Медицина. — 1981. — 112 с.

Цвайфлах Б. В. Изменение микроциркуляции при геморрагическом шоке // Актуальные проблемы общей патологии и патофизиологии. — М.: Медицина. — 1976. — С. 162-173.

Adel R., Skalack R., Branemark P. C. A preliminary study of rheology of granulocytes // Blut. — 1970. — V. 21. — P. 81-105.

Allgower M., Burri C. Schockindex. — Disch. Med. Wschr., — 1967. — Bd. 92, — S. 1947-1950.

Amundson B., Gennische E., Haljamae H. Microcirculatory and cellular metabolic events in skeletal muscle during shock // Bibl. Anat. — 1979. — N 18. — P. 356-359.

Auer L. M., Grummer U. G., Johansson B. B. Alpha-adrenoreceptor antagonists and pial vessel diameter during hypercapnia and hemorrhagic hypotension in the cat // Stroke. — 1981. — N 6. — P. 847-851.

Berntman L., Carlsson C., Susio B. K. Cerebral oxygen consumption and blood flow in hypoxia: influence of sympathoadrenal activation // Stroke. — 1979. — N 1. — P. 20-25.

Blalock A. Experimental shock // Arch. Surg. — 1930. — N 6. — P. 959-996.

Blood flow redistribution in microcirculatory beds of the striated muscle of dog's hind limbs. Influence of acute venous congestion and hemorrhagic hypotension // H. Yokoyama, K. Kida, E. Satoh et al. // J. Physiol. Soc. Jap. — 1979. — N 8-9. — P. 397.

Burton A. C. Physiology and Biophysics of the Circulation: An Intraductory Text, 2nd ed. — Chicago.: Year Book, 1972. — 217 p.

Changes in left ventricular preload and contractility following severe burns in the dog // S. Kouchi, O. Tokumasa, T. Nobukatsu et al. // Heart and vessels. — 1986. — N 3. — P. 147-153.

Coronardurchblutung und Coronarreserve im hamorrhagischen Schock // U. B. Bruckner, van K. Ackern, B. Hakimi et al. // Res. Exper. Med. — 1972. — Bd. 3. — S. 271-273.

- Diirr P., Dittel K.* Определение величины кровопотери. 1983.
- Dintenfass L.* Thixotropy of blood and proneness to thrombus formation // *Circulat. Res.* — 1962. — Vol. 11. — P. 23.
- Downing S. E.* The heart in shock // *Handbook of shock and trauma.* — V. I Basic science / N. Y. — 1983. — P. 5-28.
- Duesberg H., Schroder W.* Pathophysiologie und Klinik der Kollaps Zustände. — Leipzig. — 1944.
- Durand J.* Ajustement de la convection thermique par la circulation cutanée en fonction des autres besoins circulatoires // *Energ. et therm. homme dans environ. Rencontre annuel.* — Strasbourg. — 1977. — P. 1-14.
- Ferratana F. J., Saranchak H. J., Owens G.* Cerebral and hepatic blood flow measured during shock using the mass spectrometer // *Journ. Surg. Res.* — 1976. — N 5. — P. 489-492.
- Foldes A., Hales J. R. S.* Adrenergic involvement in thermal control of capillaries and arteriovenous anastomoses in skin // *Microvasc. Res.* — 1980. — Vol. 19. — N 2. — P. 247-253.
- Hardaway R. M.* Vasoconstrictors vs. vasodilators // *Treatment of shock: principles and practice* / W. Schumer, L. M. Nyhus. — Philadelphia. — 1977. — P. 53-75.
- Horton R. W., Pedley T. A., Meldrum B. S.* Regional cerebral blood flow in the rat as determined by particle distribution and by diffusible tracer // *Stroke.* — 1980. — N 1. — P. 39-44.
- Hutchins P. M., Goldstone J., Wells R.* Effects of hemorrhagic shock on the microvasculature of skeletal muscle // *Microvasc. Res.* — 1973. — N 2. — P. 131-140.
- Influence of vasoconstrictors and vasodilators on disseminated intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock / R. M. Hardaway, M. J. Elovitz, W. R. Brewster et al. // *Surg. Gynec. Obstet.* — 1964. — N 5. — P. 1053-1061.
- Keith N. M.* Blood volume in wound shock // *Med. Res. com. Special Report series* N 26. London, 1919, P. 36-44.
- Lifshitz M. D., Schrier R. W.* Alterations in cardiac output with chronic constriction of thoracic inferior vena cava // *Amer. Journ. Physiol.* — 1973. — N 6. — P. 1364-1370.
- Local blood flow of the hypothalamus in haemorrhagic hypotension / J. Nyary, E. Makbari, A. G. B. Kovach, J. Harka // *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* — 1977. — N 1. — P. 45-56.
- Lucas C. E.* Resuscitation of the injured patient: the three phases of treatment // *Surg. Clin. N. Amer.* — 1977. — Vol. 57. — P. 3-15.
- Mellander S.* Comparative studies on the adrenergic neurohormonal control of resistance and capacitance blood vessels in cat // *Acta Physiol. Scand.* — 1960. — Vol. 50. — P. 81-86.
- Method for estimation of the perfusion defect in shock / W. C. Shoemaker, W. J. Lander, J. Castagna, D. State // *Journ. Surg. Res.* — 1976. — N 2. — P. 77-84.
- Mueller S. M., Heistad D. D., Marcus M. L.* Total and regional cerebral blood flow during hypotension, hypertension and hypocapnia. Effect of sympathetic denervation in dogs // *Circulat. Res.* — 1977. — N 3. — P. 350-356.
- Neural control of adrenal medullary and cortical blood flow during hemorrhage / M. J. Breslow, D. A. Jordan, S. T. Thellman, R. J. Traystman // *Amer. Journ. Physiol.* — 1987. — N 3. — P. 521-528.
- Nickerson M.* Adrenoreceptors of the cardiovascular system // *Proc. Intern. Union physiol. Sci.* — 1977. V. 12. — P. 78-79.
- Nickerson M.* Vascular adjustments during the development of shock // *Canad. Med. Assoc. Journ.* — 1970. — V. 103. — P. 853-859.
- Parsons E., Phemister D. B.* Haemorrhage and «shock» in traumatized limbs // *Surg. Gynec. Obstet.* — 1930. — N 2. — P. 196-207.
- Peripheral circulation in skeletal muscle in surgical shock in dogs. II Comparative analysis of blood and tissue metabolic parameters and pH for evaluation of «hidden acidosis» / A. Medegard, E. Jennische, L. Appelgren, H. Haljamae // *Uppsala J. Med. Sci.* — 1977. — Suppl. 25. — P. 134.
- Redistributia posthemoragica a circulatiei la sobolanca gestanta / M. Teodorescu, G. Deutsch, G. Gluhovschi et al. // *Obstet. Sci. Ginecol.* — 1973. — N 1. — P. 37-42.

Redistribution of microvascular flow in the striated muscle of dog's hind limbs, influences of acute venous congestion and hemorrhagic hypotension / S. Hirakawa, M. Saton, B. Saton et al. // *Microvasc. Res.* — 1982. — N 1 — P. 132.

Respiratory muscle energetics during endotoxic shock in dogs/S. N. A. Hussain, R. Graham, E. Rutledge, C. Roussos // *Journ. Appl. Physiol.* — 1986. — N 2. — P. 486-493.

Role of hypotension in decreasing cerebral blood flow in porcine endotoxemia/ C. F. Miller, M. J. Breslow, R. M. Shapiro, R. J. Traystman // *Amer. Journ. Physiol.* — 1987. — N 4. — Pt 2. — P. 956-964.

Roser B., Dintenfass L. The reology of living and heat killed macrophages in vivo and in vitro // *Biorheology.* — 1966. — Vol. 4. — P. 7-9.

Sabiston D. The coronary circulation // *J. Hopkins med. J.* — 1974. — N 6. — P. 314-329.

Segmental changes in cerebral blood flow and distribution of flow within the brain during hemorrhagic shock / G. Slater, B. C. Vladeck, R. Rassin et al. // *Ann. Surg.* — 1975. — N 1. — P. 1-4.

Zweifach B. W. Mechanisms of blood flow and fluid exchange in microvessels: hemorrhagic hypotension model // *Anesthesiology.* — 1974. — N 2. — P. 157-168.

МАССОПЕРЕНОС В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

8.1. РОЛЬ МАССОПЕРЕНОСА В ТКАНЕВОМ ГОМЕОСТАЗЕ

Одной из жизненно важных функций организма является массоперенос в системе микроциркуляции, в понятие которого входит перемещение газов, воды и растворенных в ней веществ через стенку микрососудов и интерстиций, а также их транспорт лимфатической системой. Массоперенос между клетками и кровеносными сосудами естественно зависит от функции клеток и кровеносной системы, но в то же время его состояние самым непосредственным образом определяет деятельность всего организма. Ухудшение массопереноса при шоке, возникающее в результате нарушений кровообращения и метаболизма в клетках, в дальнейшем приобретает самостоятельное значение и на определенном этапе развития шока восстановление жизнедеятельности организма во многом зависит от возможности восстановления транспорта веществ между клетками и кровеносными сосудами.

8.2. МЕХАНИЗМЫ МАССОПЕРЕНОСА

Массоперенос между кровью и интерстициальным пространством происходит главным образом в капиллярах и в меньшей степени в мелких венулах и артериолах. Молекулы некоторых веществ способны проникать через стенку и более крупных кровеносных сосудов.

Площадь поверхности одного капилляра составляет около $25\,000\text{ мкм}^2$, а общая площадь обменной поверхности капилляров (с учетом обменной поверхности венул) составляет приблизительно 1000 м^2 (Folkow B., Neil E., 1971). Площадь функционирующей поверхности капилляров напрямую зависит от количества функционирующих капилляров, которое неодинаково в различных тканях, а также неодинаково в физиологических условиях и при максимальной вазодилатации. Считается, что в условиях покоя одновременно функционирует приблизительно 25–35 % всех капилляров (Козлов В. И., 1984).

Проницаемость капилляров зависит от размеров молекул веществ, проходящих через стенку капилляров, и от структуры их стенки, которая неодинакова в различных тканях. Капилляры могут иметь непрерывную, окончатую (фенестрированную) и прерывистую стенку. Каждый из этих типов капилляров характерен для определенных органов и тканей, хотя все они могут встречаться и в пределах одного микроциркуляторного русла.

В поперечно-полосатых и гладких мышцах, легких, соединительной и жировой ткани функционируют капилляры, стенки которых состоят из сплошного слоя эндотелиальных клеток с многочисленными мелкими порами диаметром 0,035–0,045 мкм (Landis E. M., Pappenheimer J. R., 1963). Однако площадь мелких пор составляет лишь 0,1 % общей площади стенки капилляров.

В стенках капилляров почечных клубочков и слизистой кишечника имеются «окошки» (фенестры) диаметром до 0,1 мкм. Капилляры с прерывистой стенкой и порами радиусом 0,22–0,25 мкм встречаются в костном мозге, печени и селезенке. Соотношение между мелкими и крупными порами в капиллярах печени составляет 1:340 (Grotte G., 1956).

8.2.1. ДИФФУЗИЯ

Этот вид транскапиллярного массопереноса обусловлен градиентом концентрации вещества по обе стороны капиллярной стенки и направлен в сторону меньшей его концентрации. Перемещение молекул воды через эндотелиальную мембрану происходит в сторону той среды, в которой больше концентрация белков, ионов, метаболитов и других веществ, т. е. в сторону большего осмотического давления. Скорость диффузии жидкости между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами очень велика и составляет у человека массой 70 кг около 60 л в 1 мин или примерно 85 000 л в сутки (Landis E. M., Pappenheimer J. R., 1963).

Диффузия молекул различных веществ может быть ограничена несоответствием крупных молекул радиусу эндотелиальных пор. Мелкие молекулы воды или NaCl диффундируют легче более крупных молекул альбумина и глюкозы. Так, ограничение диффузии через поры эндотелия непрерывного типа для молекул воды (радиус = 0,0015 мкм) составляет около 15 %, а для молекул альбумина (радиус = 0,035 мкм) более 90 %.

Отрицательный заряд в стенке микрососудов препятствует перемещению отрицательно заряженных молекул в большей степени, чем положительно заряженных. Вместе с тем заряд молекул имеет меньшее значение в массопереносе, чем их диаметр (Adamson R. H., Huxley V. H., Curry F. E., 1988).

Диффузия молекул водорастворимых веществ (натрия, хлора, глюкозы и др.) возможна только через заполненные водой поры. Кислород, углекислый газ, а также жирорастворимые вещества типа алкоголя, свободно диффундируют не только через поры, но и через мембрану эндотелия, что предопределяет большую скорость их диффузии по сравнению с водорастворимыми веществами. Жидкость перемещается как через поры, так и мембрану эндотелия. Сквозь мелкие поры проникает 86–87 % объема жидкости, через большие поры — 3–4 %, а через мембрану эндотелия около 10 % (Rippe B., Haraldsson B., 1986).

С помощью диффузии осуществляется доставка кислорода тканям и выведение из них углекислого газа. Молекулы этих газов растворяются в воде и диффундируют в соответствии с градиентом их напряжения в тканях и крови как через эндотелиальные поры, так и через мембрану эндотелиальных клеток. Проницаемость стенки микрососудов для кислорода неодинакова в разных тканях; так, в коре головного мозга она на 30 % больше, чем в скелетных мышцах, и на 50% больше, чем в печени (Thews С., 1967). Проницаемость углекислого газа через стенку микрососудов примерно в 20 раз превышает проницаемость кислорода.

8.2.2. ФИЛЬТРАЦИЯ И АБСОРБЦИЯ

Объем жидкости, фильтрующейся из кровеносных капилляров в интерстициальное пространство у взрослого человека, составляет около 20 л в сутки. Из этого объема 16–18 л жидкости абсорбируется непосредственно в кровеносную систему, а еще 2–4 л доставляется в нее через лимфатическую систему. Согласно теории Старлинга (Starling E. H., 1896), фильтрация и абсорбция определяются соотношением гидростатического и онкотического давлений по обе стороны стенки капилляров. Гидростатическое давление плазмы крови ($D_{г.п}$) и онкотическое давление интерстициальной жидкости ($D_{о.и}$) способствуют фильтрации жидкости из капилляров в интерстиций, а гидростатическое давление в интерстиции ($D_{г.и}$) и онкотическое давление плазмы крови ($D_{о.п}$) — абсорбции интерстициальной жидкости в капилляры. Эффективное фильтрационное давление ($D_{эф}$) может быть рассчитано следующим образом:

$$D_{эф} = (D_{г.п} - D_{г.и}) - (D_{о.п} - D_{о.и}),$$

В физиологических условиях между фильтрацией и абсорбцией существует динамическое равновесие, т. е. $D_{г.п} - D_{г.и} = D_{о.п} - D_{о.и}$. Непосредственное измерение гидростатического давления плазмы показало, что в артериальном конце капилляра оно составляет 30–35 мм рт. ст., а в венозном — 10–15 мм рт. ст.

Прямое измерение давления интерстициальной жидкости путем введения в ткань иглы невозможно из-за отсутствия свободно перемещающейся жидкости в интерстиции (в физиологических условиях) в таком объеме, который позволил бы измерить ее гидростатическое давление. Это обстоятельство выявило парадоксальность широко используемого термина «гидростатическое давление интерстициальной жидкости», которой в свободном состоянии практически нет.

Использование «капсульного» (Guyton A., 1963) и «фитильного» методов (Scholander P. F. et al., 1968) позволило установить, что гидростатическое давление неодинаково в различных тканях. «Нормальное» гидростатическое давление в интерстиции скелет-

ных мышц равно -2 мм рт. ст., в подкожной ткани может составлять от -2 до -6 мм рт. ст., а в интерстиции почек достигает $+6$ мм рт. ст. (Brace R. A., 1981). Эти различия обусловлены, по-видимому, неодинаковыми свойствами интерстиции и условиями формирования давления интерстициальной жидкости в органах и тканях. Так, большая растяжимость интерстиция скелетных мышц и кожи предопределяет меньшую зависимость гидростатического давления в этих тканях от давления жидкости в кровеносных капиллярах, в отличие от инкапсулированных органов, растяжимость интерстиция которых жестко ограничена.

Кристаллоиды легко проникают через стенку капилляров, в связи с чем они не могут создать значимого градиента осмотического давления и повлиять на транскапиллярное перемещение жидкости. Онкотическое давление плазмы крови обусловлено содержанием в ней белка, главным образом альбумина, и составляет около 25 мм рт. ст.

Из плазмы крови в интерстиций проникает различное количество белка, что зависит от структуры стенки капилляров, неодинаковой в различных органах. Если судить о проницаемости стенки капилляра для белка по его концентрации в лимфе (что весьма приблизительно ввиду различий в белоксинтезирующей функции клеток разных тканей), то можно считать, что она велика в печени, так как в 1 л лимфы содержится 60 г белка, существенно меньше в миокарде (на 1 л лимфы приходится 30 г белка), скелетных мышцах (20 г) и коже (10 г).

Проницаемость стенки капилляров для белка увеличивается от артериального к венозному концу капилляра, поскольку в этом же направлении возрастает площадь стенки и количество в ней крупных пор (Landis E. M., Pappenheimer J. R., 1963). Об этом можно судить по различию в содержании белка в интерстиции скелетных мышц. Так, в области артериального конца капилляра содержание белка достигает 3 г/л, а в области венозного конца оно возрастает до 40 г/л. Принято считать, что концентрация белка в интерстиции составляет в среднем $18-20$ г/л и создает онкотическое давление около $4,5$ мм рт. ст. Однако давление, создаваемое белками совместно с гликозамингликанами интерстиция скелетных мышц и кожи, значительно больше и составляет 10 мм рт. ст. Причины этого несоответствия изложены в разделе 8.2.5.

8.2.3. МИКРОПИНОЦИТОЗ

Транскапиллярный массоперенос возможен не только в соответствии с градиентом концентраций веществ по обе стороны капиллярной стенки, но и вопреки ему. Крупные молекулы, размеры которых не позволяют им проникать через поры капилляров, могут оказаться на противоположной стороне капиллярной

стенки. Это происходит благодаря функционированию специальных переносчиков — вакуолей (везикул) эндотелиальных клеток. Количество везикул в эндотелии капилляров в 2–3 раза больше, чем в эндотелии артериол и венул (Simionescu N., 1978). Для осуществления переноса мембрана эндотелиальной клетки инвагинирует и окружает молекулу вещества, подлежащую переносу, образуя вакуоль. На противоположной стороне клетки происходит обратный процесс.

Везикулы могут находиться также и в свободном состоянии в цитоплазме клетки и быть фиксированными к мембране клетки, открываясь наружу для захвата или освобождения транспортируемых молекул (Karnovsky M. J., 1967). В одном из этих состояний везикулы могут пребывать лишь в течение нескольких секунд. В отличие от диффузии, реализуемой за счет энергии диффундирующих веществ, микропиноцитоз может произойти только с затратой энергии, получаемой в результате метаболических процессов в клетке. В каждой эндотелиальной клетке содержится около 500 везикул диаметром 50–90 нм. Максимальный диаметр молекул, транспортируемых везикулами, не превышает 50 нм. Роль микропиноцитоза может оказаться существенной только в транспорте макромолекул, в частности молекул белка.

8.2.4. ЛИМФАТИЧЕСКИЙ ДРЕНАЖ ТКАНЕЙ

Лимфатическая система обеспечивает возврат в кровеносную систему из интерстициального пространства жидкости, белков, а также других веществ, которые по разным причинам не реабсорбируются в кровеносных капиллярах. Многочисленные лимфатические капилляры (внутренним диаметром 20–200 мкм) пронизывают все ткани, за исключением склеры, стекловидного тела, а также мозговой и костной ткани. Стенка лимфатических капилляров более проницаема для растворов электролитов и других веществ, чем стенка кровеносных капилляров, поскольку в ней отсутствует базальная мембрана, а между эндотелиальными клетками имеются щели диаметром от 10 нм до 10 мкм.

Лимфатические капилляры располагаются вокруг фрагментов сети кровеносных капилляров и топографически связаны с венулами, от которых их отделяет лишь один слой соединительной ткани толщиной 5–10 мкм. Многочисленные тонкие (4–10 нм) филаменты, связывающие эндотелиальные клетки лимфатических капилляров с коллагеновыми и ретикулярными волокнами окружающей ткани, предотвращают спадение лимфатических капилляров и растягивают их при набухании соединительной ткани (Leak L. V., Bruke J. F., 1968).

В физиологических условиях за сутки из интерстициальной жидкости образуется около 2 л лимфы. Свободная жидкость, содержащаяся в интерстиции в минимальном количестве в виде тон-

чайшей пленки, располагающейся вдоль границы контакта интерстициального геля с поверхностью мембран и фибрилл (Foldi M. et al., 1971). Перемещение интерстициальной жидкости и молекул других веществ от кровеносных капилляров и клеток в лимфатические капилляры происходит благодаря градиенту гидростатического давления в капилляре и интерстициальном пространстве предпочтительно вдоль фибрилл или непосредственно из венул в лимфатические сосуды при соприкосновении их стенок (Schroer H., Nauck G., 1977).

В более крупных лимфатических сосудах, стенки которых имеют гладкомышечные клетки, движение лимфы обеспечивается ритмичными сокращениями этих клеток. В лимфатических сосудах скелетных мышц перемещение лимфы происходит вследствие сокращения мышц. Обратный ток лимфы по сосудам предупреждается клапанами, такими же, как и в венах.

8.2.5. РОЛЬ ИНТЕРСТИЦИЯ В МАССОПЕРЕНОСЕ

Долгое время считалось, что функция соединительной ткани сводится к созданию каркаса для паренхиматозных клеток, кровеносных сосудов и нервных волокон. Однако тот факт, что через соединительную ткань происходит обмен жидкости и растворенных в ней веществ между клетками и кровеносными сосудами и от свойств этой ткани зависит эффективность обмена, а следовательно, обеспечение жизнедеятельности организма, побудил исследователей к более тщательному изучению структуры и функции интерстиция.

Интерстиций состоит из соединительно-тканых клеток, основного межклеточного вещества, пронизанного коллагеновыми, ретикулярными и эластическими волокнами. В интерстиции содержится также вода, ферменты, неорганические соли, альбумины, глобулины, витамины и гормоны, проникающие в межклеточное пространство из кровеносного русла. В состав основного вещества входят гликозамингликаны (главным образом, гиалуроновая кислота и хондроитин-сульфаты) и глюкوپротеиды, представляющие собой комплексы моносахаридов, соединенные с белками или пептидами (Aukland K., Nicolaysen G., 1981). Основной единицей молекул гликозамингликанов (мукополисахаридов) является гиалуроновая кислота, состоящая из последовательно чередующихся единиц глюкозамина и глюкуроновой кислоты.

Метаболизм гликозамингликанов чрезвычайно интенсивен и осуществляется фибробластами при участии НАД и восстановленного НАДФ с использованием продуктов деполимеризации гликозамингликанов и гепарина, синтезируемого мастоцитами. При отсутствии НАД и НАДФ.Н₂ синтез глюкуроновой кислоты может быть осуществлен, но дальнейший ее метаболизм становится невозможным. В результате в интерстиции накапливаются

гидрофильные гликозамингликаны и создаются благоприятные условия для отека.

Молекула гиалуроновой кислоты обладает большой массой (10 000 000); ее длина может достигать 1 мкм, а диаметр 0,8 нМ (Comper W. D., Laurent T. C., 1978). Такая форма молекулы позволяет ей связывать до 500 молекул воды. В этих условиях белки плазмы крови, присутствующие в интерстиции (примерно 210 г у человека массой 70 кг), «концентрируются», создаваемое ими осмотическое давление существенно увеличивается и уравнивается в какой-то мере осмотическое давление, вызываемой гликозамингликанами. При этом необходимо учесть, что гиалуроновая кислота, являясь полиэлектролитом, связывает большое количество катионов, освобождение от которых может также влиять на изменение осмотического давления.

Избирательно связывать и отдавать воду и натрий при определенных условиях способен и коллаген, который составляет 6 % массы тела человека (4,2 кг при массе тела 70 кг), а площадь поверхности его волокон превышает 1 000 000 м² (Broido P. W., Butcher H. R., Moyer C. A., 1966). Один грамм коллагена может связать до 0,5 г воды, а все коллагеновые волокна — более 2 л.

Взаимодействие гликозамингликанов и белков обуславливает значительно большее осмотическое давление, чем то, которое можно рассчитать простым суммированием величин их осмотического давления. Типичное для мышц и кожи соотношение процентного содержания в интерстиции гликозамингликанов и белков (соответственно 0,6 и 2,1 %) обуславливает величину осмотического давления порядка 10 мм рт. ст. (Wiederhielm C., Fox J., Lee D., 1976).

Столь значительное осмотическое давление в тканях на первый взгляд не укладывается в теорию Старлинга о равновесии сил трансакапиллярного массопереноса. Однако морфологическое изучение капилляров крыла летучей мыши (Wiedeman M., 1968) показало, что обменная поверхность венозной части капилляра, а следовательно и интенсивность трансакапиллярного массопереноса в ней значительно больше, чем в артериальной. «Абсорбционная» площадь микрососудов в 5,5 раза превосходит «фильтрационную» (Wiederhielm C., 1968).

Превалирование абсорбции жидкости в микрососудах над фильтрацией может быть уравновешено высоким тканевым осмотическим давлением. Компьютерное моделирование такой ситуации показало, что для поддержания равновесия в массопереносе жидкости как раз и необходимо тканевое осмотическое давление порядка 10 мм рт. ст.

Интерстициальная жидкость структурирована с помощью Н-связей с полисахаридами и белками и, таким образом, входит в состав гетерогенной коллоидной системы (Guyton A., Granger H., Taylor A., 1971), находящейся в состоянии геля и менее постоянно — золя. Распределение и подвижность жидкости, а также ка-

тионов и анионов в интерстиции зависят от величины заряда коллоида (Haljamae H., 1978), от концентрации и плотности гликозамингликанов. Заряд коллоида определяется соотношением отрицательных зарядов полисахаридов и положительных — протеинов. Величина заряда зависит и от pH. Изoeлектрическая точка коллоида соединительной ткани имеет место при $\text{pH} = 2 - 3$. При более высоких значениях pH заряд коллоида отрицателен и может быть нейтрализован органическими и неорганическими катионами.

Интерстициальный гель обладает низкой гидравлической проводимостью (проницаемостью), находящейся в обратной зависимости от концентрации гликозамингликанов (Swabb E., Wei J., Gullino P., 1974). Обменивающаяся между клетками и кровеносными сосудами жидкость диффундирует в извилистых, узких (до 10 нМ) каналах между молекулами гиалуроновой кислоты, а также вдоль коллагеновых волокон через основное межклеточное вещество благодаря локальным мозаичным переходам интерстиция из состояния геля в золь и обратно. Участки золя основного вещества соединительной ткани служат в качестве предпочтительных «путей» для транспорта воды и солей (Guyton A., Granger H., Taylor A., 1971). После деполимеризации гликозамингликанов (например, гиалуронидазой) и перехода последних из состояния геля в золь, проницаемость соединительной ткани для воды и растворенных в ней кристаллоидов может возрасти в 10–20 раз.

Интерстициальный гель находится в состоянии дегидратации и стремится к насыщению жидкостью, отнимая ее у золя и белков плазмы крови, присутствующих в межклеточном пространстве. Получивший возможность полного насыщения жидкостью, гель увеличивает свой объем на 30 % (Guyton A., Granger H., Taylor A., 1971). В то же время возрастание концентрации белков в этих условиях приводит к увеличению их способности конкурировать в «борьбе» за захват жидкости с гелем и коллагеном, также обладающим свойством отнимать воду у макромолекул.

В тканях с высокой концентрацией гликозамингликанов (роговица) коллоидно-осмотическое давление составляет около 60 мм рт. ст. и еще более увеличивается при дегидратации (Hedbys B., Dohlman C., 1963). По мере насыщения геля жидкостью его коллоидно-осмотическое давление может уменьшаться до нуля, а так называемое тканевое гидростатическое давление возрастать, соответственно, до нуля и выше (при образовании отека). В физиологических условиях полному насыщению геля препятствуют постоянно действующий дренаж через кровеносные и лимфатические сосуды, а также коллагеновые, ретикулярные и эластические волокна, оказывающие сопротивление изменению объема геля.

Отрицательное тканевое гидростатическое давление отражает дефицит воды в интерстиции и является следствием повышенного «спроса» на нее в межклеточном пространстве. По-видимому,

отрицательные значения давления тканевой жидкости, получаемые в физиологических условиях (при очень малом количестве свободно перемещающейся жидкости), косвенно отражают величину коллоидно-осмотического давления интерстиция.

Однако методы определения тканевого гидростатического давления представляются вполне приемлемыми для оценки динамики изменений его величин в условиях формирования отека или уменьшения содержания свободной жидкости в интерстиции. Появление свободной жидкости в тканях при полном насыщении геля позволяет получать положительные значения тканевого гидростатического давления.

8.3. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ МАССОПЕРЕНОСА

Интенсивность транскапиллярного массопереноса может быть оценена в следующих случаях:

- после введения в кровеносный сосуд индикаторов и определения скорости выравнивания их концентрации в крови и тканях;

- по определению периода полувыведения введенных в ткань индикаторов;

- на основании сравнения состава притекающей и оттекающей от органа или региона крови;

- по соотношению концентрации индикаторов в крови и лимфе. В качестве индикаторов используют различные красители, радиоактивные вещества, а также естественные компоненты плазмы (белок, жидкость, газы).

Количество жидкости, фильтрующейся (абсорбирующейся) через стенку микрососудов в единицу времени при изменении капиллярного гидростатического давления на заданную величину может быть измерено с помощью гравиметрического и плетизмографического методов (Поленов С. А., Дворецкий Д. П., 1976; Richardson P. D. I. et al., 1979), а также метода волюмометрии экстракорпорально циркулирующей крови (Дворецкий Д. П., 1982; Ткаченко Б. И., 1986).

В большинстве своем методы количественной оценки транскапиллярного массопереноса осуществимы лишь в условиях эксперимента на животных, технически достаточно сложны и трудоемки. Те методы, которые могут быть реализованы в условиях клиники, имеют ряд допущений, ограничивающих их информативность.

8.4. МАССОПЕРЕНОС ПРИ ШОКЕ

Одним из наиболее типичных проявлений шока, несмотря на существенные отличия в пусковых механизмах различных его видов, является ограничение кровоснабжения органов и тканей,

которое может быть вызвано уменьшением объема циркулирующей крови или первоначальным снижением сердечного выброса (см. разд. 2.3). Гипоперфузия тканей кровью является основной причиной снижения интенсивности массопереноса, выраженность которого зависит также и от других факторов: площади поверхности функционирующих капилляров, соотношения гидростатического и онкотического давления по обе стороны стенки микрососудов, проницаемости их стенки, состояния интерстициального геля и т. д.

8.4.1. ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ КАПИЛЛЯРОВ

Площадь поверхности функционирующих капилляров напрямую зависит от их количества, которое, в свою очередь, обусловлено величиной объемного кровотока, характером его распределения по капиллярам и артериоло-венулярным анастомозам, тономусом пре- и посткапиллярных сосудов.

В ответ на уменьшение сердечного выброса и артериальную гипотензию первоначально происходит рефлекторное увеличение тонуса пре- и посткапиллярных сосудов, которое приводит к еще большему ограничению кровотока в большинстве органов, но которое жизненно необходимо для обеспечения перфузионного давления крови и сохранения кровоснабжения жизненно важных органов на максимально возможном в этих условиях уровне. Возрастание тонуса резистивных сосудов неодинаково в различных органах и зависит от распределения симпатических адренергических сосудосуживающих волокон. Они иннервируют главным образом мелкие артерии и артериолы кожи, скелетных мышц, почек и желудочно-кишечного тракта. Иннервация посткапиллярных сосудов соответствует иннервации прекапиллярных сосудов, но представлена в меньшей степени. Возрастание тонуса резистивных сосудов в коже более выражено, чем в скелетных мышцах, что обусловлено меньшей величиной базального тонуса сосудов кожи, а следовательно и большей потенциальной возможностью к его увеличению (Folkow B., Neil E., 1971).

Первоначальная рефлекторная вазоконстрикция усиливается в дальнейшем стимуляцией адренорецепторов катехоламинами. В кровеносных сосудах большинства органов имеются альфа- и бета-адренорецепторы табл. 8.1. Несмотря на то что порог возбуждения альфа-рецепторов выше, чем бета-рецепторов, при их возбуждении преобладает эффект первых (увеличение тонуса сосудов) из-за большего их представительства в кровеносных сосудах большинства органов. Возбуждение бета-рецепторов адреналином в концентрациях, превышающих физиологические, также приводит к вазоконстрикции. В связи с этим тонус сосудов скелетных мышц при шоке значительно увеличивается, несмотря на преобладание в них бета-адренорецепторов.

Т а б л и ц а 8.1
Распределение альфа- и бета-адренорецепторов
в кровеносных сосудах различных органов

Органы	Рецепторы	
	альфа	бета
Головной мозг	—	—
Сердце	+	+
Легкие	+	++
Почки	++++	--
Органы брюшной полости	+++	++
Скелетные мышцы	++	+++
Кожа	++++	—

Количество функционирующих капилляров при шоке в наибольшей степени уменьшается в коже, скелетных мышцах и органах брюшной полости. Так, количество функционирующих капилляров в скелетных мышцах снижается до 30–40 %, а кровотока в них — до 20 % исходного (Rutherford R. B. et al., 1968).

По мере прогрессирования шока все большее значение в ограничении капиллярного кровотока приобретают изменения реологических свойств крови. В торпидной фазе шока имеет место увеличение вязкости крови при малых напряжениях сдвига, которое во многом определяется интенсификацией процессов агрегации форменных элементов крови и их пристеночной адгезии. В результате этих процессов затрудняется отток крови из системы микроциркуляции, повышается внутрикапиллярное гидростатическое давление, внутрисосудистая жидкость и растворенные в ней вещества перемещаются в интерстиций. Кровоток перераспределяется от капилляров в микрососуды большего диаметра: метартериолы и артериоло-венулярные анастомозы, через стенку которых не происходит полноценного массопереноса. В скелетных мышцах активизируется функциональное шунтирование кровотока по магистральным капиллярам (Джурко Б. И., Пронин О. В., 1980), представляющим собой более короткий путь от артериол к венам, чем истинные капилляры.

8.4.2. СООТНОШЕНИЕ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО И ОНКОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЙ

В начальных периодах шока увеличение тонуса прекапиллярных сосудов превалирует над увеличением тонуса посткапиллярных сосудов в связи с большим представительством симпатических сосудосуживающих волокон в прекапиллярных сосудах и большей чувствительностью гладкомышечных клеток прекапилляров

к нейрогенным и гуморальным воздействиям. Прекапиллярные сосуды в 500–1000 раз чувствительнее к адреналину и норадреналину, чем посткапиллярные (Altura В. М., 1971). В связи с этим, а также из-за падения уровня системного артериального давления, внутрикапиллярное гидростатическое давление в капиллярах снижается и возникают условия для абсорбции интерстициальной жидкости в кровеносное русло.

Концентрация белка по обе стороны стенки микрососудов первоначально значимо не изменяется. Кратковременное повышение осмотического давления плазмы крови вследствие гипергликемии, развивающейся сразу после травмы и кровопотери, существенно не сказывается на интенсивности и направленности массопереноса из-за быстрого выравнивания концентрации глюкозы по обе стороны стенки микрососудов.

Длительное ограничение кровоснабжения тканей сопровождается накоплением в них недоокисленных продуктов обмена, обладающих вазодилататорным эффектом, увеличением продукции оксида азота (не только эндотелием, но и макрофагами) и ослаблением тонуса прекапиллярных сосудов на фоне сохранения его у более резистентных к действию метаболитов посткапиллярных сосудов. В результате происходит увеличение внутрикапиллярного гидростатического давления и экстравазация жидкости и молекул других веществ. Этому же процессу способствует снижение концентрации внутрисосудистого белка, в том числе альбумина, а также увеличение молярной концентрации интерстициальной жидкости вследствие расстройств обмена и развития гипоксии.

8.4.3. ПРОНИЦАЕМОСТЬ СТЕНКИ МИКРОСОСУДОВ

Интенсивность транскапиллярного массопереноса зависит от проницаемости стенки микрососудов, которая значимо возрастает только при существенных нарушениях в обмене веществ и изменении состава внутренних сред организма. Проницаемость стенки сосудов увеличивается под влиянием туморнекротизирующего фактора и эйкозаноидов. Таким же эффектом обладают и кинины, разрушение которых киназами тормозится в условиях тканевой гипоксии.

Увеличение содержания в интерстиции катехоламинов, углекислоты и молочной кислоты, а также различных катионов и прежде всего калия, приводит к дегрануляции тучных клеток и освобождению из них гистамина и серотонина, повышающих проницаемость стенки микрососудов. На фоне ослабления тонуса прекапиллярных сосудов (см. раздел 8.4.2) и увеличения внутрикапиллярного гидростатического давления это способствует экстравазации жидкости и растворенных в ней веществ.

Лимфатические сосуды конечностей иннервируются преимущественно симпатическим отделом нервной системы, а в брыжеечных сосудах и грудном протоке значимо представлена и парасимпатическая иннервация. В лимфатических сосудах, так же как и в кровеносных, функционируют альфа- и бета-адренорецепторы (Орлов Р. С., 1984). Такая иннервация предполагает увеличение тонуса лимфатических сосудов в начальных периодах шока, однако на величину лимфотока это не может оказать существенного влияния из-за незначительного количества свободной жидкости в интерстиции. Более того, ограничение кровоснабжения большинства тканей и снижение интенсивности метаболических процессов в них влекут за собой развитие гипотермии, при которой скорость лимфообразования уменьшается.

Последующее развитие гипоксии и метаболического ацидоза способствует увеличению гидрофильности интерстициального геля, активно связывающего свободную жидкость (см. раздел 9.4.5), что создает неблагоприятные условия для образования лимфы. В поздних периодах шока, характеризующихся появлением в интерстиции свободной жидкости вследствие ее экстравазации (особенно на фоне инфузионной терапии), возможное увеличение лимфотока не вызывает однозначно положительного эффекта из-за поступления в кровоток недоокисленных продуктов обмена.

8.4.5. ИНТЕРСТИЦИЙ

В начальных периодах шока увеличивается тонус прекапиллярных сосудов, уменьшается гидростатическое давление в микрососудах и, таким образом, создаются условия для перемещения интерстициальной жидкости в кровеносное русло. Эти процессы более всего выражены в скелетных мышцах и коже, в которых содержится наибольшее количество внесосудистой жидкости. Однако существенного восполнения объема циркулирующей крови не происходит из-за малого количества свободной интерстициальной жидкости, а также вследствие выраженного уменьшения кровотока и количества функционирующих капилляров (в скелетных мышцах соответственно до 20 и 30–40 % исходного уровня).

Длительное ограничение кровоснабжения большинства органов приводит к развитию в их интерстициальной ткани гипоксии и метаболического ацидоза, увеличивающих гидрофильность геля и коллагена. При этом интерстициальный гель в 16 раз чувствительней к изменению pH, чем белки плазмы крови (Will B. R., Brace R. A., 1985). Гипоксия и ацидоз развиваются прежде всего и в наибольшей степени в скелетных мышцах и коже. Если pH крови при шоке некоторое время может оставаться неизменным,

то рН скелетных мышц уменьшается с 7,3–7,4 до 6,5–6,9 (Haljamae H. et al., 1979). Эти изменения, а также возрастание гидростатического давления в микрососудах и увеличение проницаемости их стенки, влекут за собой экстравазацию жидкости и ее структурирование интерстициальным гелем и коллагеном.

Возрастание гидрофильности интерстициального геля существенно увеличивает объем жидкости, который может быть структурирован гелем без увеличения интерстициального гидростатического давления. Экстравазация жидкости, вызванная в условиях эксперимента кратковременным венозным стазом (не влияющим на гидрофильность геля) и последующим увеличением гидростатического давления в капиллярах, приводит к временному локальному возрастанию тканевого гидростатического давления (Brace R. A., Guyton A. C., Taylor A. E., 1977).

Иные результаты получены в хроническом эксперименте, условия которого способствовали увеличению гидрофильности интерстициального геля. Длительное нарушение кровоснабжения тканей, вызванное увеличением давления венозной крови, оттекавшей от задних лап крыс, до 12 мм рт. ст. в течение 24–48 ч, сопровождалось экстравазацией жидкости, но при этом интерстициальное гидростатическое давление практически не изменялось (Fadnes H. O., 1976). Только в случае дальнейшего возрастания венозного давления и экстравазации жидкости гидростатическое давление в интерстиции повышалось на 1–3 мм рт. ст., что сопровождалось определяемым визуально отеком.

Аналогичные данные получены применительно к скелетным мышцам. Увеличение тканевого гидростатического давления на 1–3 мм рт. ст. достигалось лишь ценой возрастания объема интерстициальной жидкости на 100 % и более, вызванного гипопротемией или увеличением венозного давления до 12 мм рт. ст. (Reed R. K., 1981).

Прогрессирование шока характеризуется прекращением синтеза гликозамингликанов, происходящим под влиянием увеличенной концентрации в тканях катехоламинов, гистамина, серотонина, кининов, восстановленного НАД и уменьшения концентрации восстановленного НАДФ. Это обстоятельство, наряду с захватом катионов коллагеном, приводит к возрастанию положительного заряда интерстиция и затруднению перемещения ионов водорода и других катионов между клетками и капиллярами.

Длительное снижение интенсивности массопереноса как через интерстиций, так и стенку микрососудов, а также нарастающий вне- и внутриклеточный ацидоз приводят к обильному выделению в межклеточное пространство различных ферментов, разрушающих структуру геля. В результате последующего увеличения проницаемости интерстиция и внутритканевого осмотического давления развивается отек интерстициальной ткани. При снижении уровня артериального давления до 40–35 мм рт. ст. из кле-

ток в интерстиций в большом количестве вторгаются лизосомальные ферменты, способные расщепить любой биологический субстрат, и шок становится необратимым.

8.5. ФИЛО- И ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАССОПЕРЕНОСА ЖИДКОСТИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕСС ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ ПОСЛЕ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ

При обсуждении биологической сущности шока (см. главу I) указывалось, что снижение устойчивости позвоночных к травме и кровопотере в ходе эволюции определяется изменением механизмов восстановления нарушенного гомеостаза. Результаты изучения этих механизмов у различных представителей позвоночных имеют, помимо теоретического, немалое практическое значение, поскольку могут и должны быть использованы при разработке эффективных способов противошоковой терапии.

Расстройства кровообращения у низших позвоночных и птиц после массивной кровопотери в течение нескольких часов ликвидируются за счет перемещения внесосудистой жидкости в кровеносное русло (Тюкавин А. И., Мазуркевич Г. С., 1985). Млекопитающие первоначально лишь быстро приспосабливаются к условиям гиповолемии, перераспределяя уменьшенный сердечный выброс (СВ) преимущественно к жизненно важным органам. Восстановление объема циркулирующей плазмы (ОЦП) внесосудистой жидкостью у пострадавших с шоком происходит крайне медленно 24–72 ч (Lucas С. Е., 1977). Различия в скорости восстановления ОЦП у низших позвоночных и некоторых видов птиц, с одной стороны, и млекопитающих, с другой, во многом обусловлены особенностями механизмов массопереноса.

Низшие позвоночные и некоторые виды птиц реагируют на потерю крови значительно меньшим возрастанием тонуса сосудов, чем взрослые млекопитающие. Это объясняется слабой барорефлекторной реакцией этих животных на артериальную гипотензию. При окклюзии сонных артерий у черепах САД не изменяется. У ящериц отмечается артериальная гипо-, либо несущественная гипертензия (Segura Е. Т., 1978–1979). Изменения САД у черепах жестко связаны с изменениями объема циркулирующей крови (ОЦК) после кровопотери. Так, восстановление АД до исходного уровня через 2 часа после потери половины циркулирующего объема крови совпадает по времени с полным восстановлением ОЦК за счет внесосудистой жидкости (Smits A. W., Kozubowski M. M., 1985).

К числу факторов, способствующих быстрой ликвидации гиповолемии у низших позвоночных, относится большой объем внеклеточной и, в том числе, интерстициальной жидкости. У черепах объем внеклеточной жидкости составляет 40 %, а общее ко-

личество воды в организме — 75 % массы тела (Smits A. W., Kozubowski M. M., 1985). Отношение объема внеклеточной жидкости к объему внутриклеточной жидкости у них равняется 1,14, в то время как у человека это соотношение не превышает 0,29 (Olmstead E. G., 1963).

Голуби и цыплята выживают после медленной потери 100 % ОЦК за счет большой скорости мобилизации в кровеносное русло внесосудистой жидкости (Ploucha J. M., Fing G. D., 1986). Медленная потеря 26 % ОЦК у 2–4-недельных цыплят вообще не вызывает изменений САД и СВ. Блокада альфа-адренорецепторов не влияет на скорость восстановления ОЦК.

Можно полагать, что быстрому восстановлению ОЦК за счет внесосудистой жидкости у низших позвоночных, а также у некоторых видов птиц, способствует отсутствие выраженного увеличения тонуса пре- и посткапиллярных сосудов, сохранение, таким образом, большой площади поверхности функционирующих капилляров и сильная зависимость внутрикапиллярного гидростатического давления от САД.

У летающих и ныряющих птиц, в отличие от низших позвоночных и других видов птиц, выражена вазоконстрикторная реакция на кровопотерю. Увеличение тонуса сосудов сопротивления в скелетных мышцах уток более значимо и продолжительно, чем у млекопитающих. При этом количество функционирующих капилляров сохраняется большим, поскольку мышечная масса у них примерно в три раза больше, чем у млекопитающих, что наряду с выраженным уменьшением внутрикапиллярного гидростатического давления способствует высокой скорости восстановления ОЦП (Djojosingito A. M., Folkow B., Kovach A. G., 1968).

Быстрым восстановлением ОЦП после кровопотери обладают плоды и новорожденные млекопитающие. Так же, как у взрослых, но в меньшей степени, у них возрастает тонус прекапиллярных сосудов в ответ на уменьшение ОЦК (Джурко Б. И., Крылов М. К., 2000). Важную роль в этом играют как барорецепторы (Itshovitz J., La Gamma E. F., Rudolf A. M., 1983), так и реагирующие на гипоксемию аортальные и каротидные хеморецепторы (Jansen A. H. et al., 1989), а также значительное возрастание концентрации катехоламинов в крови (La Sala A. P., Strassmer H. T., 1986). Влияние симпатической нервной системы на тонус сосудов выражено у поросят уже в первый день постнатального периода (Buckley N. M. et al., 1985).

После рождения у ягнят постепенно снижается реактивность хеморецепторов и через несколько суток она становится такой же, как у взрослых (Blanco C. E. et al., 1984). У новорожденных (9–11 дней) кроликов барорецепторные волокна синокаротидного нерва остаются все еще более чувствительными, чем у взрослых (Tomomatsu E., Nishi K., 1982).

Несмотря на то что у плодов и новорожденных млекопитающих довольно низки энергетические запросы головного мозга

и чувствительность ткани мозга к кислороду, в ответ на потерю крови, асфиксию, гипоксию и гипоксемию у них происходит значительное увеличение кровоснабжения мозга и сердца за счет ограничения кровотока в коже, скелетных мышцах и других органах (Toubas P. I. et al., 1981; Mott J. C., 1982; Itshovitz J., La Gamma E. F., Rudolf A. M., 1983; Jansen A. N. et al., 1989).

Величина сердечного выброса у плодов и новорожденных млекопитающих в несколько раз больше, чем у взрослых, что обуславливает большее количество функционирующих капилляров. У плодов овец на 110–116-й день их внутриутробного развития СВ достигал 610 мл/мин · кг, а после кровопотери (15 % ОЦК) уменьшался до 488 мл/мин · кг (Toubas P. I. et al., 1981). Сразу после рождения СВ у ягнят составлял 400 мл/мин · кг и только к возрасту 5 недель уменьшался до 200 мл/мин · кг (Lister G. et al., 1979). У поросят СВ снижался с 243 мл/мин · кг в 3-дневном возрасте — до 178 мл/мин · кг на 28-й день жизни, что было обусловлено уменьшением ОЦК, соответственно с 89 до 70 мл/кг (Джурко Б. И., Крылов М. К., 2000).

Фракция СВ, адресованная скелетным мышцам и коже (обладающим наибольшим количеством внесосудистой жидкости), у плодов и новорожденных млекопитающих существенно больше, чем у взрослых. В коже, скелете и мышцах плодов овец распределяется 33 % СВ и лишь 10 % — в мозге, сердце, почках и других внутренних органах (Mott J. C., 1982). У взрослого человека СВ адресуется мышцам, головному мозгу, коже и сердцу соответственно 21, 13, 9 и 4 %.

Новорожденные млекопитающие в большей степени, чем взрослые, предрасположены к перемещению внутрисосудистой жидкости в интерстиций и формированию отека. Исходное соотношение сил массопереноса в системе микроциркуляции явно в пользу экстравазации жидкости (табл. 8.2), а соотношение пре- и посткапиллярного сопротивления кровотоку такое же (равно 16), как у взрослых (Reed R. K., Aukland K., 1977).

Т а б л и ц а 8.2
Онкотическое D_o и гидростатическое D_r давление плазмы (п) и интерстиция (и) у взрослых и новорожденных млекопитающих

Давление мм рт. ст.	Млекопитающие	
	взрослые	новорожденные *
$D_{o.п}$	25	5,3
$D_{o.и}$	11	4
$D_{г.п}$	15	5
$D_{г.и}$	-2-(-6)	0-(-1)

* Фактические данные о новорожденных млекопитающих получены Р. К. Reed, К. Aukland (1977) в опытах на крысах возрастом 1–10 дней.

В раннем постнатальном периоде у млекопитающих отсутствует иондепонирующая функция тканей (Айзман Р. И., Великанова Л. К., 1978) и не развиты концентрационная и водовыделительная функции почек. Это существенно снижает способность организма новорожденных противодействовать факторам, изменяющим физико-химические константы крови. Увеличение объема внеклеточной жидкости или возрастание ее осмотического давления, вызывающие перемещение внутриклеточной жидкости во внеклеточное пространство, может сопровождаться отеком.

Так же как у взрослых, у плодов и новорожденных млекопитающих после кровопотери значительно уменьшается общее количество белков (во многом определяющее объем жидкости, удерживаемой в кровеносном русле) и величина онкотического давления плазмы крови (Le Gal Y., 1983).

Тем не менее плоды и новорожденные (в первые недели после рождения) млекопитающие быстро ликвидируют гиповолемию за счет внесосудистой жидкости, чему способствуют следующие факторы.

1. Мобильность внутриклеточной жидкости, сравнительно легко перемещающейся во внеклеточное пространство. Малейшие изменения объема жидкости или содержания химических компонентов во внеклеточном пространстве новорожденных немедленно отражаются на количестве и качественном составе внутриклеточной жидкости. После нагрузки гипертоническим раствором NaCl в период питания материнским молоком в организме крыс происходят значительные перемещения воды. Так, вскоре после введения солевого раствора внеклеточная жидкость перемещается в пищеварительный тракт, при этом ее убыль возмещается водой из клеток. При обезвоживании организма жидкость вместе с калием также легко покидает клетки (Елинек И., 1962).

2. Малая масса соединительной ткани в интерстиции предопределяет большую плотность капилляров и близкое расположение их к клеткам, а следовательно облегчает массоперенос в межклеточном пространстве. Масса интерстиция и коллагеновых волокон в миокарде крыс значительно возрастает по мере их взросления, а плотность распределения капилляров, соответственно, уменьшается (Zweihoff R., Burring K. F., Frenzel H., 1989). У щенков к 16–18 дням после рождения плотность капилляров в скелетных мышцах также существенно снижается из-за увеличения массы соединительной ткани (Аршавский И. А., 1982).

3. Податливость (склонность к изменению своего объема) интерстиция у плодов в 5–10 раз больше, чем у взрослых (Brace R. A., Gold P. S., 1984).

4. Функционирование всех капилляров в антенатальном периоде (Аршавский И. А., 1982) и, следовательно, максимально возможная площадь поверхности стенки микрососудов, через которую осуществляется массоперенос.

5. Большой объем внеклеточной жидкости у плодов и новорожденных, в несколько раз превышающий таковой у взрослых.

Так, у однодневных крысят объем внеклеточной жидкости в 4 раза больше, чем у взрослых крыс (Jelinek J., Martinek J., Staninkova V., 1963). Когда крысята перестают питаться молоком и переходят на обычный корм, общее количество воды в их теле резко снижается преимущественно за счет внеклеточной жидкости. Объем интерстициальной жидкости у плодов человека массой 0,34 и 2,92 кг составляет соответственно 620 и 430 мл/кг, а у взрослых 230 мл/кг (Harrinson H., Darrow D., Yannet H., 1936).

6. Преимущественное кровоснабжение скелетных мышц и кожи, на долю которых приходится треть сердечного выброса (Mott J. C., 1982).

7. Наличие свободно перемещающейся жидкости в интерстиции новорожденных (Le Gal Y., 1983), что и предопределяет нулевое интерстициальное гидростатическое давление в коже и скелетных мышцах, а не отрицательное, как у взрослых. Постоянство нулевого гидростатического давления в тканях новорожденных в физиологических условиях при существенном превалировании сил фильтрации над силами абсорбции обеспечивается дренажной функцией лимфатической системы.

8. В интерстиции новорожденных млекопитающих, быстро восстанавливающих ОЦП после кровопотери, содержится значительно меньше гидрофильных гликозамингликанов (составляющих основу интерстициального геля), чем у взрослых (Джурко Б. И. и др., 1996).

Концентрация гликозамингликанов у 3-дневных поросят, восстанавливающих ОЦП в течение 6 ч после потери 33 % ОЦК, вдвое меньше, чем у 28-дневных поросят, утративших эту способность (табл. 8.3). В свою очередь, у филогенетически более древних представителей позвоночных (лягушек и черепах), обладающих наибольшей способностью к быстрому перемещению внесосудистой жидкости в кровеносное русло, концентрация гликоз-

Т а б л и ц а 8.3
Концентрация гликозамингликанов (ГАГ) в тканях лягушек, черепах, 3-дневных и 28-дневных поросят

Группы животных	Концентрация ГАГ, ммоль/100 г
Лягушки (n = 5)	1,79 ± 0,1 (2,18 ± 0,39)*
Черепахи (n = 5)	1,75 ± 0,09 (2,08 ± 0,31)
3-дневные поросята (n = 15)	2,75 ± 0,09**
28-дневные поросята (n = 15)	5,31 ± 0,06***#

* Суммарная концентрация ГАГ и пигмента, присутствующего в тканях лягушек и черепах, имеющего ту же окраску, что и ГАГ;
** Достоверность различий с лягушками и черепахами; # — с 3-дневными поросятами.

амингликанов в интерстиции существенно меньше, чем у новорожденных млекопитающих.

Как у низших позвоночных, так и у новорожденных млекопитающих, основным условием реализации большинства из перечисленных выше факторов, способствующих восстановлению ОЦП, является небольшая концентрация гидрофильных гликозамингликанов в межклеточном пространстве. Это условие предопределяет наличие свободной жидкости в интерстиции и легкость перемещения ее в кровеносное русло при уменьшении гидростатического давления в капиллярах.

Увеличение концентрации гликозамингликанов в интерстиции по мере взросления млекопитающих приводит к изменению свойств и функции интерстиция. Так, если у новорожденных млекопитающих защита клеток от изменений их ионного состава и действия токсических веществ обеспечивается за счет большого объема внеклеточной жидкости, то у взрослых эту функцию более рационально и эффективно выполняют гликозамингликаны. Экзогенные токсические вещества, проникающие из кровеносных сосудов в интерстициальное пространство, или недоокисленные продукты обмена, освобождаемые клетками при шоке, связываются гликозамингликанами, а затем постепенно освобождаются ими и выводятся из организма. Негативной стороной этой «рационализации» у взрослых млекопитающих является потеря способности быстрого восстановления ОЦП после массивной кровопотери.

Переориентация млекопитающих с одного варианта адаптации к гиповолемии (восстановление ОЦП за счет внесосудистой жидкости) на другой (перераспределение кровотока к жизненно важным органам) происходит в первые недели после рождения и характеризуется снижением устойчивости новорожденных к гиповолемии, причем более выраженным, чем у взрослых. Если все 3-дневные поросята выживают после потери 33 % ОЦК за счет быстрого восстановления ОЦП, то среди 28-дневных поросят выживают лишь 20 % (быстро восстанавливающие ОЦП), остальные погибают, поскольку у них уже утрачена способность быстрой ликвидации гиповолемии и еще не сформировался полноценный механизм перераспределения кровотока. Средняя продолжительность жизни погибших 28-дневных поросят вдвое меньше, чем взрослых особей. Это важное обстоятельство диктует необходимость изучения механизмов адаптации системы кровообращения млекопитающих к потере крови в «переходном» периоде, уточнения сроков периода наименьшей устойчивости детей к травме и кровопотере и дифференцированного подхода к терапии новорожденных пострадавших.

8.6. ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МАССОПЕРЕНОСА

Основой коррекции нарушений массопереноса при шоке является скорейшее восстановление ОЦК и полноценного кровоснабжения тканей. Чем в более ранние сроки от момента травмы

произойдет восстановление системного кровообращения, тем меньше проблем возникнет с коррекцией массопереноса в системе микроциркуляции. В начальных стадиях шока легкой и средней тяжести (с потерей до 20 % ОЦК) ликвидация гиповолемии и восстановление СВ обычно достигаются инфузиями плазмы и плазмозаменителей.

При тяжелом шоке, сопровождающимся выраженными гипоксией и метаболическим ацидозом, замедлением кровотока в системе микроциркуляции, увеличением гидрофильности интерстициального геля и накоплением в межклеточном пространстве осмотически активных веществ, возникают большие трудности с восстановлением системного кровообращения. Объем циркулирующей крови снижается из-за депонирования ее в системе микроциркуляции и экстравазации жидкой части крови и плазмозаменителей.

Для обеспечения кровообращения и массопереноса в системе микроциркуляции на этом этапе необходимо добиться снижения тонуса посткапиллярных сосудов (введением альфа-блокирующих препаратов на фоне инфузий плазмозаменителей), устранить ацидоз и повышенную вязкость крови, компенсировать дефицит внутрисосудистых электролитов и провести детоксикационную терапию. Эти задачи могут быть успешнее решены в условиях применения кристаллоидных растворов. В дальнейшем дополнительно вводятся коллоидные растворы для восстановления внутрисосудистого онкотического давления. При дефиците ОЦК более 20 % применяются переливания крови.

Поддерживать ОЦП на субнормальном уровне удастся введением преимущественно кристаллоидных растворов в объеме, существенно превышающем величину кровопотери. Экстравазация жидкости прекращается после насыщения ею интерстициального геля, появления в нем свободной жидкости и увеличения интерстициального гидростатического давления. Таким образом создается своеобразная «подпорка» для ОЦП с внешней стороны стенок микрососудов.

Введение кристаллоидных растворов в большом объеме чревато серьезными осложнениями, в частности — отеком легких. В связи с этим целесообразна разработка способов повышения эффективности инфузионной терапии при шоке. Одним из перспективных направлений исследований представляется разработка способов регуляции свойств интерстициального геля, которые позволяли бы активизировать восстановление ОЦП за счет внеклеточной жидкости, а также предотвращать увеличение гидрофильности интерстиция и нарушение массопереноса между кровеносными сосудами и паренхиматозными клетками.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Айзман Р. И., Великанова Л. К. Формирование иондепонирующей функции гланей крыс в онтогенезе // Журн. эвол. биохим. и физиол. — 1978. — Т. 14. — № 6. — С. 547–552.

Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития (основы негэнтропийного онтогенеза). — М.: Наука. — 1982. — 270 с.

Дворецкий Д. П. Измерение регионарных гемодинамических параметров в режиме полеременной стабилизации внутрисосудистого давления и кровотока // Физиол. журн. СССР. — 1982. — Т. 68. — № 8. — С. 1174–1179.

Джурко Б. И., Пронин О. В. Сопоставление изменений системной гемодинамики и микроциркуляторного русла скелетных мышц при травматическом шоке и кровопотере // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1980. — № 5. — С. 16–20.

Джурко Б. И., Крылов М. К., Ассур М. В., Ильина В. А. Сравнительный анализ эффективности восстановления объема циркулирующей крови после кровопотери у новорожденных и взрослых млекопитающих // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 1996. — Т. 122. — № 10. — С. 391–394.

Джурко Б. И., Крылов М. К. О соотношении различных механизмов адаптации системы кровообращения к гиповолемии в онтогенезе // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2000. — № 1. — С. 13–15.

Елинек И. Распределение воды, натрия, калия и хлоридов при нормальном развитии и при осмотических дисбалансах различного типа // Мат. 6-й Науч. конф. по вопр. возрастн. морфол. и биохимии. — М.: Акад. пед. наук РСФСР. — 1962. — С. 325–326.

Козлов В. И. Движение крови по микрососудам // Физиология сосудистой системы. — Л.: Наука, 1984. — Т. II. — С. 177–211.

Орлов Р. С. Регуляция лимфатических сосудов. Физиология кровообращения: Физиология сосудистой системы / Ред. Б. И. Ткаченко. — Л.: Наука, 1984. — С. 328–332.

Поленов С. А., Дворецкий Д. П. Измерение транскапиллярного обмена жидкости: Методы исследования кровообращения / Ред. Б. И. Ткаченко. — Л.: Наука, 1976. — С. 163–183.

Ткаченко Б. И. Сопряженные функции органных сосудов // Физиол. журн. СССР. — 1986. — Т. 72. — № 9. — С. 1161–1169.

Тюкавин А. И., Мазуркевич Г. С. Механизмы адаптации позвоночных к потере крови // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1985. — Вып. 2. — С. 18–21.

Adamson R. H., Huxley V. H., Curry F. E. Single capillary permeability to proteins having similar size but different charge // Amer. J. Physiol. — 1988. — N 2. — Pt. 2. — H304–H312.

Altura B. M. Chemical and humoral regulation of blood flow through the precapillary sphincter // Microvasc. Res. — 1971. — Vol. 3. — P. 361–384.

Aukland K., Nicolaysen G. Interstitial fluid volume: local regulatory mechanisms // Physiol. Rev. — 1981. — Vol. 61. — N 3. — P. 556–643.

Blanco C. E., Dawes G. S., Hanson M. A., McCooke U. B. The response to hypoxia of arterial chemoreceptors in fetal sheep and newborn lambs // J. Physiol. (Gr. Brit.). — 1984. — Vol. 351. — P. 25–37.

Brace R. A. Progress toward resolving the controversy of positive vs. negative interstitial fluid pressure // Circ. Res. — 1981. — Vol. 49. — N 2. — P. 281–297.

Brace R. A. Mechanisms of fetal blood volume restoration after slow fetal hemorrhage // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256. — N 5. — R1040–R1043.

Brace R. A., Guyton A. C., Taylor A. E. Determinants of isogravimetric capillary pressure in the isolated dog hindlimb // Amer. J. Physiol. — 1977. — Vol. 233. — H130–H135.

Brace R. A., Gold P. S. Fetal wholebody interstitial compliance, and capillary filtration coefficient // Amer. J. Physiol. — 1984. — Vol. 247. — N 5. — R800–R805.

Buckley N. M., Brazeau P., Frasier I., Gootman P. M. Circulatory effects of splanchnic nerve stimulation in developing swine // Amer. J. Physiol. — 1985. — Vol. 248. — N 1. — H69–H74.

Comper W. D., Laurent T. C. Physiological function of connective tissue polysaccharides // Physiol. Rev. — 1978. — Vol. 58. — P. 255–315.

Djojougito A. M., Folkow B., Kovach A. G. The mechanisms behind the rapid blood volume restoration after hemorrhage in birds // Acta Physiol. Scand. — 1968. — Vol. 74. — P. 114–122.

- Fadnes H. O.* Effect of increased venous pressure on the hydrostatic and colloid osmotic pressure in subcutaneous interstitial fluid in rats: edema-preventing mechanisms // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1976. — Vol. 36. — P. 371-377.
- Foldi M., Collard M., Servelle M.* Erkrankungen des Lymphsystems. — Baden-Baden; Brussel: Verlag G. Witzstrock GmbH, 1971. — S. 11-32.
- Folkow B., Neil E.* Circulation. — New York et al London; Oxford.: Oxford University Press, 1971. — 593 p.
- Guyton A. C., Granger H. J., Taylor A. E.* Interstitial fluid pressure // *Physiol. Rev.* — 1971. — Vol. 51. — P. 527-563.
- Grotte G.* Passage of dextran molecules across the blood-lymph barrier // *Acta Chir. Scand.* — 1956. — Vol. 211, Supl. — P. 1-84.
- Guyton A. C.* A concept of negative interstitial pressure, based on pressure in implanted perforated capsules // *Circ. Res.* — 1963. — Vol. 12. — N 3. — P. 399-414.
- Haljamae H.* Anatomy of the interstitial tissue // *Lymphology.* — 1978. — Vol. 11. — P. 128-132.
- Haljamae H., Amundson B., Bagge U., Jennische, Branemark P.-I.* Pathophysiology of shock // *Path. Res. Pract.* — 1979. — Vol. 165. — N 3. — P. 200-211.
- Harrison H., Darrow D., Yannet H.* The total electrolyte content of animals and its probable relation to the distribution of body water // *J. Biol. Chem.* — 1936. — Vol. 13. — P. 515-529.
- Hedbys B. O., Dohlman C. H.* A new method for the determination of the swelling pressure of the corneal stroma in vitro // *Exp. Eye Res.* — 1963. — Vol. 2. — P. 122-129.
- Itshovitz J., Goetzman B. W., Rudolf A. M.* Effects of hemorrhage on umbilical venous return and oxygen delivery in fetal lambs // *Amer. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 242. — N 4. — H543-H548.
- Itshovitz J., La Gamma E. F., Rudolf A. M.* Baroreflex control of the circulation in chronically instrumented fetal lambs // *Circ. Res.* — 1983. — Vol. 52. — N 5. — P. 589-596.
- Jansen A. H., Belik J., Ioffe S., Chernick V.* Control of organ blood flow in fetal sheep during normoxia // *Amer. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 257. — N 4. — H1132-H1139.
- Jelinek I., Martinek J., Staninkova V.* The anatomy of body water during development // *Proceed. 5-th National. Congr. Czechosl. Physiol. Soc. Prague, House Czechosl. Acad. Sci.* — 1963. — P. 14-17.
- Karnovsky M. J.* The ultrastructural basis of capillary permeability studies with peroxidase as a tracer // *J. Cell. Biol.* — 1967. — Vol. 35. — N 2. — P. 213-236.
- Landis E. M., Pappenheimer J. R.* Exchange of substances through the capillary walls // In *Handbook of physiol.* — Baltimore: Williams, Wilkins Co, 1963. — Vol. 2. — Sect. II. — P. 961-1034.
- La Sala A. P., Strassmer H. T.* Fetal death // *Clin. Obstet. And Gynecol.* — 1986. — Vol. 29. — H95-H103.
- Leak L. V., Bruke J. F.* Ultrastructural studies on the lymphatic anchoring filaments // *J. Cell. Biol.* — 1968. — Vol. 36. — N 2. — P. 129-149.
- Le Gal Y.* Effects of acute hemorrhage on some physiological parameters of the cardiovascular system in newborn pigs // *Biol. Neonate.* — 1983. — Vol. 44. — P. 210-218.
- Lister G., Walter T. K., Versmold H. D., Dallman P. R., Rudolph A. M.* Oxygen delivery in lambs: cardiovascular and hematologic development // *Amer. J. Physiol.* — 1979. — Vol. 237. — N 6. — H668-H675.
- Lucas C. E.* Resuscitation of injured patient. The three phases of treatment // *Surg. Clin. N. Amer.* — 1977. — Vol. 57. — P. 3-15.
- Mott J. C.* Control of the fetal circulation // *J. Exp. Biol.* — 1982. — Vol. 100. — P. 129-146.
- Ploucha J. M., Fing G. D.* Hemodynamics of hemorrhage in the conscious rat and chicken // *Amer. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 251. — N 5. — R. 846-R850.
- Reed R. K.* Interstitial fluid volume, colloid osmotic and hydrostatic pressures in rat skeletal muscle: effect hypoproteinemia // *Acta Physiol. Scand.* — 1981. — Vol. 191. — P. 141-147.

- Reed R. K., Aukland K.* An implantable osmometer for determination of interstitial fluid colloid osmotic pressure // *Acta Physiol. Scand.* — 1978. — Vol. 102. — N 1. — A46.
- Richardson P. D. I., Granger D. N., Taylor A. E.* Capillary filtration coefficient: the technique and its application to the small intestine // *Cardiovasc. Res.* — 1979. — Vol. 13. — N 10. — P. 547-561.
- Rippe B., Haraldsson B.* Capillary permeability in rat hindquarters as determined by estimations of capillary reflection coefficients // *Acta Physiol. Scand.* — 1986. — Vol. 127. — N 3. — P. 289-303.
- Rutherford R. B., Kaihara S., Schwenker E. P., Wagner H. N.* Regional blood flow in hemorrhagic shock by the distribution of labelled microspheres // *Surg. Forum.* — 1968. — N 19. — P. 14-15.
- Schroer H., Hauck G.* Fluid and substance pathway through the extravascular space // *Recent Adv. Basic Microcirc. Res. Part 1.* — Basel et. al., 1977. — P. 231-233.
- Segura E. T.* Evolucion y regression de los sistemas de control nervioso // *Rev. Soc. Argent. Biol.* — 1978-1979. — Vol. 54-55. — N 1-8. — P. 5-17.
- Starling E. H.* On the absorption of fluids from the connective tissue spaces // *J. Physiol. (London).* — 1896. — P. 312-326.
- Smits A. W., Kozubowski M. M.* Partitioning of body fluids and cardiovascular responses to circulatory hypovolaemia in the turtle *Pseudemys scripta elegans* // *J. Exp. Biol.* — 1985. — Vol. 116. — P. 237-250.
- Swabb E. A., Wei J., Gullino P. M.* Diffusion and convection in normal and neoplastic tissues // *Cancer Res.* — 1974. — Vol. 34. — P. 2814-2822.
- Scholander P. F., Hargens A. R., Miller S. L.* Negative pressure in the interstitial fluid of animals // *Science.* — 1968. — Vol. 161. — N 161. — P. 321-328.
- Simionescu N.* The microvascular endothelium structural and permeability characteristics // *Int. Congr. Inflammation.* — Bologna, 1978. — Abstr. Booc.
- Thews C.* Gaseous diffusion in the lungs and tissues // In *Reeve E. B. Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange.* — Philadelphia: W. B. Saunders, 1967. — 381 p.
- Tomomatsu E., Nichi K.* Comparison of carotid sinus baroreceptor sensitivity in newborn and adult rabbits // *Amer. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 243. — N 4. — P. 546-550.
- Toubas P. I., Silverman N. H., Heyman M. A., Rudolf A. M.* Cardiovascular effects of acute hemorrhage in fetal lambs // *Amer. J. Physiol.* — 1981. — Vol. 240. — N 1. — H45-H48.
- Wiedeman M. P.* Dimensions of blood vessels from distributing artery to collecting vein // *Circulation Res.* — 1963. — Vol. 12. — P. 375-378.
- Wiederhielm C. A.* Dynamics of transcapillary fluid exchange // *J. Gen. Physiol.* — 1968. — Vol. 52. — P. 29-62.
- Wiederhielm C. A., Fox J. R., Lee D. R.* Ground substance mucopolysaccharides and plasma proteins: their role in capillary water balance // *Amer. J. Physiol.* — 1976. — Vol. 230. — N 4. — P. 1121-1125.
- Will B. R., Bruce R. A.* Physiological effects of pH changes on colloid osmotic pressures // *Amer. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — N 6. — Pt 2. — H890-H893.
- Zweihoff R., Burrig K. F., Frenzel H.* Quantitative Untersuchungen am Myokard Junger, ausgewachsener und alter Ratten // *Zbl. allg. Pathol. und pathol. Anat.* — 1989. — Vol. 135. — N 4. — S. 374.

ЯЗВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

9.1. МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ СТРЕССОВЫХ И ОСТРЫХ ЯЗВ

Острое (или стрессовое) изъязвление слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта является частым осложнением у пострадавших с ожогами, тяжелыми травмами и у раненых с огнестрельными ранениями (Пономарев А. А., Курыгин А. А., 1987; Скрябин О. Н., 1988; Simons R. K., Hoyt D. B. et al., 1995; Michek J., Svoboda P. et al., 1996; Lu W. Y., Rhoney D. H. et al., 1997). Особенно часто эти осложнения возникают у больных и пострадавших на фоне тяжелой сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной и почечной недостаточности, а также при развитии гнойно-септических осложнений (Cook D. J., Reeve B. K. et al., 1996). Острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта нередко осложняются кровотечением или перфорацией. По нашим данным, частота образования стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов после ранений составляет 27 %, у пациентов с механической травмой — 67 %. Общая частота возникновения стрессовых язв составляет 58 %. Стрессовые язвы осложнились кровотечением у раненых в 33 %, у пострадавших с механической травмой — в 36 % случаев. Общая летальность при осложненных острых эрозиях и язвах пищеварительного канала остается очень высокой и, по данным разных авторов, колеблется от 35 до 95 % (Хохля В. П., 1988; Скрябин О. Н., 1994).

Характерной особенностью этих поражений является то, что они быстро возникают и в большинстве случаев заживают при благоприятном течении основного патологического процесса и нормализации общего состояния пациента в течение короткого времени.

До недавнего времени считалось, что стрессовые язвы поражают в основном желудок и реже двенадцатиперстную кишку. Однако в действительности они встречаются во всех отделах кишечной трубки. Причем для каждого участка желудочно-кишечного тракта характерны определенные повреждающие агенты.

Проксимальные отделы желудочно-кишечного тракта (желудок и двенадцатиперстная кишка) поражаются чаще всего. Во-первых, здесь на слизистую оболочку действуют почти все агрессивные факторы — соляная кислота, протеолитические ферменты, кишечное содержимое при антиперистальтике и рефлюксе, микроорганизмы при ахлоргидрии, лизосомальные ферменты при развитии аутолитических процессов, ишемия слизистой оболоч-

ки и фильтрация через нее шлаков. Таким образом, число агрессивных агентов, повреждающих слизистую оболочку, в этих отделах максимальное. Во-вторых, существенным моментом является то, что в качественном отношении эти факторы агрессии значительно превосходят те, которые действуют в других участках пищеварительного канала. В тонкой и тем более в толстой кишках пища в значительной степени уже разложена на составляющие части, предварительно пройдя механическую и химическую обработку. Поэтому в дистальном направлении по кишечной трубке интенсивность «разрушительных» сил уменьшается, химус все более адаптируется к среде организма.

У пострадавших с множественной и сочетанной травмой, осложненной шоком, ощущим дефицит энергии, в связи с чем происходит расходование «аварийного запаса» энергии в организме — глюкозы. Мобилизация ее из депо печени происходит очень быстро и уже через несколько часов после травмы или ранения отмечается гипергликемия.

В дальнейшем на фоне энергетического голода отмечаются резкие перепады уровня глюкозы в крови (определенную роль при этом играют внутривенные инфузии), что является стимулирующим фактором для ядер блуждающего нерва, приводящим к увеличению кислой желудочной секреции и усилению переваривающей способности желудочного сока. В условиях стресса этот механизм может явиться причиной преобладания факторов агрессии над факторами защиты, то есть быть язвенногенным.

Тяжелая травма, а также эндогенная интоксикация приводят к дисфункции коры надпочечников, что, в свою очередь, ведет к повышенному выделению глюкокортикоидных гормонов. Целесообразность «выброса» в кровеносное русло глюкокортикоидных гормонов состоит в стабилизации гемодинамических показате-

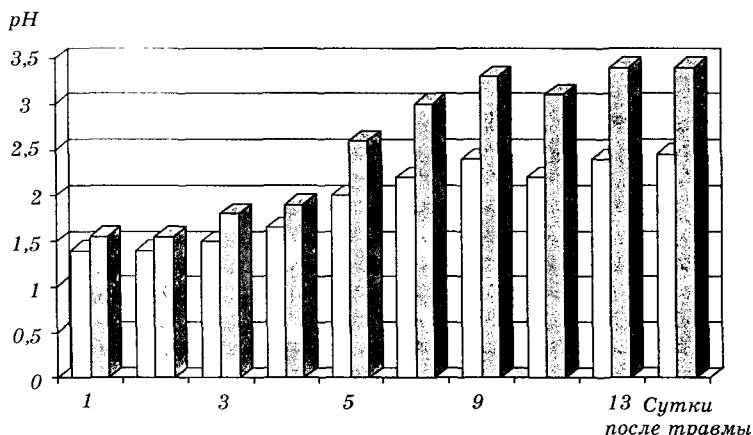


Рис. 9.1. Динамика внутрижелудочного pH:

□ — pH в антральном отделе; ■ — pH в теле желудка

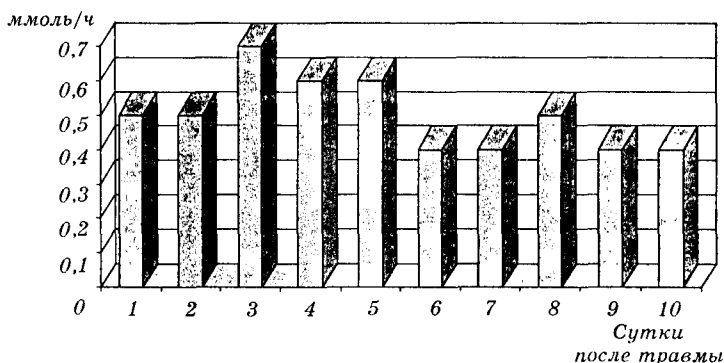


Рис. 9.2. Динамика дебита соляной кислоты

телей. Но существует и другая сторона действия этих гормонов, которая заключается в стимуляции блуждающих нервов, разрыхлении слизистой оболочки желудка и снижении продукции мукополисахаридов. Прослеживается ситуация, описанная выше, — происходит стимуляция переваривающей способности желудка при сниженной резистентности слизистой оболочки.

В первые 8–10 суток после тяжелой травмы наблюдается повышение кислой желудочной секреции с максимальными цифрами на третьи сутки, что может расцениваться как реакция организма на стрессовое воздействие.

В ближайшие сроки после травмы происходит значительное снижение pH, причем «пик» кислотности соответствует наиболее вероятным срокам язвообразования. В последующем, начиная со второй недели после травмы, уровень показателей кислой желудочной секреции снижается (рис. 9.1, 9.2).

В ближайшие сутки после травмы значительно повышается скорость внутрижелудочного протеолиза (рис. 9.3).

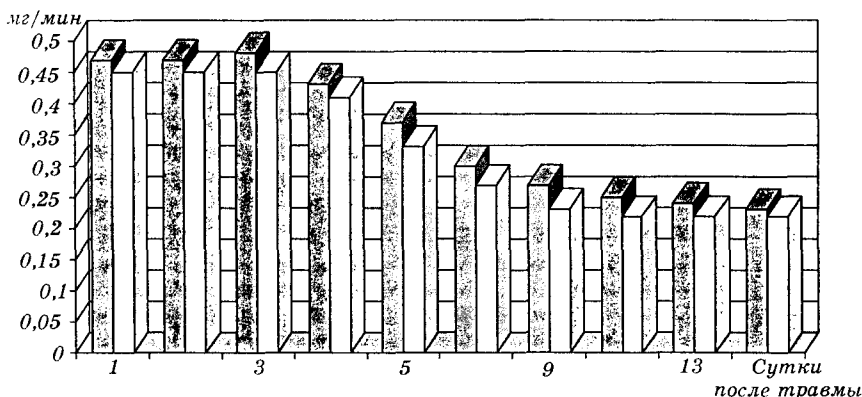


Рис. 9.3. Динамика протеолитической активности внутрижелудочного содержимого:

■ — в теле желудка; □ — в антральном отделе

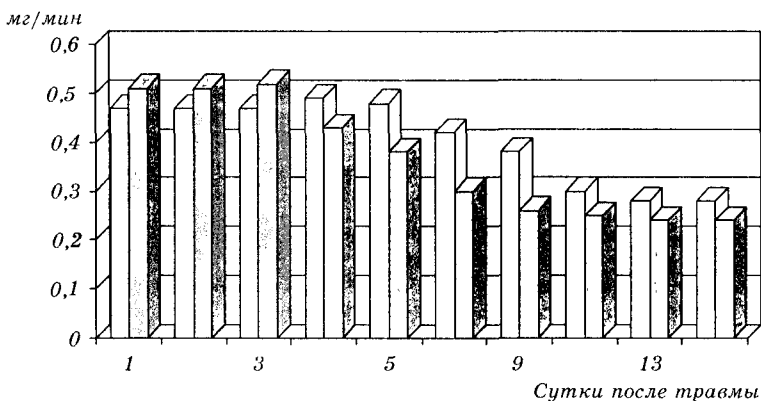


Рис. 9.4. Протеолиз в теле желудка у пострадавших без развития стрессового изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и при наличии осложненных острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки:

□ — без стрессовых язв; ▨ — кровоточащие стрессовые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

У пациентов с неосложненными стрессовыми язвами и у пациентов, у которых язвы осложнились кровотечением, показатели кислотно-пептической агрессии желудка значительно выше соответствующих средних показателей. Эти данные свидетельствуют о том, что у пострадавших с шоком в ближайшие часы и сутки после травмы повышение кислой желудочной секреции и внутрижелудочного протеолиза играет важную роль в образовании стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 9.4).

При стрессовом изъязвлении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки происходит активация целого ряда протеолитических ферментов, рН-оптимум действия которых колеблется от 1,0 до 5,0. Установлена высокая ферментативная активность и при рН 6,5–7,0. Источником такой активности могут быть лизосомные ферменты, высвобождающиеся в результате деструкции лизосомных мембран.

Одной из причин деструкции лизосомных мембран и высвобождения внутриклеточных катепсинов при стрессе может стать активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и избыточное накопление его продуктов, что ведет к развитию синдрома липидной перекисидации. Этот синдром включает в себя такие патогенетически связанные между собой компоненты, как повреждение мембранных липидов, липопротеидов и белков, набухание с последующим разрушением митохондрий и лизосом и, как следствие, — гибель клетки и локальная деструкция слизистой оболочки. Кроме того, кислородные радикалы взаимодействуют с продуктами метаболизма арахидоновой кислоты и стимулируют образование тромбоксанов, снижающих кровоснабжение слизистой оболочки желудка за счет спазма сосудов (Салихов И. Г., Агишева К. Н., 1986).

Многими авторами показано, что при стрессе наблюдается снижение стабильности лизосомных мембран, сопровождающееся вы-

МДА — $\mu\text{кмоль/мл}$
 ДК — $\epsilon^{232}/\text{мл}$

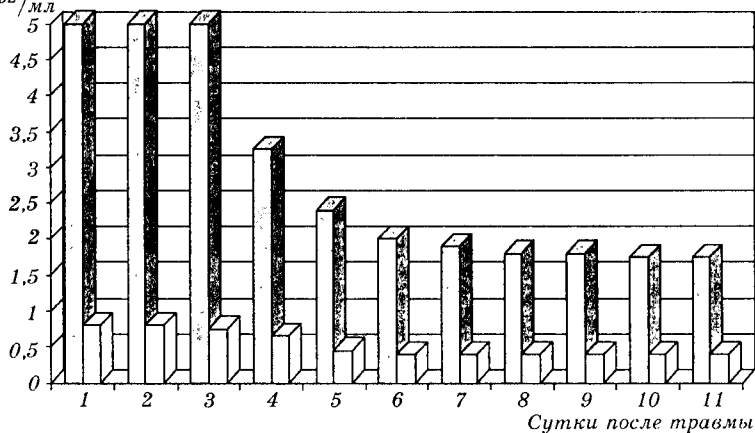


Рис. 9.5. Динамика содержания промежуточных продуктов пероксидации в желудочном соке:

□ — МДА; ▨ — ДК

ходом лизосомальных ферментов за пределы лизосом в цитозоль клетки, а затем в полость желудка (Логинов А. С. с соавт., 1988). Этот процесс обеспечивает исходное образование дефекта слизистой оболочки желудка, а подключение в дальнейшем системы секреторных протеаз — окончательное формирование язвы (Салихов И. Г, Агишева К. Н., 1986).

В первые несколько дней после тяжелой травмы на фоне стресса происходит активация процессов ПОЛ в тканях организма, в том числе в слизистой оболочке желудка, что приводит к деструкции клеточных и лизосомных мембран, высвобождению активированных лизосомальных ферментов, а также к избыточной циркуляции в крови и нахождению в тканях агрессивных промежуточных продуктов пероксидации и свободных радикалов (рис. 9.5 и 9.6).

МДА — $\mu\text{кмоль/мл}$
 ДК — $\epsilon^{232}/\text{мл}$

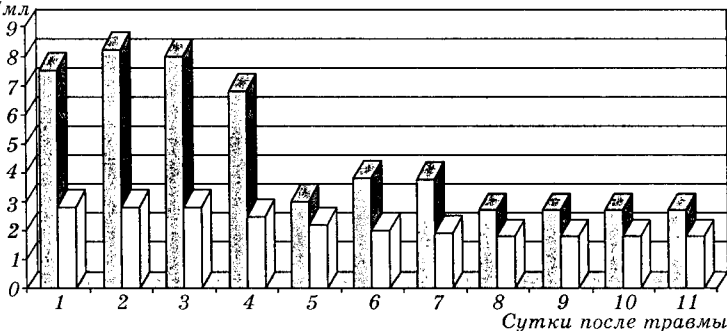


Рис. 9.6. Динамика содержания промежуточных продуктов пероксидации в сыворотке крови:

□ — МДА; ▨ — ДК

мкмоль/мл

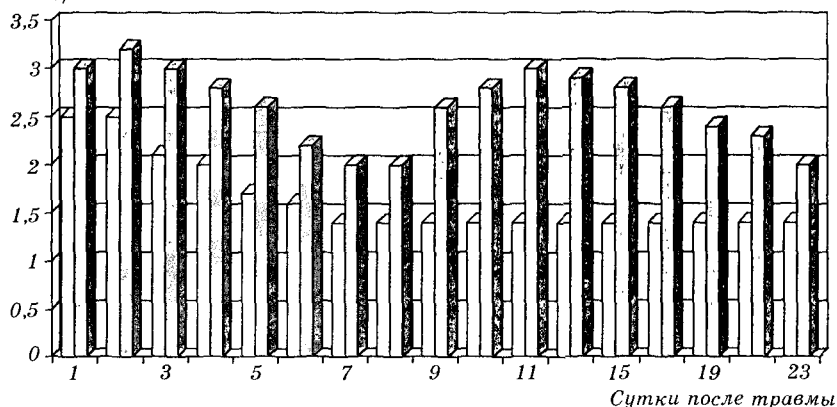


Рис. 9.7. Динамика содержания МДА в сыворотке крови:

□ — при отсутствии осложнений; ■ — при развитии стрессовых и острых язв желудочно-кишечного тракта

Активность процессов ПОЛ в сыворотке крови и желудочном соке у пострадавших с шоком не одинакова при отсутствии осложнений и при развитии полиорганной недостаточности и острых язв желудочно-кишечного тракта (рис. 9.7–9.10).

Образование стрессовых или острых язв желудочно-кишечного тракта характеризуется существенными различиями в уровне процессов ПОЛ. Первый пик активности ПОЛ наблюдается в первые 2–4 суток после травмы, когда, как правило, возникают стрессовые язвы. Второй пик активности ПОЛ и образование истинных острых язв наблюдается у пострадавших с тяжелыми ослож-

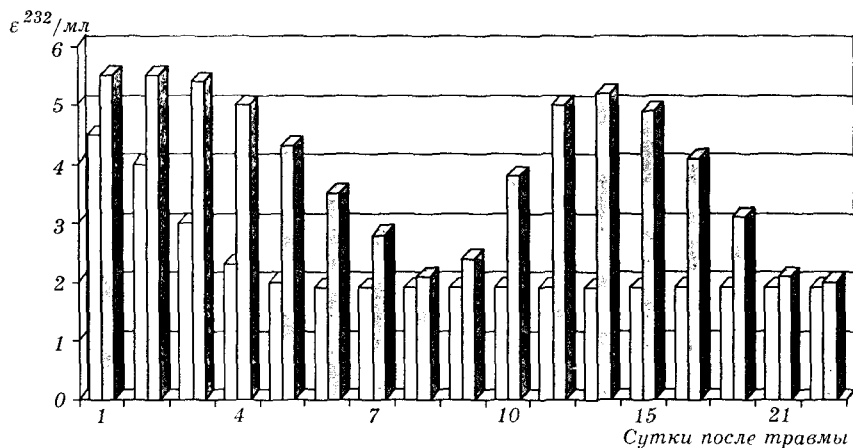


Рис. 9.8. Динамика ДК в сыворотке крови:

□ — при отсутствии осложнений; ■ — при развитии стрессовых и острых язв желудочно-кишечного тракта

мкмоль/мл

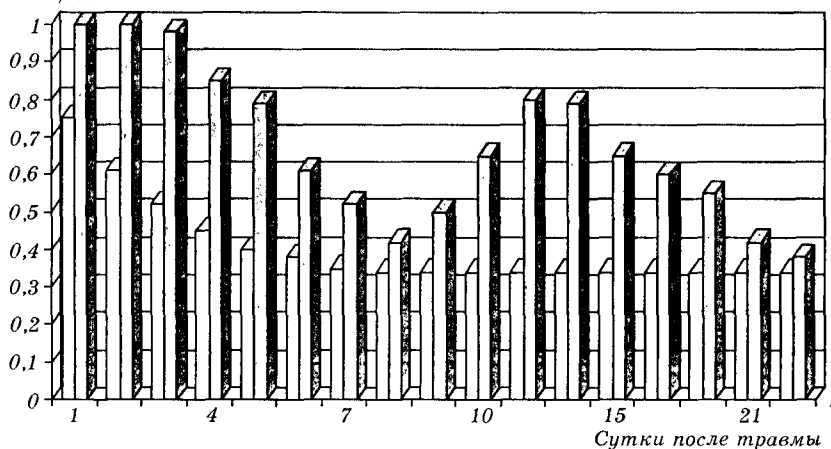


Рис. 9.9. Динамика МДА в желудочном соке:

□ — при отсутствии осложнений; ■ — при развитии стрессовых и острых язв желудочно-кишечного тракта

нениями, приводящими в итоге к развитию полиорганной недостаточности на 9–17-е сутки после травмы.

Аналогичная картина наблюдается и в желудочном соке.

Большинство нарушений показателей системной гемодинамики, кислотно-основного состояния, белкового и электролитного обменов у пациентов с различными осложнениями начинают развиваться с 7–8 суток после получения травмы, то есть в то самое время, когда образуются острые язвы желудочно-кишечного тракта, осложняющиеся кровотечением или перфорацией.

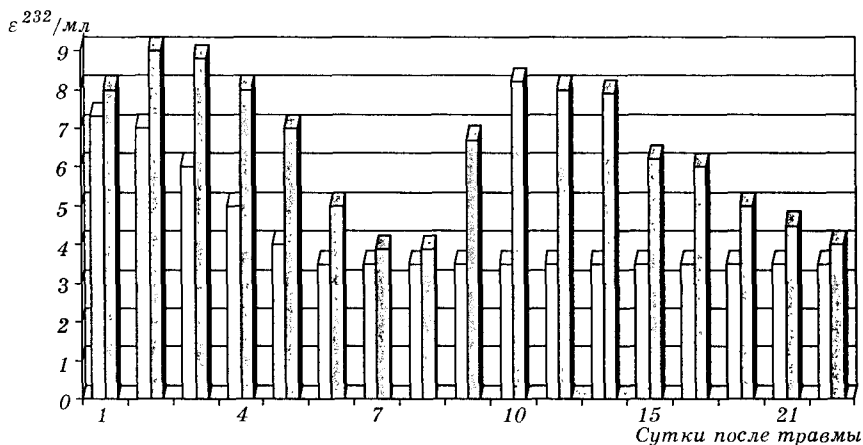


Рис. 9.10. Динамика ДК в желудочном соке:

□ — при отсутствии осложнений; ■ — при развитии стрессовых и острых язв желудочно-кишечного тракта

Уже в первые часы после травмы обнаруживаются признаки острого локального или тотального воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. К концу первых суток появляется отек и разрыхление слизистой. Через 2–3 суток складки грубеют, утолщаются и плохо расправляются при инсuffляции воздуха. Слизистая оболочка постепенно приобретает повышенную ранимость и кровоточивость. Нередко выявляются подслизистые геморрагии, местами приобретающие сливной характер.

Через 3–4 суток на фоне воспалительной реакции слизистой оболочки возникают стрессовые эрозии линейной или овальной формы, которые, соединяясь, образуют дефекты неправильной формы.

Стрессовые язвы, возникающие на фоне воспалительной реакции слизистой оболочки, имеют четкие края, округлую или овальную форму. Дно их обычно плоское, при некрозе поверхностно-язвочного эпителия черного цвета, иногда по периферии язвы имеется яркий ободок гиперемии. В последующем, после отторжения некротизированных тканей, дно язвы становится ярким красным и иногда кровоточит. Размеры язвенного дефекта, как правило, не превышают 2 см, хотя иногда встречаются язвы и большего диаметра.

Такие стрессовые эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки возникают у большинства пострадавших. Степень выраженности воспалительной реакции зависит от тяжести травмы.

Иная морфологическая картина слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта наблюдается при развитии тяжелых гнойных осложнений. Слизистая оболочка желудка ишемизирована и атрофирована. Возникают истинные острые язвы. Язвенные дефекты обычно большого размера и локализируются, как правило, в выходном отделе желудка. Воспаление слизистой оболочки отсутствует. Ведущую роль в генезе острых язв играют сосудистые расстройства, приводящие к ишемии и угнетению защитных факторов слизистой оболочки.

Эти расстройства заключаются в возрастании тонуса мелких артерий и артериол, плазматическом пропитывании, пролиферации и слущивании эндотелия. В капиллярах, примыкающих к зоне геморрагического инфаркта, часто выявляются тромбы. Нередко в патологический процесс вовлекается мышечный слой стенки желудка или кишки, происходят кровоизлияния в подслизистый слой. Имеют место десквамация и дегенерация эпителия и нередко — очаговые некрозы в слизистой оболочке и подслизистом слое. Характерной чертой всех изменений является преобладание дистрофических процессов над воспалительными и, как следствие этого, большая вероятность перфорации острых язв.

После тяжелых травм у пациентов очень часто обнаруживается перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки, который с одной стороны, сам

является сильным агрессивным фактором (действие желчных кислот на слизистую оболочку), а с другой — стимулирует кислотопродуцирующую функцию желудка. Экскреция слизистой оболочкой желудка шлаков (мочевины, билирубина и т. д.) является дополнительным фактором, повреждающим слизистую оболочку.

При прогрессирующем перитоните и раневой инфекции у пострадавших развивается синдром энтеральной недостаточности, одним из клинических проявлений которого являются острые язвы желудочно-кишечного тракта. Возникновение таких язв связано с нарушением функций кишечной трубки и других органов и систем (нарушение микроциркуляции в стенке желудка и кишки, повышенное тромбообразование в мелких сосудах стенки желудочно-кишечного тракта, агрессивное воздействие на слизистую оболочку желудка и кишки мочевины и других агрессивных факторов обмена и т. д.). Таким образом, повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта являются одним из первых проявлений полиорганной недостаточности.

Между стрессовыми и острыми язвами желудочно-кишечного тракта существуют принципиальные различия. Стрессовые язвы возникают на фоне стресса — психического, операционного, травматического, раневого. Обычно это происходит в сроки от нескольких часов до нескольких суток после воздействия стрессовых факторов. Острые язвы возникают значительно позже — начиная с 11–13 суток после начала заболевания, выполнения операции, получения травмы или ранения. Как правило, острые язвы возникают вследствие истощения защитных сил организма на фоне развития тяжелых (чаще всего гнойных) осложнений и полиорганной недостаточности. Они бывают подчас первым проявлением энтеральной недостаточности (Курыгин А. А., Скрябин О. Н., 1996).

В последние годы все больше внимания уделяется синдрому энтеральной недостаточности, развивающемуся у пострадавших, находящихся в тяжелом состоянии, кишечная трубка которых может являться своеобразным резервуаром патогенных бактерий и источником различных инфекций. Количество и патогенность бактерий, содержащихся в просвете желудочно-кишечного тракта, в значительной степени возрастают у больных, находящихся в критическом состоянии. Для характеристики таких состояний предложен специальный термин — «кишечный сепсис» (Borger J. R. et al., 1987). При определенных обстоятельствах бактерии могут проникать через слизистый барьер кишечной стенки и вызывать клиническую картину сепсиса. Этот процесс именуется микробной транслокацией (Курыгин А. А. с соавт., 1996).

Первоначально происходит избыточная колонизация бактерий, а затем «прилипание» их к поверхности эпителиальных клеток. Далее живые бактерии проникают через слизистый барьер и достигают *lamina propria*, после чего они фактически оказываются за пределами желудочно-кишечного тракта.

Механические защитные факторы кишки в норме ограничивают способность бактерий достигать эпителия слизистой оболочки. В тонкой кишке нормальная перистальтика препятствует длительному стазу бактерий в непосредственной близости от слизистой оболочки, что снижает вероятность проникновения бактерий через слой слизи и «прилипания» к эпителию. При нарушении перистальтики кишки, чаще всего вследствие пареза и механической кишечной непроходимости, возникает повышенная опасность проникновения бактерий через слой слизи и «прилипания» к эпителию слизистой оболочки.

Полная замена эпителиальных клеток тонкой кишки происходит в течение 4–6 суток. Таким образом, процесс обновления эпителиальных клеток приводит к значительному ограничению количества бактерий, «приклеивающихся» к поверхности эпителия.

Многие защитные механизмы, предупреждающие возникновение бактериальной транслокации, нарушаются у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, с риском развития полиорганной недостаточности. У таких больных чаще всего имеются значительные нарушения иммунной системы и введение антибиотиков может в значительной степени нарушать экологию кишечной микрофлоры, приводя к избыточному росту патогенных бактерий. Применение через рот антацидов и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов может приводить к возникновению избыточной колонизации бактерий в желудке вследствие их повышенной выживаемости. Гиперосмолярные питательные смеси, вводимые энтерально и парентерально, не только нарушают нормальную экологию кишечной микрофлоры, но могут приводить к атрофии слизистой оболочки и повреждению механических защитных барьеров кишки. Гипоальбуминемия, как правило, приводит к возникновению отека кишечной стенки, снижению перистальтики кишки, стазу кишечного содержимого, избыточному росту бактерий и нарушению проницаемости кишечной стенки.

Из всех органов желудочно-кишечного тракта желудок отличается наибольшей чувствительностью к гипоксии. Гипоксия, нередко наблюдающаяся у раненых и пострадавших, способствует снижению тонуса пилорического сфинктера, что приводит к рефлюксу содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок. В сочетании с гиперкапнией гипоксия повышает желудочную секрецию.

Тонкая кишка также чувствительна к ишемии, и в критической ситуации организм «жертвует» ею для спасения жизненно важных органов.

Одной из основных причин ишемии желудочно-кишечного тракта при кровопотере, наряду со значительным снижением объема циркулирующей крови, является выделение большого количества вазопрессорных веществ — адреналина, ангиотензина, вазопрессина, а также эндотоксинов *E. coli*, имеющих симпатико-

тропные свойства. При этом больше всего страдает участок кишки, кровоснабжаемый верхней брыжеечной артерией. Именно на этом участке кишечной трубки (в двенадцатиперстной и тощей кишках) преобладают α -рецепторы, что уже в самом начале развития гемодинамических расстройств приводит к ишемии и глубокой гипоксии стенки кишки. Как правило, значительно меньшие повреждения отмечаются в ободочной кишке, в стенке которой преобладают β -рецепторы.

При прогрессировании патологических изменений первичный спазм сосудов сменяется застойным полнокровием за счет расширения прекапиллярных сфинктеров и сохранения повышенного тонуса посткапиллярных венул.

Быстро нарастающие нарушения микроциркуляции приводят к повреждениям слизистой оболочки, распространяющимся от подслизистого слоя к просвету кишки. Развитие гипоксии приводит к увеличению проницаемости клеточных и лизосомных мембран для ферментов. Активированные протеолитические ферменты (пепсин, трипсин) и лизосомальные гидролазы (кислая фосфатаза, β -глюкуронидаза) разрушают слизистую оболочку, резистентность которой снижена из-за нарушения кровоснабжения, угнетения синтеза и разрушения муцина. Большое значение в патогенезе поражения слизистой оболочки кишечника играют также протеолитические ферменты бактерий.

Большое количество микробов и токсинов, усугубляющих эндогенную интоксикацию, поступает в системный кровоток вследствие нарушения барьерной функции кишки. Значительное ограничение кровоснабжения тонкой кишки приводит к нарушению пристеночного пищеварения. В просвете тонкой кишки быстро размножаются микроорганизмы, активизируются процессы брожения и гниения с образованием токсичных недоокисленных продуктов и осколков белковых молекул. Выделяемые энтероцитами ферменты попадают в системное кровообращение и активизируют протеазы. Развитие синдрома энтеральной недостаточности приводит к возникновению порочного круга патологических процессов.

Итак, язвообразование на различных участках пищеварительного тракта может быть представлено следующим образом.

В проксимальном отделе желудка происходит гиперсекреция соляной кислоты и усиление внутрижелудочного протеолиза. Именно на этом этапе основным механизмом возникновения острых язв является усиление факторов агрессии.

В выходном отделе желудка на слизистую оболочку действуют факторы кислотно-пептической агрессии (как и в проксимальных его отделах). Кроме этого, в достаточной степени агрессивным фактором является желчь, попадающая в желудок в результате дуодено-гастрального рефлюкса. В выходном отделе желудка значительную роль в остром язвообразовании играет ишемия слизистой оболочки. Поэтому в генезе острого язвообразования

на фоне усиления факторов агрессии значительную роль начинает играть ослабление факторов защиты. Деструкции слизистой оболочки, как правило, крупные, одиночные, часто осложняющиеся кровотечением, иногда перфорацией. Возникают, как правило, стрессовые язвы, но отмечается образование и острых язв.

В двенадцатиперстной кишке к факторам агрессии, действующим на слизистую оболочку в выходном отделе желудка, добавляются еще желчные кислоты, лизолецитин и ферменты поджелудочной железы. Острые язвы в двенадцатиперстной кишке особенно часто возникают при нарушении функции пилорического жома и сохранении секреторной функции желудка. При этом кислотно-пептический фактор, усиленный протеолитическими ферментами поджелудочной железы, всей своей мощью обрушивается на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, защитные силы которой в значительной степени ослаблены вследствие нарушения кровоснабжения ее стенки и нарушения синтеза мукополисахаридов. Кроме того, в двенадцатиперстной кишке может действовать микробный фактор. Стрессовые язвы здесь преобладают над острыми.

В тонкой кишке воздействие на ее слизистую оболочку кислотно-пептического фактора минимально. Из кислотно-пептической агрессии значимую роль играют только ферменты поджелудочной железы. В возникновении деструкций слизистой оболочки возрастает роль микробного фактора. Нарушения микроциркуляции в стенке кишки довольно значительны, в связи с чем и трофические нарушения слизистой оболочки по своей значимости выходят на первое место. Это истинные острые язвы, которые раньше иногда называли трофическими. В этом названии отражается суть образования этих язв. Острые язвы в тонкой кишке, как правило, одиночные и возникают на фоне гнойно-септических осложнений при развитии энтеральной недостаточности. Собственно, острые язвы и являются одним из морфологических проявлений энтеральной недостаточности. Более того, истинные острые язвы желудочно-кишечного тракта нередко являются также проявлением и полиорганной недостаточности, как правило, являясь ее «маркерами». Острые язвы чаще всего осложняются перфорацией кишки вследствие тромбирования сосудов в ее стенке на уровне микроциркуляторного русла. Кровотечением острые язвы тонкой кишки осложняются крайне редко, поскольку возникают в ишемизированной стенке. Стрессовые язвы в тонкой кишке возникают достаточно редко.

В толстой кишке при развитии полиорганной недостаточности имеет место выраженная ишемия стенки кишки, которая приводит к значительному ослаблению защитных свойств слизистой оболочки. Нарушения защитных свойств слизистой оболочки усугубляются метаболическими расстройствами в стенке кишки. На этом фоне воздействие на слизистую оболочку активных лизосомальных ферментов приводит к образованию локальных, чаще

всего одиночных, деструкций слизистой оболочки. Дополнительными факторами агрессии являются шлаки (креатинин, мочевина, билирубин), экскреция которых осуществляется слизистой оболочкой толстой кишки, а также крайне патогенные микробные ассоциации, вегетирующие на ишемизированной и ослабленной слизистой оболочке. Острые язвы в толстой кишке также являются проявлением полиорганной недостаточности, но встречаются довольно редко. Полиорганная недостаточность либо поддается интенсивной терапии, либо прогрессирует, и до образования острых язв в толстой кишке такие пациенты чаще всего не доживают.

9.2. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТРЕССОВЫХ И ОСТРЫХ ЯЗВ

Профилактическое лечение стрессовых язв в обязательном порядке должно подразделяться на две группы — мероприятия общего порядка, так называемая неспецифическая профилактика, и мероприятия, оказывающие непосредственное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Лечение общего порядка направлено на ликвидацию нарушений гемодинамики, гипоксии, метаболических расстройств, а также предполагает адекватное проведение анестезиологического пособия.

Мероприятия, оказывающие непосредственное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, включают в себя применение препаратов, уменьшающих поражающее действие агрессивных факторов на слизистую оболочку.

Хорошей мерой профилактики образования стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки является внутривенное введение концентрированных (40 %) растворов глюкозы. Глюкоза способствует восстановлению энергетического баланса клеток слизистой оболочки, повышает уровень сахара в крови, что сопровождается уменьшением возбуждения ядер блуждающего нерва, ослаблением нервно-рефлекторной фазы желудочной секреции и стимуляцией секреции бикарбонатов и слизи. И, наконец, можно предположить, что концентрированные растворы глюкозы, поступающие в двенадцатиперстную кишку, тормозят третью, кишечную, фазу желудочной секреции. Обычно больному вводится в желудок по 50–70 мл 40 %-ного раствора глюкозы два раза в день.

Для профилактики самопереваривания слизистой оболочки желудка в условиях повышенной активности факторов кислотно-пептической агрессии необходимо вводить в желудок белковые препараты, которые в значительной степени «отвлекали» бы на себя активные протеолитические ферменты. С этой целью в течение суток через зонд пациентам вводится в желудок раствор яичного белка (белок трех яиц, размешанный в 500 мл воды).

С целью снижения активности лизосомальных ферментов и подавления внутриклеточного протеолиза целесообразно вводить пациентам контрикал по 40–60 тыс. единиц ежедневно.

Уменьшение язвенногенного действия серотонина достигается введением через желудочный зонд перитола по 30 мл 3 раза в день в виде сиропа. Перитол (ципрогептадин гидрохлорид) имеет выраженное противогистаминное и антисеротониновое действие, обладает антихолинэстеразной активностью, оказывает антиаллергическое воздействие. Кроме того, у этого препарата выражен седативный эффект.

Учитывая то, что главным фактором образования стрессовых язв желудочно-кишечного тракта является кислотно-пептическая агрессия, профилактические мероприятия, направленные против образования стрессовых язв у раненых и пострадавших с тяжелой травмой, следует проводить под контролем pH внутрижелудочной среды. В идеальном варианте, особенно у пациентов с повышенным риском образования стрессовых язв, необходимо организовывать pH-метрический мониторинг. При снижении pH внутрижелудочного содержимого ниже 4,0 необходимо назначать антацидные и антисекреторные препараты. Оптимальным является поддержание pH на уровне 4–5, поскольку именно в этом диапазоне оказываются связанными практически все ионы водорода, и этого вполне достаточно для значительного подавления активности внутрижелудочного протеолиза. Подъем pH выше 6,0 нецелесообразен, поскольку приводит к активации секреции пепсина.

Все антацидные вещества делятся на препараты системного и местного действия. К антацидным препаратам системного действия относятся бикарбонат натрия (сода) и цитрат натрия. Из антацидных препаратов местного действия следует отметить кальция карбонат осажденный (мел), окись и гидроокись магния, магния карбонат основной, трисиликат магния и гидроокись алюминия. В качестве антацидных средств местного действия также используются щелочные минеральные воды и пищевые антациды.

Помимо указанных антацидных препаратов, в настоящее время применяются комбинированные препараты — викалин, викар (ротер), альмагель, фосфалугель, гавискон, гастал, галусил-лак, алюдрокс, компенсан, ацидрин и др.

Наибольшим лечебным эффектом среди антацидов обладают препараты алюминия, сочетающие в себе такие свойства, как длительность действия, выраженный адсорбирующий, нейтрализующий, обволакивающий и цитопротективный эффекты.

За рубежом наиболее часто применяют такие антацидные препараты, как маалокс, маалокс-1К, маалокс ТС, алюдрокс, миланта, миланта II, делцид, гастрогель, гелюсил, улкасан, тальцид. В нашей стране из этих препаратов наиболее распространен маалокс. Использование его с целью профилактики стрессовых язв

уменьшает риск их развития до 5 %. Наиболее оптимальным с этой целью является применение маалокса-70. Маалокс-70 вводят по 20 мл каждый час в желудочный зонд.

Адекватная профилактика стрессовых язв обеспечивается максимальным снижением кислотопродукции париетальными (обкладочными) клетками. Не подлежит сомнению, что одними из самых сильных препаратов, подавляющих кислую желудочную секрецию, являются блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. Первым эффективным препаратом из этой группы, получившим широкое распространение, стал циметидин (цинамед, циметин, тагамет, гистодил, беломет).

Проводя комплексную профилактику стрессовых язв, предпочтительно назначать блокаторы H_2 -рецепторов гистамина второго и третьего поколений однократно в максимальных дозах на ночь (ранитидин 300 мг или фамотидин 40 мг), поскольку важное значение в профилактике возникновения стрессовых язв придается подавлению ночной гиперсекреции, а в дневное время применение антацидов, специальных питательных смесей, а также раннего энтерального питания обеспечивает достаточное снижение кислотности внутрижелудочного содержимого и адекватный противоязвенный эффект.

В качестве антисекреторных медикаментов применяются соединения, избирательно действующие на М-холинорецепторы. Из всего большого количества препаратов холинолитического ряда для профилактики стрессовых язв желудочно-кишечного тракта применяются всего несколько. Это гастробамат (комбинированный препарат, обладающий ганглиоблокирующим, холинолитическим и седативным действием), атропин, метацин (кроме антисекреторного оказывает также антацидное действие и нормализует моторику желудка), про-бантин (более выраженное антихолинергическое действие, чем атропин), хлорозил (оказывает более выраженное и более длительное, чем атропин, антихолинергическое действие).

Наиболее эффективным препаратом из этой группы для профилактики возникновения стрессовых гастродуоденальных язв является гастроцепин (пирензепин). Сочетание гастроцепина с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина и антацидными препаратами является высокоэффективным средством профилактики возникновения стрессовых гастродуоденальных язв.

Декомпрессия желудка и предупреждение растяжения его антрального отдела в раннем периоде после операции, ранения или травмы в определенной степени снижает гастриновый механизм стимуляции секреции.

Из медикаментозных препаратов, имеющих значение для профилактики стрессовых гастродуоденальных язв, следует отметить проглумид, соматостатин и секретин. Секретин применяется внутривенно капельно в дозе 25 ед./ч. При этом он стимулирует не только образование бикарбонатов, но и выработку сома-

тостатина, вырабатываемого Д-клетками антрального отдела желудка. С одной стороны, соматостатин тормозит по паракринному механизму выработку гастрина, с другой — ингибирует инсулин, подавляя таким образом вагальную секрецию. Вводится соматостатин внутривенно в дозе 250 мкг/ч. Кроме этого, секретин и соматостатин уменьшают кровоток в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, и поэтому назначаются пациентам со стрессовыми гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением.

Из препаратов, способствующих механической защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, большое распространение в клинической практике получили препараты висмута — викалин, викаир, винилин (бальзам Шостаковского, де-нол). Де-нол обладает выраженным бактерицидным действием в отношении *Helicobacter pylori* вследствие выделения де-нолом свободного активного иона висмута, внедряющегося в стенку бактерий. Причем, в отличие от других антибактериальных средств, де-нол вследствие плотного контакта со слизистой оболочкой оказывает бактерицидное действие не только на поверхности покровного эпителия, но и в глубине складок. Удобнее всего назначать пациентам жидкую форму препарата, разводя при этом 5 мл препарата в 20 мл воды.

Другим эффективным препаратом, защищающим слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от воздействия агрессивных факторов, является комплексный алюминийсодержащий сульфатированный дисахарид сукралфат (вентер).

Из отечественных препаратов аналогичного действия следует отметить два — сульфат цинка и амипол. Сульфат цинка назначается внутрь по 220 мг три раза в день и оказывает антисептическое и вяжущее действие, а также стимулирует выработку слизи. Препарат амипол, выпускаемый в виде диетического печенья «Амипол», при попадании в желудок растворяется (его можно вводить через зонд, предварительно растворив в воде) и в результате реакции с соляной кислотой образуется протонированный амипол. При контакте с поврежденной поверхностью слизистой оболочки протонированный амипол образует гелеобразный слой, покрывающий эту поверхность и предохраняющий ее от воздействия агрессивных факторов.

Общеизвестно, что любой гиповитаминоз неблагоприятно влияет на жизнедеятельность организма и в течение репаративных процессов после ранений, травм и операций. Вынужденное голодание пострадавших в первые несколько дней после ранений и травм, особенно если им выполнялось оперативное вмешательство, создает дополнительные предпосылки для развития гиповитаминоза, поэтому назначение сбалансированных поливитаминных смесей тем более оправдано.

Довольно широкое распространение для восстановления и стимуляции защитных сил организма получили биостимуляторы —

экстракт алоэ, билсед, ФиБС, пеллоидодистиллат, пеолидин, полибиолин, сок коланхоэ и др.

В значительной степени регенеративную функцию организма пациентов повышает парентеральное введение белковых препаратов (плазмы, раствора альбумина), а также гидролизатов белков (аминопептида, аминокровина и т. д.). Регенераторные способности организма еще в большей степени повышает сочетание введения белковых препаратов с анаболическими гормонами — метандростенолоном, нероболом, туринаболом, ретаболилом, метиландростендионом.

Для профилактики образования острых язв желудочно-кишечного тракта у пострадавших лучше всего подходит ретаболил, поскольку он в наибольшей степени улучшает репаративные процессы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и, кроме того, вызывает значительное увеличение защитного слизиобразования. Для профилактики образования острых язв препарат необходимо вводить в дозе 1–2 мл в день поступления пациентов в стационар.

Пиримидиновые производные (метилурацил (метацил), пентоксил, калия оротат) также оказывают благоприятный эффект в предупреждении возникновения острых язв желудочно-кишечного тракта.

У подавляющего большинства пострадавших, особенно при развитии полиорганной недостаточности, имеются нарушения иммунного гомеостаза, приводящие к нарушению регуляции регенераторных процессов и развитию дистрофических изменений в организме пациентов. В связи с этим для профилактики острых язв желудочно-кишечного тракта совершенно необходимо использовать средства, регулирующие состояние иммунитета. Это такие препараты, как феракрил, декарис (левамизол), тимопентин и натрия нуклеинат. Они сочетают в себе эффекты иммуностимуляторов и репарантов.

Декарис (левамизол) восстанавливает функции Т-лимфоцитов и фагоцитов, повышает продукцию антител, компонентов компонента, усиливает фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов.

Тималин стимулирует иммунологическую реактивность организма (регулирует количество Т- и В-лимфоцитов), реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз. В значительной степени тималин стимулирует также процессы регенерации. С целью профилактики образования острых язв тималин вводится ежедневно по 10–20 мг внутримышечно.

К препаратам, способным повышать устойчивость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, относятся простагландины, антигипоксанты и антиоксиданты, неспецифические стабилизаторы клеточных мембран, средства, корригирующие нарушения энергетического обмена, блокаторы функциональной активности тучных клеток и нейтрофильных гранулоцитов, стиму-

ляторы метаболической активности слизистой оболочки, нейролептики, производные фенотиазина, эпидермальный фактор роста, ретинол, пентагастрин и др.

Повышение резистентности организма и устойчивости клеток желудочного эпителия к различным агрессивным воздействиям в большой степени связано с устранением гипоксии и ее последствий, в частности — со снижением активности процессов перекисного окисления липидов.

Гипоксия — это состояние, возникающее в результате либо ограничения поступления кислорода в клетку, либо в связи с потерей способности утилизировать его в реакциях биологического окисления. Новым подходом к устранению гипоксии является применение антигипоксантов. Антигипоксанты представляют собой класс фармакологических веществ, облегчающих реакцию тканей на гипоксию или даже предотвращающих ее развитие, а также ускоряющих процессы нормализации функций в постгипоксический период и увеличивающих устойчивость тканей и организма в целом к дефициту кислорода.

В нашей стране и за рубежом синтезирован ряд веществ с антигипоксическим действием. К ним относятся натрия оксibuтират (ГОМК), пирацетам (ноотропил), амтизол. Натрия оксibuтират выполняет роль окислительно-восстановительного буфера, ликвидирующий развивающийся при гипоксии дефицит окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАД), нормализует процессы окислительного фосфорилирования, связывает токсические продукты азотистого обмена, а также стабилизирует клеточные мембраны. Для профилактики образования острых язв желудочно-кишечного тракта ГОМК необходимо вводить внутривенно в дозе 50–75 мг/кг в сутки в 200 мл физиологического раствора в сочетании с препаратами калия.

Амтизол — это антигипоксикант второго поколения, который хорошо зарекомендовал себя при тяжелой шокогенной травме, сопровождающейся массивной кровопотерей и гипоксией различного генеза. Включение амтизола в комплексную терапию приводит к улучшению гемодинамики и функций ЦНС, увеличению содержания кислорода в тканях и улучшению микроциркуляции, нормализации показателей КОС крови и энергообеспечения клеток. Амтизол применяется в дозе 2–6 мг/(кг · сут).

Наряду с этими, так называемыми эталонными, антигипоксикантами для профилактики образования острых язв желудочно-кишечного тракта используются другие препараты с антигипоксическим эффектом — тримин, глиосиз, этомерзол, перфторуглеродные эмульсии, мафусол, аллопуринол и др.

Исключительно важную роль в повышении резистентности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к действию различных факторов играет интенсивность кровотока. В большинстве случаев в основе развития острых язв желудочно-кишечного тракта лежит ишемия слизистой оболочки. Увеличение кровото-

ка в слизистой оболочке при использовании препаратов, улучшающих периферическое кровообращение — изопротериола, трентала, пармидина (продектин, ангинина), теоникола, троксовазина, курантила — в значительной степени снижает развитие острых язв желудочно-кишечного тракта. Кроме того, положительное влияние на кровообращение в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта оказывают и традиционно используемые в хирургии средства — контрикал, трасилол, пантрипин, М-холинолитики, ганглиоблокаторы, спазмолитики, анаболические стероиды, димедрол, гистаглобулин и ϵ -аминокапроновая кислота. Установлено, что ϵ -аминокапроновая кислота уменьшает периваскулярные, сосудистые и внесосудистые нарушения; ганглиоблокатор темехин и миотропные спазмолитики (но-шпа, папаверин) — сосудистые и внесосудистые; димедрол и гистаглобулин — периваскулярные и сосудистые; анаболические стероидные гормоны (ретаболил, метандростенолон) — периваскулярные и внутрисосудистые; периферические М-холинотики (атропин, метацил, платифиллин) — сосудистые нарушения.

В клинике в настоящее время достаточно широко применяются различные препараты, стимулирующие метаболическую активность и ускоряющие процессы репарации в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Это мукостабил, гастрофарм, трихопол (метронидазол), репарон, метилурацил (метацил).

Метилурацил (метацил) стимулирует синтез нуклеиновых кислот и белков, оказывает противовоспалительное действие, способствуя быстрому заживлению острых язв желудочно-кишечного тракта. В настоящее время значительно возрос интерес клиницистов к трихополу, поскольку трихопол является эффективным препаратом, подавляющим деятельность *Helicobacter pylori*, бактерий, способных вызывать развитие острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта.

Эффективным препаратом, обладающим выраженными протективными свойствами, является даларгин. Он усиливает репаративные и регенеративные процессы, улучшает микроциркуляцию в слизистой оболочке, обладает иммуномоделирующим действием, а также умеренно ингибирует желудочную и панкреатическую секрецию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Курыгин А. А., Скрябин О. Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы. — СПб., 1996. — 371 с.

Логинов А. С., Белостоцкий Н. И., Амиров Н. Ш. Изменения уровня циклических нуклеотидов и активности лизосомных ферментов в слизистой оболочке желудка крыс при экспериментальном язвообразовании // Бюлл. экперим. биологии и медицины. — 1988. — Т. 106. — № 8. — С. 149–151.

Пономарев А. А., Курыгин А. А. Редкие неопухольевые хирургические заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. — Л.: Медицина, 1987. — 1 с.

Салихов И. Г., Азишева К. Н. Перекисное окисление липидов и его значение в патологии внутренних органов: Обзор лит. // Казан. мед. журн. — 1986. — Т. 67. — № 3. — С. 200–203.

Скрябин О. Н. Изменения желудочной секреции и слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных в раннем периоде после хирургических вмешательств на органах брюшной полости: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Л., 1988. — 23 с.

Скрябин О. Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. — СПб., 1994. — 35 с.

Хохля В. П. Острые эрозии и язвы органов пищеварения у хирургических больных // Хирургия. — 1988. — № 3. — С. 44–50.

Border J. R., Hasset J., LaDuca J. et al. Gut origin sepsis states in blunt multiple trauma (ISS=40) in the ICU // Ann. Surg. — 1987. — Vol. 206. — P. 427–446.

Cook D. J., Reeve B. K., Guyatt G. H., Heyland D. K. et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses // JAMA. — 1996. — Vol. 275. — N 4. — P. 308–314.

Lu W. Y., Rhoney D. H., Boling W. B., Johnson J. D., Smith T. C. A review of stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit // Neurosurgery. — 1997. — Vol. 41. — N 2. — P. 416–425.

Michek J., Svoboda P., Zelniczek P., Kantorova I., Ochmann J. Stress ulcers in patients with politrauma // Rozhl. Chir. — 1996. — Vol. 75. — N 4. — P. 194–196.

Simons R. K., Hoyt D. B., Winchell R. J., Holbrook T., Eastman A. B. A risk analysis of stress ulceration after trauma // J. Trauma. — 1995. — Vol. 39. — N 2. — P. 289–293.

Глава 10

МЕТАБОЛИЗМ

10.1. ВВЕДЕНИЕ

Число работ, посвященных исследованию патохимии шока, в том числе обзорных и монографических, очень велико, а некоторая противоречивость данных обусловлена моделями шока, методами забора биологического материала и сроками после травмы, изучением тканей с разной степенью редукции кровообращения и т. п. Большинство работ построено на моделях травматического и геморрагического шока, реже — ожогового, септического и эндотоксического.

Метаболический ответ организма на повреждающий стимул во многом зависит от реактивности организма (биохимической индивидуальности) и характера взаимоотношений между системами макро- и микроциркуляции. Независимо от природы шокогенного фактора, типа повреждения и его тяжести, в организме пострадавшего возникает широкий спектр метаболических нарушений, которые наряду со своими специфическими особенностями имеют много специфических черт, характерных для шока как типового патологического процесса.

Поскольку клетки различных тканей с их спецификой обмена и функций являются основными метаболическими единицами, патобиохимические нарушения происходят прежде всего в них, тогда как биохимические сдвиги в крови, лимфе и интерстициальной среде являются результирующими этих нарушений, а также отражают изменения в нейроэндокринной регуляции и освобождение тканями биологически активных веществ с преимущественно локальным действием (гистамина, энкефалинов и эндорфинов, серотонина, аденозина и т. п.). В свою очередь, нормальный метаболизм клеток, хотя и в неодинаковой степени, в разных органах при шоке испытывает нарастающее влияние ведущих факторов патогенеза. Именно они приводят к типовым нарушениям обмена (различия в разных органах и даже клетках носят количественный характер), определяя направленность, динамику и возможную обратимость патобиохимических нарушений. К таким факторам следует отнести: 1) разную степень гипоксии, обусловленную многими причинами — уменьшением ОЦК и нарушениями системной гемодинамики, количеством гемоглобина, затруднениями отдачи кислорода и его диффузии в клетки, вазоспазмом и расстройствами микроциркуляции; 2) ухудшением доставки субстратов окисления кровью и отвода продуктов обмена вследствие расстройств дренажной функции местного кровотока и лимфотока; 3) множественное и разнонаправ-

ленное воздействие на клетки отраженных психогенных и рефлекторных влияний, нейроэндо-кринных факторов и биологически активных веществ тканевого происхождения, микробных токсинов.

Шок представляет собой типовую реакцию организма на острое воздействие повреждающих факторов, но как и любой другой сложный патологический процесс, складывается из частных. Такой весьма существенной частностью является комплекс метаболических нарушений в клетках, от суммы которых зависит не только структура и функция данной клетки, но и ее судьба. Именно комплекс внутриклеточных нарушений при шоке в разных органах и тканях замыкает порочный круг патогенеза шока и в значительной мере определяет его обратимость. Это обстоятельство привело многих авторов к созданию концепции «шоковой клетки» как суммарного выражения однотипных последовательных изменений в ней фазового характера, причем не только при различных видах шока (травматического, ожогового, геморрагического, септического), но и при любом чрезвычайном ухудшении условий существования клетки (The cell in shock, 1974; Шутей Ю. и др., 1981; Chaudry I. H., 1983; Heath D. F., 1985; Carroll R. G. et al., 1987 и др.). Поэтому термин «шоковая клетка» приложим сегодня не только к состоянию клеток при шоке различного генеза, но и к локальной ишемии мозга и миокарда, стенки кишки или других органов, находящихся в условиях нарушенного местного кровообращения и гипоксии в результате других чрезвычайных воздействий (жесткий психоэмоциональный стресс, гипертермия, обморожение и т. п.).

С позиций функциональной биохимии в реакциях клетки на повреждающее шокогенное воздействие целесообразно выделить следующие три фазы: 1) первичные реакции (гиперметаболизм); 2) обратимые изменения; 3) необратимые изменения. Типовой характер фазных изменений клетки при шокогенном воздействии позволяет рассмотреть основные метаболические сдвиги при шоке в рамках концепции «шоковой клетки», завершив это рассмотрение патобиохимическими изменениями на межорганным и системном уровнях.

Для «шоковой клетки» характерно прогрессирующее развитие энергетического дефицита с соответствующими морфологическими и функциональными изменениями. При этом первичные механизмы возникновения в клетке шокового состояния, видимо, могут быть различными.

10.2. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Биологические мембраны клетки, в которых сосредоточены основные биохимические и ферментативные системы, являются главными структурными элементами, обеспечивающими жизнедеятельность

к полифункциональным структурам, выполняющим наряду с механической, барьерной и матричной функциями ряд специфических функций, присущих конкретному типу мембран и конкретному органу.

Клетки тесно связаны друг с другом и с окружающей средой, поэтому нарушения микроциркуляции при шоке приводят, в первую очередь, к снижению доставки кислорода и субстратов к клетке. Уже в первой фазе перехода клетки в шоковое состояние однозначно отмечается уменьшение трансмембранного потенциала внешней, эндоплазматических, митохондриальных и микросомальных мембран. В значительной степени это обусловлено вхождением в клетку ионы и освобождением из внутриклеточных депо ионов Na^+ и Ca^{2+} при неэквивалентном выходе из клетки ионов K^+ и Mg^{2+} .

Необходимо отметить, что в начале развития шока нарушения структуры мембран и транспорта ионов могут маскироваться благодаря нарушениям микроциркуляции и задержке интерстицием ионов, включая протоны и воду (Мусил Я., 1985). Однако по мере развития процесса и уменьшения соотношения капиллярного и посткапиллярного гидростатического давления, обусловленного воздействием продуктов анаэробного метаболизма клеток на стенку сосудов, нарушения электролитного обмена прогрессируют. Причем вместе с ионами натрия в толщу мембран и клетку проникает вода, приводя к их все возрастающему набуханию. Ответная реакция мембранной $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -АТФ-азы не нормализует обмен электролитов, возможно, вследствие ограниченного количества АТФ, необходимого для работы фермента. Набухание мембран не только изменяет их структуру и проницаемость для ионов, но и ведет к снижению реактивности мембранных рецепторов для катехоламинов, инсулина, глюкагона, других пептидных гормонов и аутокоидов, кортикостероидов. «Шоковая клетка» начинает постепенно выходить из-под нейрогуморального контроля, хотя в начальных фазах активация аденилатциклазы катехоламинами еще и происходит, что сопровождается мобилизацией внутриклеточных и тканевых (жировая ткань, печеночная, коры почек, миокард) запасов гликогена и жиров. Активация гликогенолиза и липолиза в определенной степени восстанавливает снабжение клеток субстратами окисления при отсутствии выраженной ишемии органа или его отдельных участков. В дальнейшем этот путь обеспечения субстратами по разным причинам (падение реактивности рецепторов к катехоламинам и инсулину, истощение депо гликогена, дефицит энергии для глюконеогенеза и др.) становится малоэффективным. Нарушается связывание с транспортным белком-рецептором кортикостероидов и их проникновение в шоковую клетку.

Повышение ионной проницаемости мембран и их набухание имеют по крайней мере еще два важных следствия. В результате снижения эндотелия, гликокаликса (толстый слой сорбирован-

ных на поверхности клетки пептидов и их производных), цитоплазматической мембраны и эндоплазматического ретикулума, мембран митохондрий затрудняется диффузия (возможно активный транспорт) кислорода из крови через мембраны к цитохромоксидазе и возрастает его дефицит. Это выражается в уменьшении захвата кислорода и реализации его как конечного акцептора электронов в дыхательной цепи, в замедлении окислительного фосфорилирования и продукции АТФ. Второе следствие состоит в частичной потере клеточной мембраной барьерной функции полупроницаемости и выходом из клетки субстратов, цитоплазматических белков и других метаболитов. Выход из клетки крупных молекул обратно пропорционален их молекулярной массе и зависит также от прочности фиксации на внутриклеточных мембранах. Из ферментов сравнительно рано теряются (однако не до полного истощения) лактатдегидрогеназа, трансферазы, креатинфосфокиназа, а из митохондриальных компонентов, наиболее подвижный и с малой молекулярной массой, цитохром с.

Это обусловлено тем, что цитохром с — единственный компонент дыхательной цепи митохондрий, который синтезируется в цитозоле и лишь затем включается в специфические функциональные участки митохондрий (Рудин Д., Уилки Д., 1970). Связь цитохрома с с дыхательными комплексами довольно лабильна и в условиях дефицита кислорода, набухания митохондрий и повреждения наружной мембраны концентрация его при шоке и ишемии в таких жизненно важных органах, как печень и миокард, может снижаться.

Особое значение придают лабилизации мембран лизосом, в которых сосредоточены гидролитические ферменты с оптимумом работы в кислой среде. Протеолитические ферменты лизосом могут освобождаться во внеклеточную среду и кровь, вызывая частичный аутолиз белков плазмы с образованием фрагментов, отрицательно влияющих на функцию органов, как например, образование пептидного фактора, угнетающего сократимость миокарда (Лефер А. М., 1980; Lefer A. M., 1985). Освобождение ферментов лизосом в цитозоль клетки ведет к возрастающему аутолизу внутренних белковых структур, фрагментации хроматина ядра, миелина, дальнейшему постепенному разрушению мембран.

Значительный удельный вклад в нарушения структуры и функциональной активности клеточных мембран вносит активация свободнорадикального перекисного окисления в клетке (Novelli G. P., 1984; Corbucci G. G. et al., 1985). В жизни клетки свободнорадикальное окисление является необходимой стадией ряда синтезов и метаболических путей их функционирования. Однако при ряде чрезвычайных воздействий на клетку свободнорадикальное окисление служит одним из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран и макромолекул клетки. При травмах и шоке в результате реализации липотропного эффекта катехоламинов активируются фосфолипазы. В этих условиях свободные

радикалы и активные формы кислорода атакуют фосфолипиды, жирные кислоты, белки и нуклеиновые кислоты, нарушая проницаемость мембран, пространственную ориентацию и каталитическую активность ферментных ансамблей в белково-липидных мембранных комплексах. Атакуя мембранные белки, свободные радикалы и активные формы кислорода изменяют их конформацию и приводят к инактивации ферментов, что еще более усугубляет нарушения белково-липидных структур клеточных мембран. Наряду с этим, повреждение липидного бислоя митохондрий в результате гидролиза части фосфолипидов под влиянием собственной фосфолипазы может приводить, как показал В. П. Скулачев (1962), к потере способности выдерживать высокий электрический потенциал, который создается на работающей мембране митохондрий. Реоксигенация тканей после ишемического эпизода повышает количество свободного кислорода в клетках (так называемый кислородный парадокс), который преимущественно используется по оксигеназному пути, превращаясь в активные формы кислорода. В этом периоде повреждения структуры и функции клеток часто бывают более выраженными, чем при ишемии.

Вопрос о первичной или вторичной природе повреждения мембран клетки и органелл, видимо, не может решаться однозначно. Под влиянием микробных токсинов, неэстерифицированных жирных кислот с длинной углеродной цепью (детергентное воздействие), различных аутоакоидов, аутоиммунных антител и других, пока еще мало изученных факторов, возможно первичное повреждение цитоплазматических и других мембран. С другой стороны, при геморрагическом шоке установлена корреляция между повреждением мембран (падение трансмембранного потенциала, набухание, повышение проницаемости) и нарастающими расстройствами внутриклеточного обмена (снижение концентрации высокоэнергетических соединений, накопление лактата, снижение pH и др.).

10.3. ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ

Изменения структуры и функций митохондрий от незначительных и преходящих, удовлетворительно поддающихся коррекции в первые фазы шока, до значительных и практически необратимых в дальнейшем являются типовыми, но в разных органах и даже участках одного органа прямо зависят от степени гипоксии и ишемии (Казуева Т. В. и др., 1975; Meta L. et al., 1971; Baue A. E., 1974; Shimahara Y. et al., 1981; Carroll R. G., 1987 и др.).

Как известно, митохондрии потребляют до 90% поступившего в клетку кислорода и с высоким коэффициентом полезного действия продуцируют до 95 % реализуемой клеткой энергии. Так, при аэробном окислении одного моля глюкозы из 38 молей образованного АТФ 36 синтезируется в результате окислительного

фосфолирования (две молекулы — в ходе субстратного фосфорилирования в цикле Эмбдена—Мейергофа—Парнаса). Естественно, что при затруднении доставки кислорода к клетке и его диффузии к цитохромоксидазе продукция АТФ будет падать. В результате развивается энергетический дефицит, по-видимому, неодинаковый в разных секторах клетки вследствие компартментализации (внутриклеточного частичного разделения содержимого клетки на разные функциональные секторы). Соответственно подавляются энергоемкие протеинсинтезы и синтезы нуклеиновых кислот, затем другие энергонические процессы, в том числе работа мембранных насосов, образование циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) под влиянием нейрогуморальных регуляторов, поддержание структуры и т. п.

Снижение количества АТФ, а также внутриклеточного транспорта высокоэнергетической связи (система креатин-креатинфосфат-креатинфосфокиназа) наблюдается уже в ранние фазы шока. Уменьшается также количество гликогена. В фазах выраженного шока ослабляется и дыхательный контроль — способность митохондрий отвечать усиленным синтезом АТФ на добавку (накопление в клетке) АДФ. Все это свидетельствует об ухудшении производительности митохондрий в условиях шока и ишемии. Нарастает количество неорганического фосфата, который постепенно теряется митохондриями и клеткой. Митохондриями также теряется K^+ и необходимый в качестве кофактора связанный в комплексы Mg^{2+} . В мембраны, кристы и внутреннюю среду митохондрий входит Na^+ , развивается отек органелл.

В результате этих изменений раньше всего страдают те звенья цикла Кребса (окислительное декарбоксилирование пирувата и альфа-кетоглутарата), которые обеспечиваются сложным комплексом ферментов с легко теряемыми кофакторами и НАД⁺. При шоке и ишемии отмечается выраженное снижение отношения НАД⁺/НАДН в результате затруднения окисления внутримитохондриальной и цитоплазматической формы НАДН. Таким образом, общий конечный путь окисления углеводов (вход через пируват), жиров (транспорт через мембрану митохондрий с помощью карнитина и отщепление конечного ацетильного остатка с присоединением к коэнзиму А) и аминокислот (также с участием ферментного комплекса присоединение отщепленного ацетила к коэнзиму А или превращение в альфа-кетоглутарат) предполагает предварительную подготовку субстрата сложным мультиферментным комплексом (окислительное декарбоксилирование, дезаминирование). Именно весьма лабильные кофакторы этого комплекса могут теряться или разобщаться при шоке и ишемии вследствие нарушения проницаемости и набухания внешней мембраны митохондрий. Так, в цикле Кребса создается ряд функциональных блоков на уровне НАД-зависимых дегидрогеназ субстратного конца дыхательной цепи. Включение же сукцината (через ФАД) практически не страдает до самого конца (рис. 10.1).

Изолированные из тканей животных в состоянии тяжелого шока в «комфортных условиях» искусственной среды (достаточное обеспечение кислородом, поддержание рН, обеспечение субстратами и кофакторами и др.) в значительной мере или полностью восстанавливают функцию транспорта электронов, дыхательный контроль и фосфорилирование. Степень восстановления зависит от фазы шока и глубины повреждения ткани, из которой изолированы органеллы. Разобщение окислительного фосфорилирования *in vivo*, возможно, связано с набуханием ионного состава внутри митохондрий, активацией АТФ-фазы и повышением проницаемости мембраны.

Таким образом, в основных «энергетических станциях», — митохондриях, — при шоке и ишемии в целом наблюдаются типовые нарушения функций, которые в совокупности с другими причинами приводят к более или менее выраженному (в зависимости от органа и состояния локального кровообращения) энергетическому дефициту. Последний выступает как ведущая причина нарушений функции и структуры клеток и органа, а следовательно, системы в целом.

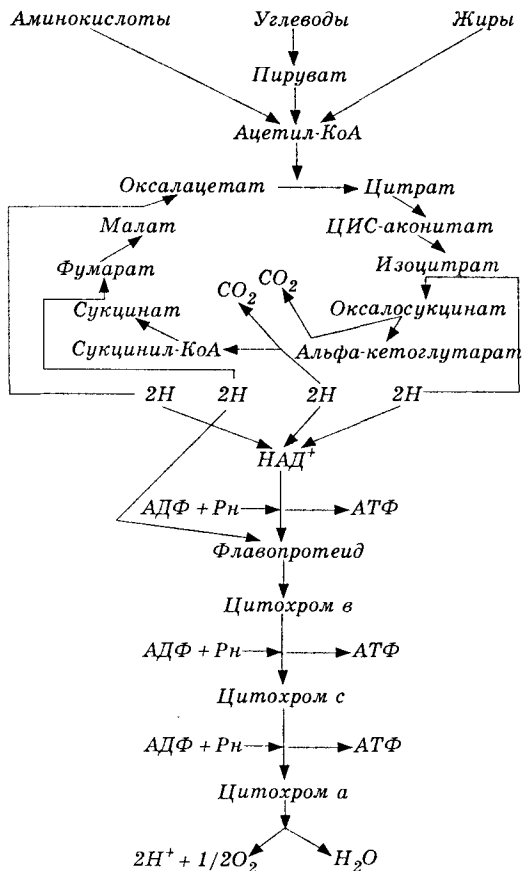


Рис. 10.1. Схема цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий

10.4. НАРУШЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ, ЖИРОВ И АМИНОКИСЛОТ В КЛЕТКЕ

Общая тенденция нарушений обмена углеводов, жиров и аминокислот при шоке в условиях наметившегося или уже сложившегося энергетического дефицита определяется резким торможением или прекращением анаболических реакций и нервногугу-

моральной активацией, а также активацией на основе внутриклеточных обратных связей процессов катаболизма с целью непрерывного обеспечения (иногда неадекватного) субстратами общего конечного пути окисления в цикле Кребса.

Промежуточный обмен энергодающих субстратов в клетках при шоке нацелен почти исключительно на использование углеводов, как внутренних запасов, так и (в основном) глюкозы глюконеогенных органов (печень, кора почек). При этом мобилизация фонда углеводов осуществляется путем активации фосфорилазы катехоламинами симпатических нервных окончаний и циркулирующими в крови. Однако на этапе развитого шока мембранные рецепторы снижают свою реактивность к катехоламинам, а образование вторичного внутриклеточного медиатора цАМФ, необходимого для перевода фосфорилазы в активное состояние, падает. Уменьшение же секреции инсулина, чувствительности к нему рецепторов мембран и дефицит АТФ для гексокиназной реакции (активированной при гипоксии) ухудшают возможности использования клетками внешней глюкозы. Наряду с этим, как уже отмечалось, страдает процесс окислительного декарбоксилирования пирувата и последующее включение его в форме ацетил-коэнзима А в цикл Кребса. Разумеется, все эти сдвиги развиваются одновременно и в разной степени. В начальных фазах шока глюкоза и внутриклеточный глюконеоген (его в большинстве органов мало) вполне доступны для потенциального энергообеспечения клетки. Основным же лимитирующим фактором выступает дефицит кислорода, необходимого для метаболизма пирувата в митохондриях. В этих условиях снимается торможение главного ключевого фермента гликолиза — фосфофруктокиназы (активирован на дефиците АТФ, цитрата, снижении pH) и цикл Эмбдена—Мейергофа—Парнаса, в котором реокисление НАДН происходит в митохондриях (этот процесс, как упоминалось, нарушен), а в реакции превращения пирувата в лактат, начинает функционировать как замкнутый с притоком глюкозы извне (рис. 10.2).

Результат описанных нарушений промежуточного обмена глюкозы в клетках хорошо известен: прогрессирующее накопление лактата, который при шоке и ишемии плохо отводится из клетки, закисление внутренней среды. При значительных накоплениях лактата по принципу обратной связи начинает тормозиться восстановление пирувата в лактат и реокисление НАДН в этой реакции. Анаэробное окисление углеводов замедляется, а вместе с ним и субстратное фосфорилирование АДФ с образованием хотя и небольших, но крайне необходимых клетке количеств АТФ (два эквивалента при окислении глюкозы и три — гликогена). Степень лактацидемии, частично отражающая состояние внутриклеточного энергетического обмена, и ацидоз нарастают по мере развития шока и пропорционально его тяжести. Отрицательная роль гиперлактацидемии и ацидоза хорошо известна (усиление тром-

бообразования в сосудах микроциркуляции, угнетение сократимости миокарда, внутриклеточный и интерстициальный отек мозга и пр.).

Использование в качестве энергодающих субстратов свободных жирных кислот и аминокислот энергетически менее выгодно. Они отчасти превращаются в глюконеогенных органах в глюкозу, частично же утилизируются в цикле Кребса в клетках разных органов. При набухании мембран митохондрий может

страдать механизм переноса жирных кислот через их стенку, который наряду со специальными ферментами обеспечивается низкомолекулярным переносчиком — карнитином, выполняющим челночную функцию переноса и хорошо растворим в воде. Применение экзогенного карнитина с целью восстановления утилизации неэстерифицированных жирных кислот в общем конечном пути окисления может восстановить транспорт жирных кислот и дает положительный терапевтический эффект, сохраняя более ценный в условиях гипоксии фонд глюкозы для наиболее уязвимых тканей.

Источником аминокислот для клетки являются внутриклеточный гидролиз и активный транспорт кислот в клетку. В настоящее время полагают, что процессы мембранного переноса аминокислот имеют активный характер, однако химическая природа и механизмы действия переносчиков аминокислот (транслоказ) пока во многом не ясны. В клетках после удаления аминогрупп в реакциях трансаминирования с альфа-кетоглутаратом углеродные скелеты аминокислот подвергаются окислительному расщеплению и превращаются в метаболиты, способные включаться в цикл Кребса. Существуют пять путей, по которым углеродные скелеты аминокислот могут поступать в цикл Кребса: 1) ацетил-CoA; 2) альфа-кетоглутарат; 3) сукцинат; 4) фумарат; 5) оксалоацетат

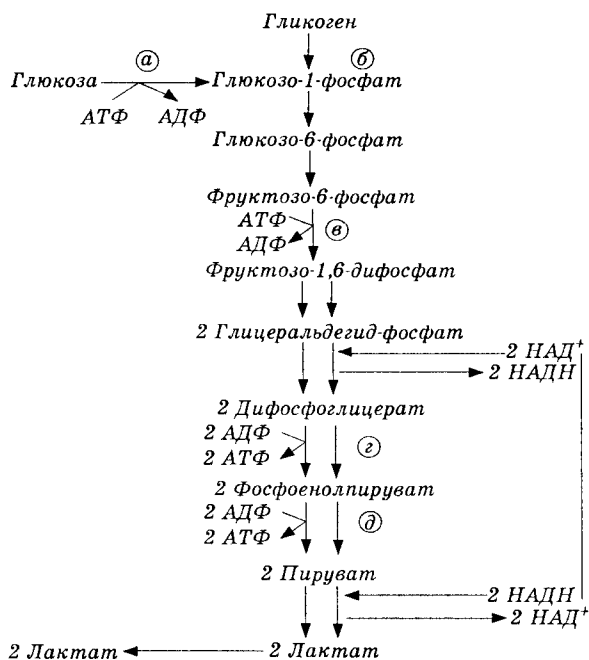


Рис. 10.2. Цепь реакций анаэробного гликолиза (глико-
генолиза)

(Ленинджер А., 1985). О возникновении частичных блоков окислительного декарбоксилирования ряда этих субстратов говорилось выше. Утилизация аминокислот глюконеогенными органами с параллельным образованием мочевины представляется более выгодной, однако синтез мочевины — довольно энергоемкий процесс. Синтез одной молекулы мочевины требует расхода фосфатных групп четырех молекул АТФ.

Одним из последствий процесса дезаминирования аминокислот в тканях является образование токсичного аммиака, обезвреживание которого в тканях (печень, почки, мозг) может оказаться затруднительным. При шоке, хотя и нарастает концентрация аммиака в крови, интоксикация аммиаком обычно не наблюдается, за исключением случаев с тяжелыми повреждениями печени и осложненными желудочно-кишечными кровотечениями (Вейль М., Шубин Г., 1971).

10.5. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА НА МЕЖОРГАННОМ И СИСТЕМНОМ УРОВНЯХ

Межорганные метаболические отношения прежде всего связаны со снабженческой функцией универсального депо гликогена в печени (как известно, запасы гликогена в мышцах могут использоваться лишь ими самими), глюконеогенных органов (печень, кора почек) и жировой ткани. Фонд глюкозы в клетках, крови и интерстициальной жидкости весьма невелик и расходуется быстро, как и гликоген органов. Мобилизация запасов глюкозы и гликогена осуществляется сильно активированной при шоке симпато-адреналовой системой, а жиров — ею же и АКТГ. Однако поддержание достаточного и стабильного уровня глюкозы в крови (этот уровень высок в начальных фазах шока, затем снижается) невозможно без эффективного и непрерывного глюконеогенеза. Следовательно, одна из важных межорганных связей при шоке — связь между органами — потребителями глюкозы, жировой тканью и глюконеогенными органами. Задача последних — переработка в сахар выделяемого гипоксичными клетками лактата (цикл Кори) или аланина (глюкозо-аланиновый цикл), глицерина, образующегося в жировой ткани в процессе липолиза и неиспользуемых в анаболических реакциях аминокислот. Потенциальные возможности коры почек достаточно велики и могут составлять до 30 % и более продукции глюкозы.

Глюконеогенез — энергоемкий процесс, но он требует меньших затрат АТФ, чем другие биосинтезы в органах, благодаря чему за счет ограничения этих биосинтезов в экстремальных условиях печень и почки переключают использование дефицитных высокоэнергетических фосфорных соединений на нейтрализацию шлаков обмена, причем с большой выгодой для клеток — стабильным снабжением их столь необходимой глюкозой. Долевой

вклад глюконеогенных органов в синтез глюкозы при шоке может быть различным и в большей мере зависит от снабжения их кислородом. Как известно, редуция кровообращения при шоке захватывает кору почек в большей степени, чем печень. Поэтому печень при шоке можно рассматривать как главный орган детоксикации шлаков и синтеза глюкозы. Несмотря на сниженный кровоток в печени, она эту роль выполняет достаточно долго и, судя по высокому уровню глюкозы в крови, организм потенциально не испытывает дефицита глюкозы вплоть до поздних стадий шока.

Однако высокий уровень глюкозы в начальной и последующих стадиях шока говорит о другом: клетки тканей с редуцированной микроциркуляцией не получают глюкозу в нужном количестве и находятся в состоянии субстратного голодания, которое не перекрывается местными возможностями и способствует развитию энергетического дефицита. Об этом, в частности, свидетельствует низкая артерио-венозная разница концентрации глюкозы в притекающей и оттекающей от органа крови. Второй причиной, затрудняющей утилизацию глюкозы тканями, является сниженная секреция инсулина и снижение реактивности к нему клеточных рецепторов. Лишь инсулиннезависимые ткани (мозг, печень) при удовлетворительном кровотоке получают глюкозу в нужном количестве или даже в избытке.

Мобилизация энергетического жирового запаса при стрессорных ситуациях и при шоке осуществляется весьма энергично с участием центральных нейрогормональных механизмов регуляции. Липолиз в жировых клетках (адипоцитах) интенсивно включается через вторичный внутриклеточный медиатор — цАМФ, а мембранные рецепторы адипоцитов приспособлены реагировать именно на гормоны стресса (адреналин, норадреналин, АКТГ). В результате активации липазы жиры расщепляются на глицерин, который может использоваться в глюконеогенезе, и неэстерифицированные жирные кислоты с разной длиной цепи. Их утилизация клетками различных тканей более затруднительна, чем глюкозы, и ограничивается наличием водорастворимого переносчика во внешней мембране митохондрий и комплексом ферментов, включая коэнзим А. При набухании мембран и потере (пространственном разобщении) ферментов и кофакторов образование универсального конечного продукта — ацетил-коэнзима А — может стать затруднительным. Неэстерифицированные жирные кислоты с длинной углеродной цепью (C_{20} и более) оказывают детергентное повреждающее воздействие на цитоплазматические и митохондриальные мембраны, повышают их проницаемость, нарушают упорядоченность и функции ферментных ансамблей и рецепторов клеточной поверхности, способствуют разобщению окислительного фосфорилирования. Например, тяжесть кардиогенного шока, прогнозирование его различных осложнений довольно тесно коррелирует с уровнем неэстерифицированных жир-

их кислот в крови. Терапевтическая задача при шоке состоит, в частности, в блокировке чрезмерного липолиза в адипоцитах и улучшении процесса утилизации незэстерифицированных жирных кислот в митохондриях путем введения экзогенного карнитина.

Раннее вовлечение в реакцию на травму, стресс, повреждение анней лейкоцитов и лимфоцитов, всей системы РЭС и эндотелия сосудов приводит к активации еще одного компонента липидного обмена — каскада арахидоновой кислоты. Активация осуществляется высвобождающимися фосфолипазами из компонентов нормальных клеточных мембран. В результате действия промежуточных ферментов образуется довольно многочисленный и разнообразный по биологическому действию спектр эйкозаноидов, включающий простагландины, тромбоксаны и простаглицлин. Патогенетическая роль эйкозаноидов при шоке и ишемии рассмотрена в других главах.

Изменения белкового обмена при шоке, в целом, носят катаболический характер и достаточно монотонны в различных тканях. Это связано не только с торможением секреции анаболических гормонов, то есть с центральной регуляцией процессов. В попытке сохранить минимальный энергетический статус, необходимый для сохранения структуры, функции и выживания, клетки в первую очередь вынуждены жертвовать энергоемкими синтезами белков, а по мере надобности использовать аминокислоты в качестве энергетических субстратов. Центральной посылкой для этого является торможение секреции инсулина, соматотропного гормона, половых гормонов, что, собственно, и определяет катаболический характер белковых превращений. Нейрогуморальных регуляторов, действие которых специально диктовало бы катаболизм белков в тканях, видимо, не существует. Приостановка или резкое замедление синтеза РНК и белков находит выражение и в депрессии иммунитета. За счет освобождения лизосомальных и других протеолитических ферментов распад белков на фрагменты разной длины и аминокислоты происходит как в клетках, так и в плазме. В результате могут образовываться не только нейтральные продукты белкового распада, но и полипептиды, обладающие высокой и разной биологической активностью. Их неблагоприятному воздействию на миокард, стенки сосудов и другие органы в последнее время придается существенное значение в патогенезе шока. Ингибиторы протеолитических ферментов при шоке (контрикал и др.) оказывают положительное, хотя и не решающее влияние на его течение. По мере выведения из шока и с началом восстановительного периода реакции организма направлены на освобождение от продуктов деградации белков (некоторые из них могут иметь значение антигенных факторов), а фонд аминокислот вместо использования для глюконеогенеза поворачивается в сторону реституционных протеинсинтезов. Этому способствует и восстановление центральной регуляции анаболических процессов.

10.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопутствующие травме психо-эмоциональный стресс, степень которого прогнозировать и оценить невозможно, афферентация из области повреждения, а также с сосудов и изменивших свою функцию органов приводят в начальной фазе шока к хорошо известным эволюционно выработанным, в общей форме необходимым, но количественно неадекватным физиологическим и биохимическим реакциям. Суть биохимических реакций состоит в переводе обмена на катаболический путь с целью максимально доступного энергетического обеспечения стимулированных энергетических процессов. Это достигается, в частности, активацией симпато-адреналовой и гипоталамико-адреналовой систем, в результате чего резко стимулируется гликолиз и липолиз, реакции глюконеогенеза и увеличивается потенциальная доступность для клеток основных энергетических субстратов, активируется и использование этих субстратов в клетках. Однако эти энергетические возможности реализуются в разных органах и разных участках одного и того же органа неодинаково.

Вследствие гипоксии тканей неодинаковой и сложной природы и ишемии с сопутствующими нарушениями поставки кислорода и субстратов клеткам и отвод конечных и промежуточных продуктов обмена, падения реактивности мембранных рецепторов к катехоламинам, инсулину и другим гуморальным эффекторам клетки ставятся в условия, когда позитивные возможности центральной регуляции или не могут использоваться или становятся нежелательными (центрогенное повышение кислородного запроса, перегрузка ионами кальция и т. п.). В условиях гипоксии и ишемии ведущими механизмами, направляющими обмен веществ в клетках, становятся собственные механизмы ауторегуляции по принципу обратной связи. Эти же основные для клеток патогенетические факторы вызывают цепь местных изменений (падение трансмембранного потенциала, разобщение мультиферментных реакций обмена, активация анаэробного гликолиза, накопление лактата, снижение pH и т. п.), которые приводят к развитию энергетического дефицита и отчасти являются его следствием. Пропорционально этим изменениям страдает «общественная» (организменная) функция клетки, а сама она переходит в состояние, обозначаемое термином «шоковая клетка». Обратимое в начале шоковое состояние вследствие прогрессирования нарушений и аутолитических процессов постепенно переходит в необратимое и ведет к гибели клетки.

Клетки разных органов в условиях шока находятся в неодинаковых условиях, причем это связано не только с разной степенью нарушений системного и локального кровообращения, но и с разной функциональной нагрузкой на орган (его значимости) при шоке, наконец, с довольно резко отличающейся природной чувствительностью к гипоксии. Например, достаточно большая мас-

са поперечно-полосатых мышц фактически лишена функциональной нагрузки при шоке, в то же время устойчивость волокон к анаэробнозису относительно велика. Имеется значительный фонд собственного гликогена, которым мышца не может «делиться» с другими органами. Соотношение изоферментов лактатдегидрогеназы таково, что в мышцах хорошо поддерживается анаэробный гликолиз, одновременно в них сохраняется высокая «пропускная способность» митохондрий, а уменьшение кровоснабжения их при шоке примерно такое же как и стенки кишечника (нарушается барьерная функция в отношении токсинов микрофлоры), тканей печени и особенно почек (страдают глюконеогенез, антитоксическая и выделительная функции), ряда других органов и тканей. Естественно, что именно в таких органах появляются «шоковые клетки». Мозг и миокард, при отсутствии в них нарушений кровотока на почве склероза и тромбоза сосудов, находятся при шоке в относительно благоприятных условиях, даже при возросшей функциональной нагрузке. Нарушения кровоснабжения этих органов больше связаны с глубоким расстройством системной гемодинамики и снижением концентрации гемоглобина в крови. Однако мозг и особенно сердце в условиях возросшей функциональной нагрузки могут существенно увеличивать свой кислородный запрос, что может вступить в конфликт с возможностью обеспечения тканей кислородом. К тому же, воздействие ряда аутокоидов (гистамин, серотонин, аденозин, тромбоксаны и др.) и токсических продуктов (пептидные факторы, угнетающие сократимость миокарда, детергентное действие неэстерифицированных жирных кислот на мембраны, эндо- и экзотоксины микроорганизмов и пр.) ведет к местным расстройствам кровотока, повреждению мембран клеток и ее органелл, вхождению в клетки избытка кальция и натрия, изменению потенциала мембран, отеку (набуханию) мембран и клеток, другим расстройствам, в том числе заметному снижению энергетического потенциала органов. Развитие энергетического дефицита в мозге и миокарде происходит быстро и выступает на первый план при наличии сопутствующей (или определяющей при ишемии миокарда и кардиогенном шоке) патологии кровеносных сосудов этих органов.

Таким образом, энергетический дефицит разной степени выраженности является основным метаболическим проявлением шока. Если он значителен и не покрывается продукцией АТФ в ходе окислительного фосфорилирования и анаэробного гликолиза, клетка может переходить в шоковое состояние с развитием необратимости (в этом принимают участие и другие факторы). При этом орган теряет часть клеток в зонах с наиболее редуцированным кровообращением. В постшоковом периоде обратимые изменения в биохимизме и структуре клеток исчезают с разной скоростью, причем сопряженность в работе мультиферментных комплексов, ликвидация энергетического дефицита, лактатного

и алактатного кислородного долга может растягиваться на несколько суток. Практически лишь после этого начинают работать регулируемые центрально (соматотропный гормон, половые гормоны и другие нейрогуморальные активаторы) и внутриклеточно-репарационные анаболические реакции. Сравнительно медленно восстанавливается структурно-функциональная целостность клеток и их способность полноценно участвовать в органных и системных функциях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Вейль М., Шубин Г. Диагностика и лечение шока. — М.: Медицина, 1971. — 328 с.
- Казуева Т. В., Коврижных Э. С., Кузьмина Р. И., Заветная Г. Л. Окислительное фосфорилирование в гомогенатах и митохондриях печени при травматическом шоке // Травматический шок. — Л.: НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. — 1971. — С. 46–53.
- Ленинджер А. Основы биохимии: В 3-х т. — Т2 / Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 368 с.
- Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов / Пер. с чешск. — М.: Медицина, 1985. — 432 с.
- Рудин Д., Уилки Д. Биогенез митохондрий / Пер. с англ. — М.: Мир, 1970. — 156 с.
- Скучачев В. П. Соотношение окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи. — М.: Наука, 1962. — 156 с.
- Baue A. E. Mitochondrial function in shock // In: The cell in shock. — A scope publication. Upjohn. — 1974. — P. 11–15.
- Carroll R. G., Iams C. G., Pryor Jr. W. H., Allison Jr. E. J. Prevention of «irreversible» Hemorrhagic shock by the preservation of cellular integrity // Med. Hypotheses. — 1987. — Vol. 24. — N 1. — P. 69–75.
- Chaudry I. H. Cellular mechanisms in Shock and ischemia and their correction // Amer. J. Physiol. — 1983. — Vol. 245. — N 2. — R117–R134.
- Corbucci G. G., Gasparetto A., Candiani A. et al. Shock-induced damage to mitochondrial function and some cellular antioxydant mechanisms in humans // Circ. Shock. — 1985. — Vol. 15. — N 1. — P. 15–26.
- Heath D. F. Subcellular aspects of the response to trauma // British Medical Bulletin. — 1985. — Vol. 41. — N 3. — P. 240–245.
- (Lefer A. M.) Лефер А. М. Механизми, които потискат образуването и проявяването на миокардодепресивния фактор при шоккови състояния // Хирургия (София). — 1980. — Т. 33. — № 5. — С. 377–385.
- Lefer A. M. Eicosanoids as mediators of ischemia and shock // Fed. Proc. — 1985. — Vol. 44. — N 2. — P. 275–280.
- Meta L., Bacalzo L. V., Miller L. D. Defective oxydative metabolism of rat liver mitochondria in hemorrhagic and endotoxin shock // Amer. J. Physiol. — 1971. — Vol. 220. — N 2. — P. 571–577.
- Novelli G. P. I radicali liberi dello ossigeno nella patogenesi degli stati di shock // Acta anesth. Ital. — 1984. — Vol. 35. — N 1. — P. 29–57.
- Shimahara Y., Ozawa K., Ida T. et al. Four stage mitochondrion deterioration in hemorrhagic shock // Res. Exp. Med. — 1981. — Vol. 179. — N 1. — P. 23–33.
- Suteu I., Bandila T., Cafrita A. et al. Socul. — Bucuresti: Editura militara, 1973. — 446 p.
- The cell in shock. The symposium on «The Cell in Shock», april 25–27 1974. — Upjohn Company. — 82 p.

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН

11.1. ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ

Вода является основной составляющей организма и его внутренней средой, в которой непрерывно происходят жизненно необходимые сложные физические и химические процессы. Формально живой организм представляет собой водный раствор, заключенный в оболочку (Шмидт-Ниельсен К., 1982), а человек — 50 л воды, поставленных на ноги (Поликар А., Бесси М., 1970).

Количество воды в организме превышает содержание всех иных химических элементов и составляет у новорожденного 75–80 % массы тела. По мере взросления организма относительное содержание воды в нем уменьшается за счет внеклеточной жидкости и достигает у молодых мужчин и женщин в среднем 61 и 51 %, а у пожилых, соответственно 52 и 46 % (Edelman J. S. et al., 1952). Меньшее содержание воды в организме женщин связано с относительно большим количеством у них жировой ткани, наиболее бедной водой. Самый большой объем жидкости в организме содержится в скелетных мышцах и коже (табл. 11.1). Количество воды в «обезжиренном» теле составляет 73,2 % его массы.

Т а б л и ц а 11.1
Масса различных тканей и органов и количество воды в них*

Ткани и органы	Масса, % массы тела	Количество воды, % от массы ткани
Кожа	18	72
Скелетные мышцы	41,7	75,6
Скелет	15,9	22
Мозг	2	74,8
Печень	2,3	68,3
Сердце	0,5	79,2
Легкие	0,7	79
Почки	0,4	82,7
Селезенка	0,2	75,8
Кровь	8	83
Кишечник	1	74,5
Жировая ткань	10	10

* Фактические данные получены J. S. Edelman et al. (1952).

11.2. ВОДНЫЕ ПРОСТРАНСТВА И МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ СОСТАВА

Вода в организме содержится в двух основных пространствах: внутри- и внеклеточном, объемы которых соотносятся примерно как 1,4:1. Внеклеточное пространство состоит из внутрисосудистого и интерстициального (межклеточного) пространств, а также включает в себя жидкость спинномозгового канала, лимфатических сосудов, желудочно-кишечного тракта и полостей тела. Объемы внутрисосудистого и интерстициального пространств приблизительно соотносятся как 1:4. Если у взрослого человека количество воды составляет 60 % массы тела, то из них на внутриклеточную, межклеточную и внутрисосудистую жидкость приходится соответственно 35; 20 и 5 %.

Внутрисосудистая жидкость (плазма крови) содержит неорганические соли, органические кристаллоиды и протеины. Осмолярность плазмы крови составляет 285–295 ммоль/л, наполовину определяется ионами Na^+ и на 1/3 ионами Cl^- . Концентрация глюкозы в плазме крови достигает 4–6 ммоль/л, а мочевины — 5 ммоль/л. Белки составляют лишь 1/50 осмолярности плазмы крови из-за своей большой молекулярной массы, но именно они определяют эффективное осмотическое (онкотическое) давление, изменения которого влияют на перемещение жидкости через стенку микрососудов. Альбумины имеют наименьшую среди белков молекулярную массу (66 000–69 000) и создают около 80 % онкотического давления плазмы крови.

Ионный состав интерстициальной жидкости примерно такой же, как и плазмы крови, но характеризуется меньшей концентрацией белка (более подробно состав интерстициального водного пространства описан в гл. 8).

Составы внутри- и внеклеточной жидкости существенно отличаются друг от друга. В клетках содержится в 30 раз больше K^+ и в 18 раз меньше Na^+ , чем в плазме крови. Во внутриклеточной жидкости практически отсутствует Cl^- , но в 50 раз больше содержится PO_4^- , в 10 раз — SO_4^- , в 4 — белков, чем в плазме крови (Кравчинский Б. Д., 1963). Большие различия в концентрации электролитов во вне- и внутриклеточном пространствах обусловлены высокой избирательной проницаемостью клеточной мембраны.

Объемы водных пространств организма наиболее точно могут быть измерены с помощью метода разведения индикаторов (Берхин Е. Б., Иванов Ю. И., 1972; Pitts R. F., 1974). После введения в кровотоки известного количества индикатора (Q) и равномерного его разведения в подлежащем определению объеме жидкости вычисляют концентрацию индикатора в плазме крови (C). Объем водного пространства (V) рассчитывается по следующей формуле:

$$V = \frac{Q}{C}.$$

Общий объем воды в организме измеряется с помощью индикаторов (антипирин, окись дейтерия или тяжелая вода, а также вода, меченая тритием или ^{18}O), которые проходят через мембраны клеток и в течение нескольких часов после инъекции равномерно распределяются во вне- и внутриклеточной жидкости.

Объем внеклеточной жидкости (ОВЖ) измеряется с использованием индикаторов, равномерно и относительно быстро (в течение часа) распределяющихся в крови и интерстициальной жидкости, но не проходящих через клеточную мембрану. При этом они не должны быстро выводиться из организма и обладать значимым осмотическим давлением. Таким требованиям удовлетворяют тиоцианат и тиосульфат натрия, радиоактивный сульфат натрия, инулин и другие вещества. При использовании различных индикаторов получаются неодинаковые величины ОВЖ, что обусловлено свойствами индикаторов, определяющими зону их распространения по внеклеточному пространству. Так, ОВЖ, измеренный с применением инулина, составляет 16–20 %, а тиоцианата натрия 20–24 % массы тела, что связано с тем, что тиоцианат натрия, в отличие от инулина, распределяется не только в мобильной жидкости, но частично и в структурированной интерстициальным гелем и коллагеновыми волокнами. Доля интерстициальной жидкости в ОВЖ составляет в среднем около 16 %, а внутрисосудистой жидкости — 4,5–5 %.

Для определения объема циркулирующей плазмы (ОЦП) используются краска Т-1824 (синька Эванса) и меченые изотопами белки плазмы крови. Объем интерстициальной жидкости (ОИЖ) определяется по разнице между ОВЖ и ОЦП.

Объем внутриклеточной жидкости невозможно непосредственно измерить методом разведения индикаторов из-за отсутствия такого вещества, которое распространялось бы только внутри клеток. В связи с этим объем внутриклеточной жидкости вычисляют, вычитая ОВЖ из общего количества жидкости в организме. На долю внутриклеточной жидкости приходится около 35–40 % массы тела.

11.3. ПОТРЕБНОСТЬ В ВОДЕ И ЭЛЕКТРОЛИТАХ

Поступление воды в организм и выведение ее из организма в физиологических условиях уравновешены. Ежесуточный кругооборот воды у взрослого человека составляет в среднем 3–4 % массы тела, а у новорожденного около 10 %. Обычно взрослый человек потребляет около 2,5 л жидкости в сутки при питье и в составе пищи. Еще 300–350 мл воды образуется в организме при распаде органических веществ.

При окислительном распаде 1 г углеводов или жиров, белков образуется соответственно 0,6; 1,09 и 0,44 мл воды. Около 1,5 л воды выводится с мочой, 200 мл — с калом и около 1 л удаляется с поверхности кожи и через легкие.

Среднесуточная потребность организма в Na^+ составляет 50 ммоль, а K^+ — 30 ммоль на 1 м^2 поверхности тела. Взрослому человеку с поверхностью тела $1,7\text{ м}^2$ ежедневно требуется около 80 ммоль Na^+ и 50 ммоль K^+ (Arturson G., Thoren L., 1983).

11.4. БИОФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА И МЕХАНИЗМЫ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ И ПРИ ШОКЕ

Обязательным условием независимого существования организма является постоянство его внутренней среды (Bernard C., 1974). Строго контролируемый состав каждого из водных пространств организма в физиологических условиях обеспечивается постоянным обменом жидкости и растворенных в ней веществ (в том числе однонаправленным транспортом веществ) через биологические мембраны, разделяющие водные пространства. Поддержание такого динамического равновесия требует затрат энергии. Прекращение ее выработки приводит к немедленному нарушению равновесия, выравниванию концентрации веществ по обе стороны биологической мембраны и угнетению функций организма.

Обмен воды и растворенных в ней веществ через биологические мембраны происходит под воздействием различных движущих сил и может быть подразделен на активный и пассивный. Пассивный массоперенос веществ происходит в соответствии с разницей осмотического или гидростатического давлений (см. гл. 8). Активный массоперенос может осуществляться вопреки разнице концентрации вещества по обе стороны клеточной мембраны и поэтому требует расхода энергии, которая образуется в результате расщепления макроэргических фосфорных соединений.

Динамическое равновесие между фильтрацией и абсорбцией жидкости по обе стороны стенки микрососудов в условиях значительно большей величины онкотического давления внутрисосудистой жидкости, по сравнению с интерстициальной, достигается за счет большего гидростатического давления плазмы крови. Большая концентрация протеинов и, следовательно, потенциально большее эффективное осмотическое давление в клетках, по сравнению с интерстициальным водным пространством, могло бы вызвать перемещение в них жидкости, если бы не активное выкачивание из клеток иона натрия. Это происходит благодаря так называемому $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насосу, функционирование которого связано с активностью мембранного фермента ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФ-азой),

зависящей, в свою очередь, от наличия АТФ, Mg^{++} , концентрации Na^+ в клетке и K^+ во внеклеточной жидкости.

Основные нарушения водно-электролитного обмена при шоке следующие: 1) потеря жидкости и электролитов; 2) нарушения обмена натрия и калия; 3) изменения объема и электролитного состава водных пространств; 4) нарушения функции почек. Характер и выраженность изменений водно-электролитного обмена обусловлены многими факторами и в том числе видом и тяжестью шока, объемом и скоростью потери крови и/или жидкости, тяжестью нарушения функций почек.

В ответ на уменьшение содержания воды в организме и увеличении осмолярности его внутренней среды происходит усиленная выработка антидиуретического гормона (АДГ) нейрогипофизом и возникает чувство жажды. Эти гомеостатические механизмы запускаются в ответ на раздражение осморецепторов гипоталамуса, реагирующих на увеличение содержания Na^+ в окружающей их среде.

Регуляторные структуры гипоталамуса реагируют таким же образом и на афферентные сигналы от рецепторов системы низкого давления при уменьшении ОЦК и в ответ на болевые раздражения. После травмы и кровопотери концентрация АДГ в плазме крови возрастает в 12–100 раз и остается увеличенной в течение нескольких дней. В результате снижения АД и возбуждения барорецепторов, а также при увеличении выработки адреналина и норадреналина, активируется ренин-ангиотензиновая система, стимулирующая выработку альдостерона корой надпочечников, концентрация которого в плазме крови возрастает примерно в два раза. Под влиянием альдостерона увеличивается канальцевая реабсорбция Na^+ и происходит задержка $NaCl$ в организме.

Эти компенсаторные механизмы способствуют сохранению жидкости в организме и постепенному восстановлению водно-электролитного баланса. Однако они не могут привести к эффективно-му восстановлению ОЦП при шоке, поскольку задержанные в организме натрий и вода (распределяющиеся в физиологических условиях по всему внеклеточному пространству) не удерживаются в кровеносном русле из-за связывания их интерстициальным гелем и коллагеном (см. главу 8). Более того, длительно некомпенсируемая гиповолемия потенциально является одним из условий формирования отеков (Гинецинский А. Г., 1964; Робсон А., 1987). Увеличенные концентрации АДГ и альдостерона в крови в условиях некомпенсируемой гиповолемии, сниженного онкотического давления плазмы крови и возрастающей гидрофильности интерстициального геля провоцируют усугубление гиповолемии.

АДГ способствует увеличению проницаемости тканей, в частности, стенки микрососудов, что влечет за собой депонирование альбумина, а следовательно, и жидкости в интерстиции кожи и, главным образом, скелетных мышц (Werber I., Horowitz M., 1988), поскольку податливость интерстиция последних существенно боль-

ше, чем в других тканях (Eliassen E. et al., 1974). Повышение концентрации АДГ в головном мозге приводит к задержке в нем воды, которая еще более возрастает при увеличении содержания в мозге альдостерона (Громов Л. А., Середа П. И., 1990). Экстравазация жидкости и уменьшение ОЦП являются, по-видимому, одними из основных причин значительного снижения сердечного выброса при повышении концентрации АДГ в плазме крови (Cowley A. W., Quillen E. W., Skelton M. M., 1983; Liard J. F., 1984; Reid I. A., 1988).

Под действием альдостерона возрастает иондепонирующая функция интерстиция (Штеренталь И. Ш., 1971), что, наряду с реабсорбцией натрия почками, приводит к депонированию его и воды в тканях. Ярким проявлением такого эффекта альдостерона являются обширные отеки у больных с первичным альдостеронизмом, причиной образования которых является неадекватная потребностям организма задержка натрия и воды с накоплением их в интерстициальном пространстве (Робсон А., 1987).

В результате ограничения кровоснабжения и падения уровня системного АД ниже «критического уровня» (60 мм рт. ст.) прекращается клубочковая фильтрация в почках и образование мочи. Это может быть следствием не только гиповолемии и снижения СВ, но и централизации кровообращения, сопровождающейся ограничением кровоснабжения большинства органов и тканей, в том числе и почек. Последнее обстоятельство делает возможным нарушение функции почек и при относительно высоком уровне АД. Длительное сохранение минимального кровоснабжения почек, несмотря на восстановление системной гемодинамики, чревато развитием острой почечной недостаточности («шоковой почки»), характеризующейся уменьшением клиренса креатинина ниже 5 мл/мин и увеличением содержания в крови мочевых шлаков.

У новорожденных (обладающих способностью быстрой ликвидации гиповолемии за счет интравазации внесосудистой жидкости) и особенно у недоношенных детей в первые дни после рождения повышена активность процессов выведения натрия из организма, по сравнению со взрослыми (Павлюк В. П., Набухотный Т. К., 1990). При этом их почки остаются малочувствительными даже к 10–12 кратному возрастанию концентрации альдостерона в крови, вызванному действием стрессорных факторов (гипоксии, артериальной гипотензии и др.). Чувствительность почек к натрийуретическому пептиду постепенно снижается у плодов млекопитающих по мере их созревания (Castro R., Ervin M. G., Leake R. D., 1991).

После массивной кровопотери у новорожденных млекопитающих, быстро восстанавливающих ОЦП за счет внесосудистой жидкости, концентрация альдостерона существенно уменьшается, а концентрация АДГ после первоначального 3-кратного увеличения снижается вдвое по сравнению с исходным уровнем к 12 ч

после потери крови. Снижение концентрации обоих гормонов в плазме крови сопровождается первоначально перемещением главным образом интерстициальной, а затем и внутриклеточной жидкости скелетных мышц и кожи в кровеносное русло. Наряду с ликвидацией гиповолемии происходит восстановление диуреза, превосходящее по своей интенсивности восстановление системной гемодинамики. Таким образом, спонтанное восполнение ОЦП после кровопотери является частью (или происходит в результате) более общего процесса: перемещения жидкости из клеток в интерстициальное пространство, кровеносное русло и почки, т. е. процесса выведения жидкости из организма (Джурко Б. И., Крылов М. К., 2002).

При шоке у взрослых млекопитающих активация нейроэндокринной системы и определяемые ею приспособительные реакции направлены в первую очередь на перераспределение имеющегося объема крови к жизненно важным органам и сохранение жидкости в организме, а не на быстрое восстановление ОЦП. Сохранение воды в организме достигается ограничением выведения ее и натрия почками и последующим их перемещением в направлении: почки — кровеносное русло — интерстиций и поэтому никак не может привести к быстрой ликвидации гиповолемии.

Удержание жидкости в кровеносном русле может произойти при соблюдении ряда условий и, в частности, при нормализации онкотического давления плазмы крови в результате повышенной выработки альбумина. В первые дни после рождения у млекопитающих полностью восстанавливается количество белка плазмы крови в течение 12 ч после массивной кровопотери (Джурко Б. И., Крылов М. К., 2002). При обратимом шоке у взрослых млекопитающих этот процесс завершается в течение двух-трех суток.

Дефицит энергии при тяжелом шоке приводит к нарушению функции натрий-калиевого насоса, в результате чего в клетки проникают натрий и вода, а из клеток во внеклеточное пространство поступает калий. Вследствие отека клеток и внутриклеточного ацидоза повреждаются мембраны лизосом, высвобождаются лизосомальные ферменты, разрушающие структуру клетки. Попадая в кровоток, лизосомальные ферменты вызывают необратимые изменения тканей организма. Чужеродные белки, бактериальные токсины, лизосомальные ферменты и другие агенты повреждают стенку микрососудов и увеличивают ее проницаемость для белка и жидкости, а следовательно и их экстравазацию.

Восполнение потерянного объема крови крове- и плазмозаместителями не приводит к восстановлению ОЦК из-за экстравазации внутрисосудистой жидкости и последующего структурирования ее интерстициальным гелем и коллагеновыми волокнами. В связи с этим при определении ОВЖ с помощью индикаторов,

распределяющихся только в свободно перемещающейся жидкости, получаются результаты, свидетельствующие о сохраняющемся дефиците ОВЖ, а в действительности — о дефиците именно свободной жидкости во внеклеточном пространстве. Использование индикаторов, распространяющихся по всему внеклеточному пространству, в том числе и в структурированной жидкости, позволяет обнаружить при обратимом шоке примерное соответствие дефицита ОВЖ величине кровопотери. При необратимом шоке, характеризующимся нарушением функции натрий-калиевого насоса и существенным повреждением структуры интерстиция (катаболизм гликозамингликанов), происходит деструктуризация интерстициальной жидкости и перемещение ее и натрия в клетки. В наибольшей степени этот процесс выражен в скелетных мышцах (Chaudry I., Baue A., 1983).

11.5. ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ

Коррекция водно-электролитного обмена у пострадавших с легким шоком не представляет особых затруднений при условии своевременности проведения инфузионно-трансфузионной терапии. Ее задачей является в первую очередь восстановление именно обмена жидкости и электролитов между водными пространствами и лишь во вторую очередь — нормализация их объема и электролитного состава. Восстановление водно-электролитного обмена может произойти на основе коррекции кровотока и массопереноса в системе микроциркуляции. В связи с этим в состав инфузионной терапии должны входить кристаллоидные растворы, примерно $3/4$ объема которых перемещается в интерстициальное пространство, а $1/4$ остается в кровеносном русле (т. е. в соответствии с соотношением объемов внутрисосудистого и интерстициального водных пространств). Учитывая это обстоятельство, кристаллоидные растворы вводятся в объеме, превышающем объем кровопотери в 3–4 раза. Перемещаясь в интерстиций, кристаллоиды способствуют восстановлению проницаемости интерстициального геля, а следовательно и обмена веществ между клетками и кровеносными капиллярами.

Исход тяжелого шока напрямую зависит от состояния клеточного метаболизма, нормализация которого невозможна без восстановления массопереноса в системе микроциркуляции и коррекции водно-электролитного обмена. Решение этих взаимосвязанных задач осложнено рядом обстоятельств.

Во-первых, выраженное ограничение кровоснабжения тканей сопровождается накоплением в них недоокисленных продуктов обмена, ослабляющих тонус прекапиллярных сосудов. На фоне сохраняющегося повышенным тонуса посткапиллярных сосудов, более резистентных к действию метаболитов, это обстоятельство приводит к возрастанию гидростатического давления в капилля-

рах и экстравазации жидкости, в том числе плазмозаменителей, инфузия больших объемов которых также способствует повышению внутрикапиллярного гидростатического давления. Экстравазации жидкости благоприятствует и увеличение осмотического давления в интерстициальном пространстве из-за возрастания в нем молярной концентрации и увеличения гидрофильности геля и коллагена.

Во-вторых, структурирование интерстициальным гелем и коллагеном жидкости в объеме, достигающим нескольких литров (см. гл. 8), долгое время препятствует восстановлению трансинтерстициального обмена веществ. Проницаемость интерстиция увеличивается при условии насыщения его жидкостью и перехода из состояния геля в золь. У пострадавших с тяжелым шоком в интерстиций перемещается большая часть инфузируемых кристаллоидных и коллоидных растворов и лишь примерно 1/8 объема остается в кровеносном русле. Объем жидкости, инфузируемой одному пострадавшему с геморрагическим шоком, составляет в среднем 8 л в сутки (Брюсов П. Г., 1991), а с травматическим шоком достигает 18,8 л в сутки (Schmit-Neuerburg K. P., Holter H. W., 1983) и более.

При тяжелом ожоговом шоке с повреждением 50 % кожного покрова может быть потеряно 50 % объема внеклеточной жидкости. При этом жидкость скапливается в ближайших от места повреждения тканях, испаряется с обожженных поверхностей тела (с 1 м² — около 300 мл/ч) и через легкие.

После выхода пострадавших из шока гидрофильность интерстициального геля и коллагена снижается, что приводит к деструктуризации жидкости и перемещению больших ее объемов из интерстиция (главным образом, скелетных мышц, где она в основном и депонируется при шоке) в кровеносное русло. Большая часть освобождаемой жидкости вместе с токсическими продуктами метаболизма выводится из организма, а меньшая ее часть перемещается в интерстициальное пространство других органов и тканей. В связи с этим в постшоковом периоде у таких пострадавших существенно возрастает риск развития осложнений и, в частности, отека легких, являющегося причиной смерти примерно в 60 % случаев осложнений (Schmit-Neuerburg K. P., Holter H. W., 1983).

Восстановление массопереноса в системе микроциркуляции может быть достигнуто при условии введения в кровеносное русло больших количеств кристаллоидных растворов (результатом которого являются гемодилюция и улучшение текучести крови), а также альфа-блокирующих или бета-стимулирующих препаратов (снижающих тонус прекапиллярных сосудов). Альфа-блокаторы и бета-стимуляторы должны вводиться под контролем уровня системного АД после начала инфузии больших количеств плазмозаменителей (коллоидные и кристаллоидные растворы в соотношении 1/2 или 1/3).

Объемная скорость введения в кровеносное русло больших количеств плазмозаменителей выбирается в зависимости от изменений центрального венозного давления (которое не должно превышать 10–12 мм вод. ст.), почасового диуреза и частоты сердечных сокращений.

Переливание крови не является обязательным, если показатель гематокрита составляет 30 % и более, а концентрация гемоглобина не ниже 5 грамм-процентов. Уменьшение внутрисосудистого объема жидкости более чем на 30 % представляет угрозу для жизни, в то время как потеря 50 % эритроцитов таковой угрозы не представляет при условии восстановления объема внутрисосудистой жидкости.

Реинфузия крови должна рассматриваться как вынужденная мера при большом дефиците глобулярной массы, поскольку может вызывать различные осложнения: инфицирование, гемолиз, образование микросгустков. Обычно доля консервированной крови в общем объеме инфузионно-трансфузионной терапии не превышает 12–28 % (Брюсов П. Г., 1991).

Снижение отрицательных эффектов антидиуретических факторов (повышенной секреции АДГ и альдостерона) может быть достигнуто при использовании маннитола или фуросемида, этикриновой кислоты, а также антагонистов вазопрессина и альдостерона.

Инфузии кристаллоидных растворов (Рингера-лактата, лакто-соля и др.) способствуют восстановлению содержания натрия во внеклеточном пространстве. После тяжелых травм, массивных повреждений мягких тканей, а также при выраженном катаболизме белка, олигурии возможна гиперкалиемия, для устранения которой применяются инфузии 40 %-ного раствора глюкозы с инсулином при одновременном введении ощелачивающих растворов гидрокарбоната натрия и 10 %-ного раствора глюконата кальция.

У пострадавших с шоком возможна и гипокалиемия, которая может быть следствием форсированного диуреза, введения кортикостероидов в больших дозах и других причин. В таких случаях целесообразно введение калия до 200 ммоль/сут.

Коррекция нарушений водно-электролитного обмена у пострадавших с шоком подробно изложена в гл. 7.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1972. — 196 с.
- Брюсов П. Г. Неотложная инфузионно-трансфузионная терапия массивной кровопотери // Гематол. и трансфузиол. — 1991. — Т. 36. — № 2. — С. 8–13.
- Джурко Б. И., Крылов М. К. Коррекция гиповолемии у поросят 3- и 28-дневного возраста // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2002. — № 2. — С. 22–24.
- Кравчинский Б. Д. Физиология водно-солевого обмена жидкостей тела. — Л.: Гос. Изд-во мед. лит., 1963. — 292 с.

Поликар А., Бесси М. Элементы патологии клетки / Пер. с франц. — М.: Мир. — 1970. — 348 с.

Шмидт-Нюельсен К. Физиология животных: Приспособление и среда / Пер. с англ. — М.: Мир. — 1982. — Т. I. — 416 с.

Arturson G., Thoren L. Fluid Therapy in shock // World J. Surg. — 1983. — N 7. — P. 573-580.

Chaudry I., Baue A. Electrolyte and water metabolism in shock and trauma // In Altura B. M., Lefer A. M., Schurer W. (eds). Handbook of shock and trauma. — New York: Raven Press, Basic Science, 1983. — Vol. 1. — P. 227-240.

Bernard C. Lecons sur les proprietes physiologiques et des alterations pathologiques des liquides de l'organisme. — Paris, 1974.

Edelman J. S., Haley P. R., Schloerb D. B., Sheldon B., Friis-Hansen B. J., Stoll G., Moore F. D. Further observations on total body water. I. Normal values throughout the life span // Surg. Gynec. Obstet. — 1952. — Vol. 95. — P. 1.

Pitts R. F. Physiology of the kidney and body fluids (3rd. Ed.). — Chicago: Year Book, 1974.

Schmit-Neuerburg K. P., Holter H. W. Therapeutische Prioritaten beim Polytrauma mit Beckenwerletzung // Langenbeck Arch. Chir. — 1983. — Vol. 361. — S. 189-195.

Глава 12

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

12.1. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА*

12.1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Нарушения гемостаза являются одним из характерных изменений в организме при шоке (Рябов Т. Л., 1994). Своевременное их выявление и оценка имеют значение не только для прогнозирования геморрагических и тромбоэмболических осложнений, но и дают врачу дополнительные объективные сведения о состоянии больного, об эффективности гемостатических механизмов. Направленность, степень и выраженность изменений в системе гемостаза зависят от тяжести шока, его этиологии и патогенеза.

При легком шоке обычно наблюдается гиперкоагуляция, а при более тяжелом шоке развивается острая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). По степени выраженности изменений системы гемостаза при шоке выделяют 4 фазы: начальная гиперкоагуляция, начальная гипокоагуляция, вторичный фибринолиз, коагулопатия потребления (Porow-Genic S. et al., 1980).

Последовательность и направленность изменений свертываемости крови и фибринолиза при различных видах шока совпадают, но наиболее выражены изменения в системе гемостаза при септическом и травматическом шоке. Синдром ДВС рассматривается в качестве одного из основных патолого-анатомических признаков шока (Зербина Д. Д., Лукасевич Л. Л., 1983).

Усилению продукции клеточных и гуморальных факторов гемостаза при шоке способствуют повреждение тканей, кровопотеря, гипоксия, биологически активные вещества, антигены, иммунные комплексы, цитокины, компоненты активированного комплемента (Пивоварова Л. П., 1999).

12.1.2. КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

В начальном периоде шока наблюдается повышение свертываемости крови. Гиперкоагуляция связана с появлением в кровотоке тканевого тромбопластина (тканевый фактор, ф. III), кроме того, отмечается увеличение содержания в крови и других прокоагулянтов. Так, при травме, сопровождающейся развитием шока

* Авт. Н. Н. Петрищев.

легкой и средней тяжести, в крови увеличивается содержание ф. ф. XII, XIII, V и фибриногена. В ранней фазе геморрагического шока (при нормальном артериальном давлении) увеличивается количество тромбоцитов, фибриногена, активность ф. ф. V и XIII. Эти изменения не являются специфичными для шока и отражают реакцию системы гемостаза на нейроэндокринную стимуляцию, наблюдающуюся при стрессе, т. е. представляют собою типовую реакцию на повреждение, биологический смысл которой заключается в увеличении надежности гемостаза при повреждении сосудов.

Множественное экстравазкулярное повреждение клеток (механическая травма, ожог), диффузное повреждение эндотелия (инфекционно-токсический шок) ведут к выделению тканевого тромбопластина в кровь и активации внешнего пути свертывания крови.

Тканевый тромбопластин (ТТП) состоит из гликопротеина (апопротеин III) и фосфолипидов, локализован преимущественно в микросомальной фракции и клеточной мембране. ТТП образуется в различных клетках, в том числе в макрофагах, эндотелии, но в наибольшем количестве обнаруживается в нейтроцитах. В норме в крови ТТП не выявляется, а в эндотелии сосудов его образование незначительно или вообще не происходит.

При шоке тромбопластинемия может быть следствием разрушения клеток (особенно нервных) и/или увеличения биосинтеза ТТП эндотелиоцитами, макрофагами, другими внесосудистыми клетками при их активации. Факторами, способными индуцировать эти процессы при шоке, могут быть гемодинамические нарушения, гипоксия, увеличение содержания катехоламинов в крови, цитокины и т. д. Через луминальную поверхность эндотелиоцитов ТТП секретируется, фиксируется на поверхности эндотелия, а также циркулирует в крови.

Локализованный на клеточной мембране ТТП рассматривается как рецептор ф. VII. При их взаимодействии ф. VII активируется, ускоряется активация ф. X и ф. IX и, таким образом, запускается внешний путь свертывания крови (рис. 12.1).

Активация «внешнего пути» завершается образованием тромбина. Одним из факторов, лимитирующих эти процессы, является ингибитор ТТП (TFI-tissue factor inhibitor), который образуется различными клетками, но основным его источником является эндотелий. На поверхности эндотелиоцитов он связан с протеогликанами и мобилизуется под влиянием гепарина. Ингибитор ТТП связывается с ф. Ха внутри комплекса ТТП/XIIIa/Ха и ингибирует начальный этап гемокоагуляции — образование протромбиназы. Наряду с тромбомодулином, протеинами C и S, антитромбином III и гепарином ингибитор ТТП относится к естественным антикоагулянтам.

Патогенетическое значение тромбопластинемии, особенно если она развивалась быстро (септический, тяжелый травматический

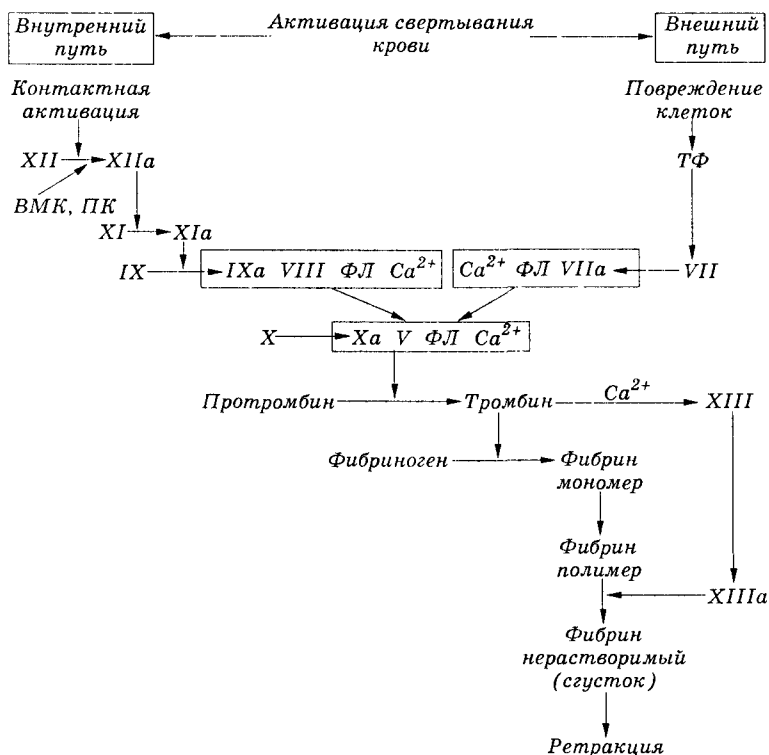


Рис. 12.1. Механизм свертывания крови:

ВМК — высокомолекулярный кининоген; ПК — прекалликреин; ТФ — тканевый фактор; ФЛ — фосфолипиды

шок), заключается прежде всего в том, что под влиянием образующегося при этом тромбина фибриноген превращается в фибрин, т. е. развивается внутрисосудистое свертывание крови. В тех случаях, когда в кровь поступает немного тромбопластина или он поступает медленно, образующийся тромбин инактивируется (в основном антитромбином III) и ДВС не развивается.

Наряду с активацией внешнего пути свертывания крови при шоке происходит активация внутреннего пути (рис. 12.1), ключевую роль здесь играет ф. XII. По данным Л. А. Сувальской и др. (1980), у больных с травматическим шоком при поступлении в стационар и в последующие сутки была высокая активность ф. XII. Активация ф. XII приводит к ускорению свертывания крови, к повышению фибринолитической активности, но вряд ли может привести (без сочетания с другими факторами) к ДВС.

В начальном периоде шока концентрация и активность других прокоагулянтов (ф. ф. I, II, V, VII, VIII) повышена или не изменяется, несмотря на то, что гемостатический процесс в зоне повреждения сопровождается локальным потреблением прокоагулянтов

(Люсов В. А. и др., 1976; Шутей Ю. и др., 1981; Garsia-Barreno P. et al., 1978; Bennet B., Towler H. M., 1985). Увеличение концентрации отдельных прокоагулянтов может не оказывать влияния на скорость свертывания крови, но повышает надежность гемостаза.

Особого внимания заслуживают данные об увеличении концентрации фибриногена при шоке. Фибриноген, как и другие крупномолекулярные белки плазмы, оказывая влияние на реологические свойства крови, увеличивает вязкость, агрегацию тромбоцитов. Например, при кардиогенном шоке на фоне гиперфибриногенемии увеличивается агрегация эритроцитов и прочность их агрегатов, повышается динамическая вязкость крови (Грицюк А. И. и др., 1987).

Гиперфибриногенемия при шоке является одним из проявлений реакций острой фазы на действие повреждающих факторов (травма, ожог, бактериальная инфекция и т. д.). Реакция острой фазы выражается, в первую очередь, в увеличении синтеза острофазовых белков, в том числе и фибриногена, гепатоцитами. Интерлейкин-6 является универсальным цитокином, стимулирующим продукцию всего спектра белков острой фазы. При шоке, особенно септическом, в процессе активации макрофагов образование IL-6 резко возрастает.

Повышение активности ф. VIII также наблюдается в ранней стадии шока и является проявлением неспецифической реакции на боль, изменение объема циркулирующей крови, гипоксию. Эта реакция направлена на обеспечение большей надежности гемостаза, однако при этом возрастает риск тромбоза (Bennet B., Towler H. M., 1985). Насколько быстро изменяется активность ф. VIII при травматизации тканей показано в работе Р. J. Grant и др. (1986): разрез кожи сопровождался увеличением содержания вазопрессина, а вскоре и ф. VIII, а также фактора Виллебранда.

В механизме увеличения ф. VIII при шоке, вероятно, имеют значение гиперадреналинемия, увеличение образования вазопрессина и гемодинамический фактор (стаз в отдельных регионах сосудистого бассейна).

Увеличение концентрации и активности плазменных прокоагулянтов происходит лишь в начале шока (стадия гиперкоагуляции). При развитии синдрома ДВС и присоединении вторичного фибринолиза концентрация всех прокоагулянтов уменьшается и возникает опасность геморрагических осложнений.

В механизме гиперкоагуляции при шоке определенную роль играет уменьшение содержания в крови физиологических ингибиторов свертывания крови. Наиболее изученными из них при шоке являются антитромбин III, гепарин, протеин С.

Антитромбин III (АТIII)-гликопротеин (ММ 56000) синтезируется в печени; нормальная его концентрация в плазме составляет 170–250 мг/л. Антитромбин инактивирует тромбин, ф. ф. Ха, XIa, XIIa, а также каллекреин-кининовую систему и систему компле-

мента. В присутствии гепарина ингибирующая активность АТIII значительно увеличивается. Таким же действием обладают протеогликаны, локализованные на поверхности эндотелия.

Уменьшение содержания АТIII в крови до 60 % соответствует состоянию гиперкоагуляции, а при концентрации менее 50 % возникает риск спонтанных тромбозов. При резком уменьшении АТIII, несмотря на дефицит факторов протромбинового комплекса и тромбоцитопению, может развиваться тромбоз (Федорова З. Д. и др., 1984; Blauhut B. et al., 1985). Дефицит АТIII чаще всего (за исключением наследственной патологии) является результатом его потребления в процессе свертывания крови.

По данным В. Blauhut и др. (1985), при шоке после тяжелой травмы с множественными повреждениями начальная активность АТIII (при поступлении больного в стационар) была около 50 %, причем не отмечалось различий в величине этого показателя у больных со второй и третьей (по Rorow-Genic S. et al., 1981) фазами шока. В четвертой фазе АТIII-активность снижалась до 35 %.

Л. Жамбалжав (1986) провел детальное исследование динамики АТIII при травматической болезни в зависимости от характера травмы, объема кровопотери, тяжести шока. Установлено, что при изолированной травме в остром периоде активность АТIII существенно не изменялась (при этом у 60 % пострадавших была гиперкоагуляция), а при тяжелой сочетанной травме она уменьшалась на 40 %. У пострадавших с кровопотерей от 1 до 2 л активность АТIII снижалась на 40 %, а при большей кровопотере на 54 %. Чем более выражены были явления шока, тем ниже была активность АТIII. Автор вполне обоснованно приходит к выводу, что низкий уровень АТIII — показатель неблагоприятного прогноза при травматическом шоке.

По данным Т. В. Трушкиной и др. (1987), у пострадавших с травмой органов брюшной полости, поступивших в стационар с массивной кровопотерей и шоком I—III степени, наблюдалось значительное уменьшение активности АТIII. При септическом шоке уровень антитромбина III снижается быстро и значительно. Так, В. Blauhut и др. (1985) наблюдали снижение уровня АТIII до 50 %, особенно в терминальной фазе шока у больных с генерализованной септициемией и перитонитом (II—IV фазы шока). У больных с септическим шоком, развившемся на фоне инфицированного аборта, послеродового сепсиса и перитонита, уровень АТIII также уменьшался (Макацария А. Д. и др., 1983).

В экспериментальном исследовании И. Н. Малиновского и др. (1987) было показано, что у кроликов с эндотоксиновым шоком (уже через 30 мин после внутривенного введения эндотоксина *S. Thyphi murium*) активность АТIII снизилась на 75 %. Несколько неожиданные данные получены Х. Д. Ломазовой и др. (1984), исследовавших динамику АТIII у больных с инфекционно-токсическим шоком (менингококковая инфекция): активность АТIII была повышена почти в 2 раза, значительно увеличено содержа-

ние гепарина. Возможно, это является компенсаторной гиперреакцией на значительное усиление тромбогенеза.

При кардиогенном шоке, осложняющем течение острого инфаркта миокарда, содержание и активность АТIII уменьшаются (Gonzales K. et al., 1986).

Каков механизм уменьшения АТIII при шоке? Ответ на этот вопрос не однозначен. В начальном периоде шока, по-видимому, основное значение имеет потребление АТIII в зонах локального свертывания крови. При этом это может не отразиться на свертываемости крови — у больных выявляется нормо- или гиперкоагуляция. Дальнейшее и выраженное уменьшение АТIII при шоке связано с внутрисосудистым свертыванием крови и уменьшением его образования в печени.

Активность введенного больным с тяжелым септическим и травматическим шоком АТIII уменьшается в 2 раза в среднем через 8 ч, а у здоровых людей через 60 ч (Blauhut B. et al., 1985). Такое быстрое исчезновение экзогенного АТIII объясняется резко усиленным его потреблением. Хорошей иллюстрацией тому, как быстро уменьшается уровень АТIII в плазме, могут служить данные Т. Harbone, А. N. Nicolaides (1986), полученные в ближайшие часы после оперативного вмешательства.

Патогенетическое значение уменьшения АТIII при шоке заключается не только в том, что снижается антикоагулянтная активность крови, но и в том, что это способствует внутрисосудистой агрегации клеточных элементов крови (Вагнер Е. А. и др., 1987).

Для правильной оценки значения уменьшения АТIII при шоке и других патологических процессах рекомендуется определение как его биологической активности, так и содержания. Эти показатели не всегда совпадают (Blauhut B. et al., 1985). На активность АТIII, как уже отмечалось, влияет гепарин. Основными продуцентами его в организме являются базофильные лейкоциты крови и тучные клетки, в большом количестве располагающиеся вокруг мелких сосудов и в стенке крупных сосудов. При связывании положительно заряженных остатков в молекуле АТIII с отрицательно заряженным гепарином в молекуле АТIII происходят конформационные изменения, способствующие его взаимодействию с активным центром тромбина. Фракции гепарина, имеющие различную молекулярную массу, отличаются по биологическому эффекту. Низкомолекулярный гепарин (ММ меньше 5000) имеет большую аффинность к ф. Ха, обладает меньшим влиянием на агрегацию тромбоцитов по сравнению с высокомолекулярными фракциями.

Механизмы регуляции гепарина в крови изучены недостаточно. Вместе с тем известно, что при геморрагическом, септическом, кардиогенном, травматическом шоке содержание гепарина в крови увеличено (Ломазова Х. Д., 1984; Жамбалжав Л., 1986). По-видимому, это неспецифическая реакция, связанная с деградацией тучных клеток и базофилов крови вследствие гиперрад-

реналинемии, гипоксии, ацидоза, хотя прямых доказательств этому нет.

Казалось бы, увеличение гепарина в крови при шоке должно увеличивать активность АТIII. Однако прямые исследования не подтвердили этого предположения. Не отмечено корреляции между уровнем введенного извне гепарина и активностью АТIII (Harbone T., Nicolaides A. N., 1986). При введении больным с септическим и геморрагическим шоком гепарин не оказывает влияния на содержание и активность АТIII, однако при низких значениях АТIII, наблюдаемых при шоке, эффективность гепарина уменьшается (Blauhut B. и et al., 1985).

В экспериментальных исследованиях Н. Е. Яковлевой и др. (2000) было показано, что изменение содержания гепарина в крови при шоке зависит от его исходного уровня. После массивной кровопотери уровень гепарина в крови значительно снижался в крови у тех собак, у которых в исходном состоянии он был ниже; более того, высокий исходный уровень гепарина в крови предопределял выживаемость животных.

В последние годы в комплексном лечении шока все более широкое применение находит низкомолекулярный гепарин (Золотокрылина Е. С., Гридчин И. Е., 2000). Кроме антитромбина III и гепарина, физиологическими ингибиторами свертывания крови являются протеин С и его кофакторы. Уменьшение их содержания в крови рассматривается как важный фактор патогенеза гиперкоагуляции при различных патологических процессах.

Протеин С (Пр С) — витамин-К-зависимый белок, образующийся в печени. Антикоагулянтную активность проявляет только активная форма Пр С (аПр С). Естественным активатором Пр С является тромбин. Для быстрой активации Пр С необходимо наличие мембранного белка эндотелиоцитов—тромбомодулина. Протеолитическая активность Пр С значительно повышается в присутствии другого витамина К, зависимого белка-протеина S.

Тромбомодулин — белок, интегрированный в клеточную мембрану эндотелия. Он обнаружен в эндотелии сосудов всех органов, за исключением микрососудов мозга. На поверхности клеточной мембраны эндотелия тромбомодулин взаимодействует с тромбином, ингибирует его прокоагулянтные свойства и повышает антикоагулянтный потенциал крови и сосудистой стенки. После соединения с тромбомодулином в молекуле тромбина происходят конформационные изменения и он становится активатором Пр С. Недостаточное образование тромбомодулина в эндотелии или нарушение его взаимодействия с тромбином приводят к повышению риска тромбообразования.

Антикоагулянтное действие аПр С значительно усиливается протеином S (Пр S). Этот гликопротеид образуется в печени, как и другие витамин-К-зависимые факторы, а также в эндотелии. Кроме того, Пр S содержится в альфа-гранулах тромбоцитов. Таким образом, Пр S крови пополняется из 3-х источников: печени,

эндотелия, тромбоцитов. Внепеченочный синтез Пр С имеет значение для поддержания его уровня в крови при патологии печени.

Активированный Пр С вместе с кофакторами составляет центральный внутренний механизм, ограничивающий активность прокоагулянтных факторов VIIIa и Va путем их протеолиза, а также стимулирует фибринолитическую систему крови.

Взаимодействие Пр С, тромбина, тромбомодулина происходит при участии клеточной мембраны эндотелия. В связи с этим, очевидно, что повреждение эндотелия отразится на активации Пр С, коагулянтном потенциале крови и тромборезистентности сосудов.

Активность системы Пр С—Пр С при шоке недостаточно изучена. Имеются данные о снижении протеина С при обширных хирургических вмешательствах, кардиогенном шоке (Шимкевич Л. Л. и др., 1987; Blamey S. L. et al., 1985). При снижении протеина С до 40–50 % создается серьезная опасность тромбоцических осложнений. При септическом шоке наряду с драматическим снижением прокоагулянтов уменьшается содержание Пр С в плазме крови (Kaplan K., 2000). Несмотря на то что специальных сравнительных исследований системы Пр С—Пр С при различных видах шока не проводилось, можно предположить, что активность ее уменьшается вследствие усиленного потребления компонентов и недостаточного образования их в результате функциональной недостаточности печени, а также уменьшения образования тромбомодулина под влиянием ИЛ-1, образование которого при шоке увеличено.

Уменьшение физиологических антикоагулянтов в крови при шоке создает благоприятные условия для локального и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, поэтому весьма перспективным является включение в лечебные комплексы антитромбина III и гепарина, в том числе низкомолекулярного (Золотокрылина Е. С. и др., 2000).

12.1.3. ТРОМБОЦИТАРНО-СОСУДИСТЫЙ ГЕМОСТАЗ

Гемостаз при повреждении сосудов микроциркуляторного русла осуществляется благодаря спазму сосудов, адгезии, агрегации тромбоцитов, формированию тромбоцитарного тромба и последующему формированию фибрина. Вазоконстрикция имеет не только нейрогенную природу (адренергические механизмы), но и связана с гемостатическими процессами. Так, выделяющиеся из тромбоцитов серотонин и тромбоксан A_2 (TxA_2) обладают сосудосуживающим действием. Учитывая, что TxA_2 имеет короткий период биологического полураспада, его вазоконстрикторный эффект может быть только локальным (Naesh O. et al., 1985).

При контакте с поврежденным эндотелием или структурами субэндотелия тромбоциты меняют свою форму (распластывают-

ся), образуя выросты, и плотно покрывают поврежденную поверхность. За реакцией высвобождения следует агрегация тромбоцитов, поступающих из циркулирующей крови, и образование рыхлых тромбоцитарных масс, закрывающих поврежденные микрососуды и обеспечивающих первичный гемостаз (клинически он измеряется временем кровотечения). Время первичного гемостаза зависит как от количества тромбоцитов, так и от их функциональной активности.

В начальной стадии развития шока количество циркулирующих тромбоцитов увеличивается — перераспределительный, реактивный тромбоцитоз. Особенно четко это проявляется при геморрагическом и кардиогенном шоке (Люсов В. А. и др., 1976). При травматическом и септическом шоке тромбоцитоз обычно не наблюдается из-за усиленного потребления или разрушения тромбоцитов. В механизме тромбоцитоза и изменении функциональной активности тромбоцитов при шоке определенную роль играет боль (Петрищев Н. Н., 1990).

В процессе развития шока количество циркулирующих тромбоцитов уменьшается. В механизме тромбоцитопении основное значение имеют: внутрисосудистая агрегация, вовлечение тромбоцитов в тромбообразование и внутрисосудистое свертывание крови и разрушение тромбоцитов. Степень выраженности тромбоцитопении при травматическом шоке зависит от его тяжести и объема кровопотери (Дерябин И. И. и др., 1984). Особенно быстро тромбоцитопения развивается при септическом шоке. Это объясняется тем, что эндотоксины оказывают прямое повреждающее действие на тромбоциты, вызывают их необратимую агрегацию. Введение подопытным животным верапамила и хромогликата, стабилизирующих цитоплазматическую мембрану тромбоцитов, уменьшает выраженность тромбоцитопении при эндотоксиновом шоке (Шенкман Б. З., Грачева И. В., 1987). Патогенетическое значение тромбоцитопении состоит в повышении кровоточивости. Геморрагии в виде диапедеза эритроцитов, кровоизлияний в кожу, слизистые оболочки и т. д. или значительные кровотечения нередко наблюдаются при шоке. Механизм их сложен, и наряду с другими факторами (гипокоагуляция, активация фибринолиза) большое значение имеет увеличение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла. В норме около 15 % циркулирующих тромбоцитов расходуются на ангиотрофическую функцию — поддержание плотности и целостности стенки сосудов. При выраженной тромбоцитопении возникают дистрофические изменения в эндотелии, увеличивается проницаемость, развивается диапедез эритроцитов. Выраженная тромбоцитопения в первые часы после травмы является предвестником последующего развития множественной дисфункции органов (Gando S. et al., 1999).

При шоке изменяется не только количество тромбоцитов, но и их функциональная активность. Одним из проявлений этого

является спонтанная внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, описанная при ожоговом, геморрагическом и травматическом шоке (Зяблицкий В. М., Иашвили В. И., 1983; Вагнер Е. А. и др., 1987). Индукторами агрегации при этом являются адреналин, тромбин, АДФ, выделяющийся из поврежденных тканей; определенное значение, по-видимому, имеет снижение электрического потенциала тромбоцитов (Вагнер Е. А. и др., 1987).

В начальной стадии шока адгезивность и агрегационная активность тромбоцитов, определяемые *in vitro*, повышены, а в поздней — снижаются. Эта закономерность особенно характерна для кардиогенного и геморрагического шока (Люсов В. А. и др., 1976; Калмыкова И. Б., 1979; Лукьянова Т. И. и др., 1983). При травматическом и особенно септическом шоке фаза повышенной активности тромбоцитов столь непродолжительна, что в клинике обычно регистрируется снижение их адгезивно-агрегационных свойств. Низкая агрегационная активность циркулирующих тромбоцитов *in vitro* обусловлена их рефрактерностью вследствие предшествующей гиперфункции (Ломазова Х. Д. и др., 1987).

Действительно, в условиях нарушения микроциркуляции, действия на тромбоциты метаболитов, физиологически активных веществ и эндогенных индукторов агрегации развивается реакция высвобождения и снижается чувствительность тромбоцитов к агрегирующим факторам. Основные молекулярные маркеры внутрисосудистой активации тромбоцитов приведены ниже.

Маркер	Физиологическая роль
Фактор 4	Антигепариновый фактор
Бета-тромбоглобулин	Регуляция тонуса сосудов
Тромбоспондин	Ингибция активация плазминогена, нейтрализация антикоагулянтной активности гепарина
АДФ	Агрегация тромбоцитов
Серотонин	Вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов
Тромбоксан В ₂ (ТхВ ₂)	Стабильный метаболит ТхА ₂ вызывающего вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов

Увеличение содержания в крови любого из этих маркеров достоверно свидетельствует о внутрисосудистой активации тромбоцитов. В механизме снижения функциональной активности тромбоцитов при шоке имеют значение и продукты деградации фибриногена, которые тормозят агрегацию и адгезию.

Скорость и распространенность тромбоза при повреждении сосудистой стенки зависят не только от количества и активности

тромбоцитов, но и от гемодинамических факторов, состояния самой сосудистой стенки и т. д. Клеточные элементы сосудистой стенки образуют ряд веществ, которые определяют ее тромбогенный потенциал: тканевый тромбопластин, фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, TxA_2 и др. Наряду с этим в стенке сосуда образуются простагландин, оксид азота, протеогликаны, активатор плазминогена, тромбомодулин и другие факторы, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов, свертывание крови, активируют фибринолиз (рис. 12.2). Образование этих веществ определяет тромборезистентные свойства сосудов. Тромборезистентность — свойство сосудистой стенки, проявляющееся в ограничении процесса тромбообразования зоной повреждения (Петрищев Н. Н., 1994). В физиологических условиях продукция тромбогенных и атромбогенных факторов определяется, по-видимому, главным образом гемодинамическими факторами. При патологии, в том числе и при шоке, их образование и выделение изменяются под влиянием тромбина, цитокинов, катехоламинов и, конечно, вследствие изменения гемодинамики.

Прямые исследования при шоке активности факторов сосудистой стенки, определяющих ее тромбогенность и тромборезистентность, единичны. Описано увеличение биосинтеза TxA_2 и PGI_2 при экспериментальном токсико-инфекционном шоке, причем увеличение образования PGI_2 наблюдалось в течение длительного периода времени. При травматическом шоке (закрытая травма груди и конечностей у крыс) PGI_2 -образующая активность аорты снижается (Вагнер Е. А. и др., 1987). После острой кровопотери (40 % ОЦК) антиагрегантная активность аорты крыс несколько снижается (Лукиянова Т. И. и др., 1983). По-видимому, изменение простаглантинобразующей активности сосудов при шоке, как

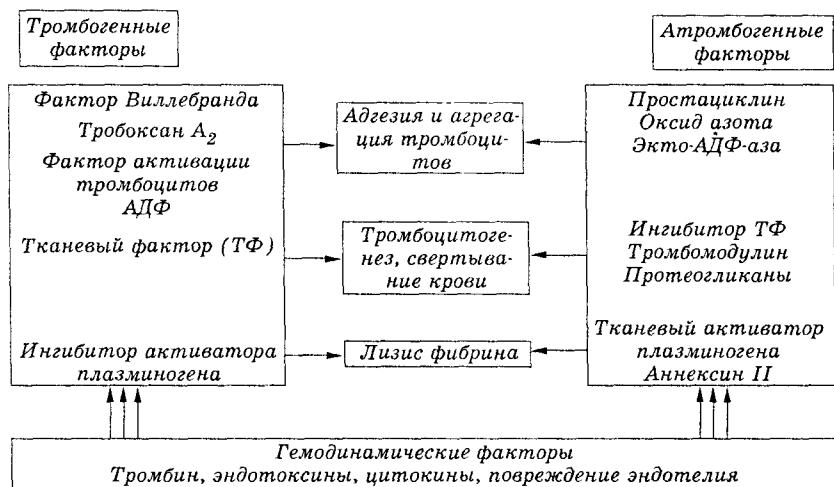


Рис. 12.2. Тромбогенные и атромбогенные факторы эндотелия сосудистой стенки

и при других патологических процессах, имеет фазный характер: усиление биосинтеза PGI_2 и последующее снижение. Одним из ингибиторов биосинтеза PGI_2 являются перекисные радикалы липидов, образование которых при шоке увеличено (Дерябин И. И. и др., 1984); адреналин, уровень которого при шоке резко возрастает, также уменьшает антиагрегационную активность сосудов. Введение антиоксиданта альфа-токоферола до или после экстремальных воздействий предупреждало снижение или восстанавливало антиагрегационную активность сосудистой стенки (Лукьянова Т. И. и др., 1983). Эти данные убедительно подтверждают роль перекисных радикалов липидов, являющихся ингибиторами простаглицлин-синтазы, в механизме снижения тромборезистентности сосудов при шоке.

У больных, умерших от шока, как правило, выявляется тромбоз сосудов микроциркуляторного русла почек, легких, печени, мозга и других органов (Жданов В. С. и др., 1983; Зербина Д. Д., Лукасевич Л. Л., 1983; Каньшина Н. Ф., 1983). В экспериментальных исследованиях показано, что тромбоз развивается уже в ранней стадии шока. Так, при геморрагическом шоке у беременных крольчих микротромбы в системе органной циркуляции образовались в течение первых 30 мин (Рыбалка А. Н. и др., 1987).

Поскольку главным звеном в патогенезе тромбоза является повреждение стенки сосуда, приведенные выше данные свидетельствуют о генерализованном повреждении сосудов при различных видах шока. Прижизненное выявление повреждения эндотелия основано на определении в крови соответствующих молекулярных маркеров: фактора Виллебранда, простаглицлина, тромбомодулина, сосудистого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена, молекул адгезии, десквамированных эндотелиоцитов и др. Увеличение содержания в крови при шоке эти маркеры подтверждает факт активации и повреждения эндотелия.

Рассматриваются различные механизмы генерализованной активации и повреждения эндотелия и других клеток сосудистой стенки при шоке. В условиях гипоксии и ацидоза уменьшается заряд эндотелия и создаются условия для адгезии тромбоцитов. Физиологически активные вещества, высвобождающиеся из тучных клеток, дегрануляция которых при шоке усиливается, оказывают непосредственное действие на эндотелий (особенно гистамин, серотонин), повышая его адгезивные свойства.

При септическом шоке повреждение сосудов вызывается эндотоксином и комплексом антиген-антитело. При анафилактическом шоке повреждение эндотелия также связано с комплексом антиген-антитело. Микроповреждения эндотелия при шоке могут быть также связаны с гиперадреналинемией.

Большой интерес представляют данные о большей частоте тромбоза венул при различных видах шока (Жданов В. С. и др., 1983; Сапожникова Н. А. и др., 1983). По-видимому, это нельзя объяс-

нить только различием скоростей кровотока в сосудах венозного и артериального русла. На модели лазер-индуцированного тромбоза показано, что артериолы обладают большей тромборезистентностью и более высоким тромбогенным потенциалом по сравнению с венулами (Петрищев Н. Н., 1994). При одинаковой степени повреждения сосудистой стенки формирование тромбоцитарного тромба в артериолах происходит быстрее, но размеры его меньше; частота тромбоза венул значительно больше даже при минимальном повреждении. Различие в тромборезистентности, по-видимому, и является основной причиной большей частоты тромбоза венул по сравнению с артериолами.

Таким образом, при шоке, с одной стороны, имеются условия для тромбоза сосудов микроциркуляторного русла (генерализованная активация и повреждение эндотелия, снижение тромборезистентности сосудов), а с другой — эффективность тромбоцитарно-сосудистого гемостаза снижена из-за тромбоцитопении и нарушения функциональной активности тромбоцитов.

12.1.4. ФИБРИНОЛИЗ

Внутрисосудистое превращение фибриногена в фибрин, в норме очень ограниченное, при шоке может значительно усиливаться. Фибринолиз — основной механизм, обеспечивающий в этих условиях поддержание жидкого состояния крови и проходимость сосудов, прежде всего — микроциркуляторного русла.

Фибринолитическая система включает в себя плазмин и его предшественник плазминоген, активаторы плазминогена и ингибиторы плазмина и активаторов (рис. 12.3). Фибринолитическая активность крови повышается при различных физиологических состояниях организма (физической нагрузке, психоэмоциональном напряжении и т. д.), что объясняется поступлением в кровь тканевых активаторов плазминогена (ТАП). В настоящее время можно считать установленным, что основным источником активатора плазминогена, обнаруживаемого в крови, являются клетки сосудистой стенки, главным образом эндотелий.

Несмотря на то что в экспериментах *in vitro* показано выделение ТАП из эндотелия, остается открытым вопрос, является ли такая секреция физиологическим феноменом или это просто следствие «утечки». В физиологических условиях, по-видимому, выделение ТАП из эндотелия очень мало. При окклюзии сосуда, стрессе этот процесс усиливается. В регуляции его играют роль биологически активные вещества: катехоламины, вазопрессин, гистамин; кинины усиливают, а ИЛ-1, ФНО и другие — уменьшают продукцию ТАП.

В эндотелии наряду с ТАП образуется и секретируется и его ингибитор — PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1). PAI-1 находится в клетках в большем количестве, чем ТАП. В крови

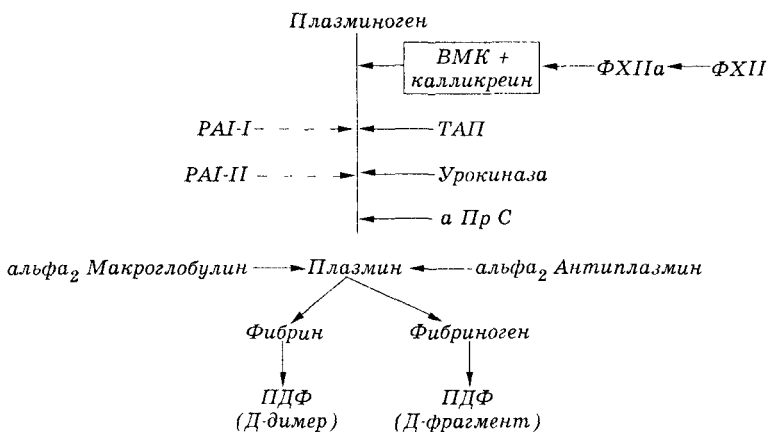


Рис. 12.3. Фибринолитическая система:

ТАП — тканевый активатор плазминогена; PAI-I — ингибитор ТАП; PAI-II — ингибитор урокиназы; а Пр С — активированный протеин С; ВМК — высокомолекулярный киниоген; ПДФ — продукты деградации фибрина (фибриногена); — — — ингибирование; ————— активация

и субклеточном матриксе PAI-1 связан с адгезивным гликопротеином — витронектином. В этом комплексе период биологического полураспада PAI-1 увеличивается в 2–4 раза. Благодаря этому возможна концентрация PAI-1 в определенном регионе и локальное угнетение фибринолиза. Некоторые цитокины (ИЛ-1, ФНО) и эндотелин подавляют фибринолитическую активность главным образом за счет увеличения синтеза и секреции PAI-1. При септическом шоке содержание PAI-1 в крови увеличено. Нарушение участия эндотелия в регуляции фибринолиза является важным звеном патогенеза шока. Обнаружение в крови большого количества ТАП еще не является свидетельством происходящего фибринолиза. Тканевый активатор плазминогена, как и сам плазминоген, имеет сильное сродство к фибрину. При выделении его в кровь не происходит генерации плазмينا при отсутствии фибрина. Плазминоген и ТАП могут сосуществовать в крови, но не взаимодействовать. Активация плазминогена происходит на поверхности фибрина.

Активность ТАП, присутствующего в плазме человека, быстро исчезает как *in vivo*, так и *in vitro*. Период биологического полураспада ТАП, выделяющегося после введения здоровым людям никотиновой кислоты, составляет 13 мин *in vivo* и 78 мин *in vitro*. В элиминации ТАП из крови основную роль играет печень, при ее функциональной недостаточности наблюдается значительная задержка выведения. Инактивация ТАП в крови происходит также под влиянием физиологических ингибиторов.

Образование плазмина из плазминогена под влиянием тканевых активаторов рассматривается как внешний механизм акти-

вазии плазминогена. Внутренний механизм связан с прямым или опосредованным действием ф. XIIa и калликреина (см. рис. 12.3) и демонстрирует тесную связь между процессами свертывания крови и фибринолиза.

Выявленное *in vitro* повышение фибринолитической активности крови не обязательно указывает на активацию фибринолиза в организме. Для первичного фибринолиза, развивающегося при массивном поступлении в кровь активатора плазминогена, характерны гиперплазминемия, гипофибриногенемия, появление продуктов распада фибриногена, уменьшение плазминогена, ингибиторов плазмина, уменьшение в крови ф. У и ф. VIII. Маркерами активации фибринолиза являются пептиды, которые выявляются на ранней стадии действия плазмина на фибриноген. При вторичном фибринолизе, развивающемся на фоне гипокоагуляции, в крови снижено содержание плазминогена, плазмина, резко выражена гипофибриногенемия, обнаруживается большое количество продуктов деградации фибрина (ПДФ).

Изменение фибринолитической активности наблюдается при всех видах шока и имеет фазный характер: кратковременный период повышения фибринолитической активности и последующее ее снижение. В некоторых случаях, как правило при тяжелом шоке, на фоне ДВС развивается вторичный фибринолиз.

Наиболее выраженный первичный фибринолиз наблюдается при шоке от электротравмы, применяющемся с лечебной целью в психиатрической клинике и развивающемся в основном при прохождении тока через мозг. При этом резко уменьшается время лизиса эуглобулинов плазмы, что свидетельствует об активации фибринолиза. В это же время шок, возникающий при прохождении тока через грудную клетку, не сопровождается активацией фибринолиза. Показано, что эти различия объясняются не различным содержанием активатора плазминогена в мозге и сердце, а активацией фибринолиза, если электрошок сопровождается мышечными судорогами. Возможно, при этом происходит сдавление вен сокращенными мышцами и выделение активатора плазминогена из эндотелия (Tuminski W. et al., 1970).

В экспериментальных исследованиях показано, что при электрошоке активаторы плазминогена выделяются не только из эндотелия сосудов, но из сердца, коркового слоя почек и в меньшей степени легких, печени (Андреев Г. В., Поддорская Л. В., 1987). В механизме выделения активатора плазминогена при электрошоке основное значение имеет нейро-гуморальная стимуляция. При травматическом шоке также нередко наблюдается первичный фибринолиз. Так, уже в ранние сроки после травмы (1–3 ч) у пострадавших отмечается повышение фибринолитической активности (Плешаков В. Л., Цыбуляк Г. Н., 1971; Сувальская Л. А. и др., 1980). Определенную роль при этом может играть не только выделение сосудистого и тканевых активаторов плазминоге-

на, но и активация ф. XII. Одним из механизмов активации фибринолиза при травматическом шоке является снижение активности СI эстеразного ингибитора, который активирует ф. XIIa и калликреин. В результате увеличивается продолжительность циркуляции активаторов внутреннего фибринолиза. Степень активации фибринолиза может зависеть также от локализации травмы, так как содержание активатора плазминогена в различных тканях неодинаково.

Период биологического полураспада плазмина составляет около 0,1 с, он очень быстро инактивируется α_2 -антиплазмином, который образует с ферментом стабильный комплекс. Именно этим, по-видимому, можно объяснить, что в ряде случаев первичный фибринолиз в начальном периоде травматического шока не выявляется и более того наблюдается угнетение фибринолиза. Так, при травме органов брюшной полости (II–III стадии шока) на фоне гиперкоагуляции, наличия в крови растворимых комплексов фибрин-мономера фибринолитическая активность было снижена (Трушкина Т. В. и др., 1987). Возможно, это связано с резким увеличением продукции ингибиторов плазмина, как реакции на начальную кратковременную гиперплазминемию. Общая антиплазминовая активность увеличивается прежде всего за счет α_2 -антиплазмينا, а также ингибитора активатора плазминогена и гликопротеида, богатого гистидином. Такая реакция подробно описана I. A. Ragato и др. (1985) у больных в послеоперационном периоде.

После первичной активации фибринолиза при травме, осложненной шоком, развивается стадия снижения фибринолитической активности и/или вторичный фибринолиз. При стремительном развитии шока ДВС синдром и вторичный фибринолиз развиваются очень быстро (Дерябин И. И. и др., 1984).

В механизме угнетения фибринолиза при шоке имеет значение прежде всего увеличение общей антиплазминной активности (в основном α_2 -антиплазмينا), а также гликопротеида, богатого гистидином, который вмешивается в связывание плазминогена с фибрином. На фоне уменьшения фибринолитической активности в системной циркуляции локальный фибринолиз в зоне повреждения, по-видимому, усилен. О этом свидетельствует количество ПДФ в крови после травмы.

Данные о фибринолитической активности крови при геморрагическом шоке весьма противоречивы, что объясняется различиями в объеме кровопотери, сопутствующими осложнениями и т. д. (Шутеу Ю. и др., 1981; Братусь В. Д., 1991). Экспериментальные данные также не внесли полной ясности в этот вопрос. Так, И. Б. Калмыкова (1979) наблюдала у собак после кровопотери (40–45 % ОЦК, АД = 40 мм рт. ст.) усиление фибринолиза на фоне гиперкоагуляции, а в фазе гипокоагуляции фибринолиз уменьшался. В аналогичных опытах в течение 3 часов после кровопотери Р. Garsia-Barreno и др. (1978) установили, что время лизиса

эуглобулинов плазмы и концентрация фибриногена не изменялись, а через 6 ч наблюдалось некоторое угнетение фибринолиза.

Принципиально важным является то, что изменения фибринолиза при геморрагическом шоке вторичны, т. е. возникают на фоне циркуляторной гипоксии, метаболического ацидоза и т. д. При других видах шока активация фибринолиза может происходить независимо от гемодинамических нарушений (например, при электрошоке).

При септическом шоке фибринолитическая активность изменяется очень быстро и так же, как и при других видах шока, имеет фазный характер: усиление фибринолиза, угнетение, вторичный фибринолиз (развивается не во всех случаях). Р. Garcia-Bargeno и др. (1978) проследили изменение фибринолитической активности крови у собак с эндотоксиновым шоком, начиная с 30-й мин и до 6 ч после выделения липополисахарида *Escherichia coli*. Фибринолитическая активность у подопытных животных резко возросла, концентрация фибриногена уменьшалась, а ПДФ через 1 ч обнаруживалась у 100 % животных. Следовательно, коагулопатические изменения, в том числе и фибринолиз, развивались независимо от гемодинамических нарушений, гипоксии и т. д.

В механизме активизации фибринолиза при септическом шоке основное значение придается внутреннему пути активации плазминогена при участии ф. XII и калликреина (см. рис. 12.3). Первичный гиперфибринолиз при эндотоксиновом шоке развивается вследствие взаимодействия эндотоксина с сывороточной системой комплемента через активацию пропердиновой системы. Компонент C3 и последние компоненты комплемента (C5—C9) активируют как фибринолиз, так и гемокоагуляцию.

Учитывая, что при септическом шоке происходит быстрое и сильное повреждение эндотелия, можно с уверенностью предположить участие внешнего механизма активации плазминогена. Наконец, при септическом шоке у больных выявлено снижение C1-эстеразного ингибитора, являющегося ингибитором фибринолиза — инактивирует ф. XIIa и калликреин (Colucci M. et al., 1985). Вместе с тем под влиянием эндотоксина увеличивается образование быстродействующего ингибитора активатора плазминогена (Blauhut B. et al., 1985). Значение этого механизма регуляции еще предстоит изучить.

Если при травматическом, септическом, геморрагическом шоке и электрошоке большинство исследователей выделяют начальный период активации фибринолиза, то в ранней фазе кардиогенного шока фибринолитическая активность снижена, а в поздней повышена (Люсов В. А. и др., 1976; Грицюк В. И. и др., 1987). Вероятно, это объясняется тем, что острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, развивается на фоне значительных изменений в системе гемостаза — гиперкоагуляции, напряжения фибринолитической системы и т. д. Это приводит к истощению запасов сосудистого активатора плазминогена, по-

этому при кардиогенном шоке и не развивается первичный гиперфибринолиз, несмотря на выраженную гиперадреналинемию. В более поздней стадии шока регистрируются гипофибриногенемия, тромбоцитопения, уменьшение активности ф. II, V, VIII, положительные паракоагуляционные тесты, т. е. признаки внутрисосудистого свертывания крови, и на этом фоне развивается вторичный гиперфибринолиз.

Изменение фибринолитической активности при шоке не только демонстрирует нарушение функционального состояния системы гемостаза, но имеет и патогенетическое значение. Усиление фибринолиза в начальной стадии шока несомненно имеет положительное значение, так как растворение фибрина способствует сохранению суспензионной стабильности крови и микроциркуляции. С другой стороны, усиление фибринолиза на фоне дефицита прокоагулянтов нарушает коагуляционный механизм гемостаза. Продукты распада фибриногена и фибрина (ПДФ) обладают антитромбиновой, антиполимеразной активностью, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, что снижает эффективность тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Таким образом, патогенетическое значение усиления фибринолиза при шоке (особенно вторичного фибринолиза) заключается в том, что при этом повышается вероятность геморрагий.

12.1.5. СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

При любом виде шока может быть такое грозное осложнение, как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). В зависимости от причины и тяжести шока он развивается быстро, даже молниеносно или в течение нескольких часов. Наиболее часто ДВС развивается при септическом, травматическом, ожоговом шоке и сравнительно редко при кардиогенном. Шок является причиной ДВС в 8,7 % случаев (Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986).

Пусковыми механизмами ДВС при шоке могут быть следующие.

1. Активация системы свертывания крови через внешний путь при массивном поступлении в кровь тканевого тромбопластина (травма, ожог). Большое количество ТТП поступает в кровь при массивном разрушении клеток крови (гибель лейкоцитов при сепсисе, гемолиз при ожогах и т. д.). Существенную роль в активации свертывающей системы крови при травматическом, септическом, ожоговом шоках играют цитокины: ИЛ-1 стимулирует синтез белкового компонента ТТП, ИЛ-6, ФНО способствуют выделению ТТП из клеток.

2. Активация системы свертывания крови через внутренний механизм при первичном выраженном и диффузном повреждении эндотелия и активации ф. XII (септический, анафилактический).

кий шок). Образование ф. XIIa сопровождается активацией системы комплемента и калликреин-кининовой системы. Под влиянием ф. XIIa одновременно стимулируются и гемокоагуляция и фибринолиз.

3. Прямая активация факторов системы гемостаза токсинами микроорганизмов, протеолитическими ферментами, поступающими в кровь при распаде клеток.

Так, избыточный выброс ФНО- α и ИЛ-1 под влиянием эндотоксина грамотрицательных бактерий и суперантигенов грамположительных бактерий активирует эндотелиоциты, экспрессирует молекулы адгезии, усиливается образование тромбопластина, который выделяется в кровь и таким образом реализуется ДВС. Этот процесс усиливается вследствие высвобождения тромбопластина и фактора активации тромбоцитов из нейтрофилов и макрофагов под влиянием эндотоксинов (Ройт А. и др., 2000). Первичная активация тромбоцитов и их внутрисосудистая агрегация происходят при массивном гемолизе, диффузном повреждении эндотелия. Эндотелий повреждается эндотоксинами, катехоламинами, иммунными комплексами, продуктами активации лейкоцитов, в том числе активными метаболитами кислорода и эластазой (Takahasi H. et al., 2000). При различных видах шока представленные механизмы синдрома ДВС могут сочетаться друг с другом.

Развитию ДВС при шоке, безусловно, способствует снижение тромборезистентности сосудов микроциркуляторного русла вследствие дисфункции эндотелия, а также в результате прямого повреждения (эндотоксинемия, иммунные комплексы), адгезии лейкоцитов, гемодинамических нарушений, под влиянием цитокинов (ИЛ-1, ФНО и др.). Синдром ДВС характеризуется активацией не только свертывания крови, но и фибринолитической, калликреин-кининовой систем, а также системы комплемента (рис. 12.4).

В развитии ДВС выделяют следующие основные стадии: гиперкоагуляция (тромбофилическое состояние), гипокоагуляция, гипокоагуляция с вторичным фибринолизом. Вместе с тем при различных видах патологии ДВС имеет особенности. Так, Е. С. Золотокрылина (1999) описывает у больных с массивной кровопотерей и тяжелой сочетанной травмой четыре стадии ДВС: 1 — гиперкоагуляция развивается сразу после происшествия и длится несколько минут; 2 — гипокоагуляция характеризуется потреблением факторов свертывания, тромбоцитопенией и развитием острого фибринолиза, развивается в первые часы; 3 — прогрессирующая гиперкоагуляция начинается через 10–12 ч после начала лечения, продолжается от трех-четырех суток до нескольких недель; 4 — вторичная гипокоагуляция при осложненном течении посттравматического периода.

У больных с тяжелой черепно-мозговой травмой развиваются три клинко-патогенетических варианта ДВС (Чурляев Ю. А. и др., 1999): 1 — угнетение фибринолиза на фоне выраженной гипер-

Фибрин-мономер, образующийся из фибриногена под влиянием тромбина, растворим и циркулирует в крови, однако при значительном увеличении концентрации он полимеризуется. Сгустки фибрина и агрегаты тромбоцитов затрудняют или блокируют микроциркуляцию во многих органах, что объясняет разнообразие клинических проявлений ДВС. Морфологически при этом выявляются стаз, ишемия, микротромбоз, очаги некроза.

Типичные для шока нарушения микроциркуляции, развивающиеся независимо от ДВС (застой крови в капиллярах на фоне ослабления тонуса прекапиллярных сосудов и спазма посткапиллярных сосудов), способствуют выделению из сосудистой стенки тканевого тромбопластина, индукторов адгезии и агрегации тромбоцитов, что предрасполагает к тромбозу. Таким образом, нарушения микроциркуляции при шоке способствуют развитию ДВС, что усугубляет расстройства микроциркуляции. По данным А. П. Симоненкова и В. Д. Федорова (1998), в механизме нарушений микроциркуляции при шоке и ДВС имеют значение также серотониновая недостаточность и нарушение «эндогенной вазомоторики». Синдром серотониновой недостаточности возникает в результате увеличения образования антагонистов серотонина, в том числе свободного гемоглобина и свободного миоглобина. Авторы обосновывают новый подход к предупреждению и лечению ДВС — инаktivация свободного гемоглобина и миоглобина.

Продолжительность фазы гиперкоагуляции синдрома ДВС при шоке и других экстремальных состояниях организма может быть очень короткой (минуты). В целом она обратно пропорциональна степени активации свертывающей системы крови и последующей активности процесса внутрисосудистого свертывания крови. Молниеносное развитие ДВС нередко наблюдается при септическом и анафилактическом шоке, при этом фазу гиперкоагуляции не удается зарегистрировать. Фаза гиперкоагуляции более длительна при геморрагическом, ожоговом и кардиогенном шоках.

Стадия гипокоагуляции синдрома ДВС характеризуется прогрессирующим уменьшением концентрации плазменных прокоагулянтов (не только фибриногена, но и протромбина, проакцелерина, проконвертина и др.) вследствие усиленного их потребления в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Наряду с потреблением прокоагулянтов происходит и потребление антитромбина III, Пр С, Пр S.

При шокогенной сочетанной травме, септическом шоке гипокоагуляция наблюдается, как правило, в остром периоде, а при геморрагическом и кардиогенном шоке содержание и активность ф. ф. II, V, VII и др. уменьшаются в его позднем периоде.

Внутрисосудистое свертывание крови при шоке нередко (хотя и не обязательно) сочетается с повышением фибринолитической активности крови — вторичный фибринолиз. При этом происходит ферментативное расщепление фибриногена, фибрина и образование продуктов их деградации (ПДФ), имеющих разную молекулярную массу и физиологическую активность. Они блокируют

калликреин-зависимую активацию фибринолиза, ингибируют полимеризацию фибрин-мономера, увеличивают проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, обладают хемотаксической активностью. ПДФ блокируют рецепторы тромбоцитов, что приводит к снижению эффективности тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и является причиной множественных спонтанных кровоизлияний в кожу.

В норме содержание ПДФ в плазме составляет $4,9 \pm 2,8$ мкг/мл, а при резко повышенной фибринолитической активности значительно возрастает, что может стать одной из причин геморрагического диатеза (Дранник Г. Н. и др., 1987). ПДФ имеют большое сродство к фибрин-мономеру и образуют с ним растворимые комплексы (РКФМ). При активации фибринолиза плазмин расщепляет не только фибриноген и фибрин, но и другие белки плазмы, в том числе прокоагулянты (ф. ф. V, VIII, IX, XI), что ведет к еще большей гипокоагуляции.

ДВС может быть как причиной, так и следствием шока. При травматическом, геморрагическом, кардиогенном шоке ДВС развивается на фоне значительных нарушений гемодинамики, в том числе и на уровне микроциркуляторного русла, т. е. является следствием шока. При этом наблюдается незаконченный процесс тромбообразования — предтромбозы (фибриновые тяжи, нити, фибриновая выстилка сосудов). Развитие ДВС и его клинических проявлений не совпадает с периодом возникновения шока (Зербина Д. Д., Лукасевич Л. Л., 1983). При острых формах ДВС, возникающих при акушерской патологии, внутрисосудистом гемолизе и т. д. может развиваться «гемокоагуляционный шок», основным проявлением которого является артериальная гипотензия, возникающая вследствие быстрого поступления в кровь коагуляционных субстанций (Некрутенко Л. А., 1999).

Если в течение ДВС преобладает образование и полимеризация фибрина, а фибринолиз не активируется или угнетен, это ведет к диффузному тромбозу. Напротив, если доминирует активация фибринолиза, то основным проявлением ДВС являются геморрагии. Тяжесть ДВС зависит от способности организма удалять активные факторы свертывания крови и фибрин из крови: поглощение клетками РЭС, фибринолиз. Блокада РЭС, например при эндотоксинемии, пролонгирует ДВС.

ДВС является важным звеном патогенеза полиорганной недостаточности при шоке, но вместе с тем непосредственной причиной смерти он бывает не часто. Так, В. Blauhut и др. (1985) наблюдали ДВС у всех 42 больных с тяжелыми травматическим и септическим шоком; 11 больных умерли, но ни в одном случае смерть не была связана с кровотечением и вообще непосредственно с ДВС. По данным И. И. Дерябина и др. (1984), Л. Жамбалжава (1986), ведущей причиной летального исхода травматической болезни крайне редко бывает ДВС, процесс имеет обратимый характер. Однако при летальных исходах в шоковом периоде отме-

чается резко выраженная гипокоагуляция с нарастающей коагулопатией потребления и генерализованной активацией фибринолиза.

Таким образом, при шоке наблюдаются серьезные изменения в различных звеньях системы гемостаза. Степень их выраженности в зависимости от тяжести шока варьирует от кратковременной обратимой гиперкоагуляции и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов до коагулопатии потребления и гиперфибринолиза.

12.2. ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА*

12.2.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Взаимоотношения между образованием сгустка и лизисом в системе гемокоагуляции строго сбалансированы. В здоровом организме практически невозможен процесс бесконечного образования свертка, так же как невозможен непрерывный его лизис. При шоке в результате нарушения микроциркуляции нарушается газообмен между кровью и тканями, что приводит к развитию тканевой гипоксии и ацидозу, в результате чего наступают изменения в свертывающей системе крови. Эти нарушения являются основой для развития, с одной стороны, процесса диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а с другой — геморрагического диатеза вследствие так называемой коагулопатии потребления (Яковлев В. Б., 1998).

При лечении больного с кровотечением необходимо в первую очередь определить, является ли оно локальным или представляет собой результат общих расстройств гемокоагуляции. Гемостатическая недостаточность и кровотечение могут быть обусловлены: тромбоцитопенией, функциональной патологией тромбоцитов, патологическим состоянием сосудистой стенки, дефицитом или дефектом факторов коагуляции, повышенным фибринолизом, а также сочетанием этих причин (Моисеев В. С., 1999; Костюченко А. Л., 2000).

При оценке характера кровотечения следует учитывать анамнез, клиническую картину, данные лабораторных исследований. Из анамнеза значимым являются имевшиеся ранее длительные кровотечения после травм и операций, что может указывать на дефекты системы гемостаза, однако не является специфичным для какого-либо типа его расстройств. Такие кровотечения могут быть связаны как с дефицитом и расстройством функциональной активности тромбоцитов, так и с дефицитом факторов свертывания крови или повышением фибринолитической активности.

* Авт. Ю. М. Стойко, И. Н. Есютин, С. В. Смиренин.

Клинические признаки нарушений в системе гемостаза зависят от того, в каком звене происходят нарушения. Экхимозы и петехии свидетельствуют о нарушении функции тромбоцитов или о наличии острого сосудистого стаза. Наблюдается кровоточивость слизистых оболочек рта, десен, петехиальные высыпания в местах давления на кожу после наложения жгутов на конечности или измерения артериального давления. Время кровотечения обычно удлиняется при снижении числа тромбоцитов до уровня ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Носовые кровотечения чаще бывают при нарушении функции капилляров (в частности, при авитаминозах), но могут встречаться и при острых тромбоцитарных расстройствах. Пурпура и меноррагия наиболее часто возникают при болезни Виллебранда, тромбоцитопения — при дисфункциях тромбоцитов, а также при повышенной чувствительности к производным ацетилсалициловой кислоты. Спонтанные гемартрозы и глубокие мышечные гематомы практически всегда указывают на возможность гемофилии. Развитие у больного множественных кровотечений из мест уколов, операционных разрезов, трахеостомы, при сопутствующем кровотечении из поврежденных слизистых оболочек свидетельствует о развитии ДВС-синдрома. Однако этот синдром — состояние практически всегда ситуационное, т. е. он обусловлен каким-либо предшествующим патологическим явлением, например кровотечением, сепсисом и др.

Патологический фибринолиз может развиваться при травмах, сопровождающихся большой кровопотерей и значительным повреждением, в основном мышечной ткани. Из поврежденных тканей выделяется большое количество активаторов плазминогена, которые, попадая в кровоток, способствуют превращению неактивного плазминогена в плазмин. Клинически фибринолиз проявляется кровотечениями из травмированных тканей, в том числе из мест уколов и разрезов (Савельев В. С., 1990; Яковлев В. Б., 1998). Отсутствуют кровотечения из неповрежденных тканей, кровоизлияния в полости. Характерно развитие фибринолиза на фоне острой печеночной недостаточности, выражающейся, в частности, в утрате печенью способности инактивировать избыток активаторов плазминогена.

Гипокоагуляция вследствие потери плазменных факторов свертывания клинически проявляется повышенной кровоточивостью, макрогематурией.

О причине клинически определяемых расстройств гемостаза в ходе дифференциальной диагностики наиболее точно можно судить после проведения специальных лабораторных тестов (Клочков Н. Д., 1994; Савельев В. С., 1990; Яковлев В. Б., 1998). Целесообразно начинать с использования простейших скрининговых тестов для оценки следующих расстройств:

- тромбоцитарных (число тромбоцитов, время кровотечения, исследование мазка);
- капиллярных (турникетная проба, время кровотечения);

— гемокоагуляции (протромбиновое время; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); тромбиновое время, концентрация фибриногена).

Если скрининговые тесты указывают на отклонения от нормы, то для дифференциальной диагностики необходимо провести более подробное исследование показателей тестов, факторов коагуляции крови, качества тромбоцитов, состояния фибринолитической и антитромбиновой систем.

Кровотечение, возникшее вследствие патологического состояния тромбоцитов или их дефицита в крови, может быть остановлено продолжительным давлением в месте повреждения и обычно после этого не возобновляется. В противоположность этому при кровотечениях, обусловленных дефектами коагуляционного процесса, т. е. когда невозможно образование сгустка или замедляется его образование и повышен фибринолиз, давление в месте повреждения сосуда эффекта не дает. Прекратившись, такое кровотечение, как правило, вскоре возобновляется (обычно из-за лизиса сгустка). Подобные кровотечения нередко возникают через несколько часов после операции и бывают не слишком интенсивными. Это классический вариант кровотечения, обусловленного расстройствами коагуляции крови. Если не проводится лечение, то такое кровотечение может продолжаться буквально сутками (Риккер Г., 1987). Другой характерной чертой является отсутствие образования сгустка излившейся крови.

При лабораторном тестировании для оценки роли тромбоцитов в процессе гемокоагуляции подсчитывают их в камерах и определяют время кровотечения. При нормальных показателях этих тестов можно быть уверенным, что кровотечение не связано с расстройством функции тромбоцитов или их дефицитом.

Утилизация тромбоцитов имеет место при ДВС-синдроме, когда в формирующиеся внутри сосудов тромбы включается большое число тромбоцитов, а костный мозг не успевает их продуцировать (Савельев В. С., 1990). Тромбоцитопения может быть также обусловлена активацией тромбоцитов и их последующей утилизацией в результате дефицита простациклина (Яковлев В. Б., 1998; Byrness J. J., 1979). Тромбоцитопения может быть обусловлена и лекарственными веществами, и острыми инфекционными заболеваниями. В плазме крови лекарства или их метаболиты могут образовывать комплексы с белками, которые способны проявлять себя как антигены. На поверхности тромбоцитов образуются антитела к иммуноактивным комплексам антигенов, происходит вторичная адсорбция комплексов на поверхности тромбоцитов, преждевременно разрушающая их. Нормальная продолжительность жизни тромбоцитов около 10 дней, а при иммунных конфликтах она укорачивается до нескольких дней или нескольких часов.

Во всех случаях патологической кровоточивости кожи или слизистых оболочек следует исключить патологию тромбоцитов, даже если общее число их в периферической крови не изменено.

Расстройства функционального состояния тромбоцитов могут быть первичными, связанными с каким-либо изменением качества самих тромбоцитов (например, с изменением их метаболизма), или вторичными, возникающими в результате шока.

С целью дифференциальной диагностики нарушений коагуляционной функции ориентировочную информацию о первичном звене расстройства коагуляции как причины геморрагического синдрома можно получить, применяя скрининговые тесты (Риккер Г., 1987). Каждый из трех приведенных тестов способен в наибольшей степени отражать узкий диапазон дефекта, поскольку характеризует один из трех механизмов образования сгустка: внутренний, внешний и непосредственный механизм превращения фибриногена в фибрин.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) максимально отражает более ранние стадии образования сгустка, на которых начинается действие факторов внутреннего механизма — XII, XI, IX, VIII. Сдвиги протромбинового времени в большей степени отражают более поздние этапы коагуляции крови — образование ф. Ха, дефицит ф. V, недостаток протромбина или дефицит (избыток) фибриногена.

Если обнаружено удлинение АЧТВ, подтверждающееся при повторных постановках теста с использованием 50 %-ной смеси плазмы больного и нормальной плазмы, то это может свидетельствовать о дефиците какого-либо из названных факторов или их ингибиции, например иммуноглобулином G, который инактивирует один из коагуляционных белков.

Причины дефицита коагуляционных факторов различны (Клочков Н. Д., 1994; Моисеев В. С., 1999; Яковлев В. Б., 1998). Он может быть связан с нарушением или полным прекращением синтеза коагуляционных протеинов в печени, качественными нарушениями молекул белков, из которых образуется коагуляционный протеин при дефиците ферментов, необходимых для синтеза. Недостаточность коагулирующих факторов нередко связана с повышением их потребления патогенными антителами или ингибиторами.

Спонтанный фибринолиз характеризуется резкой активацией фибринолиза (до 40 % и выше), значительным удлинением тромбинового времени.

При гипокоагуляции в коагулограмме отмечается снижение содержания фибриногена, уменьшение гематокрита, толерантности плазмы к гепарину, увеличение времени рекальцификации плазмы.

При врожденных расстройствах коагуляции дифференциальная диагностика классической гемофилии и болезни Кристмаса (дефицит ф. IX) основывается на нормальном содержании тромбоцитов в крови, так же, как и их функции. В то же время клинически тяжесть заболевания тесно коррелирует с дефицитом ф. VIII или ф. IX. Для этих расстройств характерны спонтанные носовые кровотечения, гемартрозы (имевшиеся в анамнезе). При

полном отсутствии ф. VIII, если не проводится специальная терапия, очень часто возникают тяжелые спонтанные кровотечения после незначительных повреждений, иногда приводящие к смертельным исходам. Болезнь Виллебранда характеризуется продолжительным временем кровотечения, снижением адгезивной способности тромбоцитов, уменьшением содержания коагулоактивного ф. VIII и его иммунной антигенной активности. При классической болезни Виллебранда одновременно снижаются все три показателя активности ф. VIII, хотя описано, например, состояние, при котором нормальное содержание антигена сочеталось со снижением адгезивной активности тромбоцитов и изменением их электрофоретической активности.

12.2.1.1. Флеботромбоз

Нарушения в системе свертывания могут манифестировать повышением тромбообразования. Одной из основных причин гиперкоагуляции при травматическом шоке является снижение в плазме уровня антитромбина III из-за значительного поступления в кровоток из поврежденных тканей тромбопластических веществ. Развитию данного состояния способствуют кровопотеря, длительный период артериальной гипотензии, травматический токсикоз, продолжительное и травматичное хирургическое вмешательство, продолжительное пребывание в вынужденном лежачем положении, а также факторы риска, такие как ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая почечная недостаточность, рак (Баркаган З. С., 1998; Рябов Г. А., 1994).

Повышение тромбообразования может проявляться тромбофлебитом вен нижних конечностей либо протекать бессимптомно. При тромбофлебите, как правило, у больных возникает чувство болезненного сдавления мышц голени и бедра, не исчезающее при изменении положения конечности. Больные жалуются на парестезии, чувство тяжести и усталости в нижней конечности, реже на острые раздражающие боли. При осмотре выявляется увеличение окружности голени. Появляются боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (симптом Гоманса). Вена плотная, болезненная. Присутствует цианоз и отек конечности. Первоначально температура конечности нормальная, но в результате спазма вен и артерий конечности температура конечности снижается. Возникает острый ишемический синдром, называемый псевдоэмболизмом или «белой болевой флегмазией». В отличие от острого тромбоза артерии, если придать пораженной конечности приподнятое положение, заметно ослабевают боли, быстро уменьшается цианоз кожи и отек мягких тканей.

Больные илеофemorальным тромбозом внезапно начинают отмечать боли в паховой области и по переднебвнутренней поверхно-

сти бедра умеренной интенсивности, иррадиирующие в дистальные отделы конечности. Быстро развивается отек, который распространяется на всю конечность, нижние отделы живота, поясничную область. Сдавлением отечными тканями артерий и их спазмом обусловлена острая ишемия конечности, проявляющаяся резкими болями в дистальных отделах, нарушением чувствительности в области стопы и нижней трети голени, прекращением пульсации артерий, начиная с подколенной. Характерный признак — болезненность тканей в области скарповского треугольника. Для тромбоза вен таза характерны тенезмы, дизурия, боли в анальной области, небольшая эритроцитурия.

При распространенном тромбозе всех глубоких вен нижней конечности и таза конечность резко увеличена в объеме, отекает, плотная. Кожа приобретает темно-голубую или почти черную окраску. На ней появляются пузыри с серозной или геморрагической жидкостью — «синяя флегмазия». Характерны сильные боли, отсутствие пульсации периферических артерий. В тяжелых случаях развиваются шок, гангрена конечности.

Лабораторные данные отражают изменение системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Укорачивается время свертываемости крови, время рекальцификации, тромбиновое время, снижаются показатели свободного гепарина, толерантности плазмы к гепарину. Повышены показатели протромбинового индекса, фибриногена. Реакция на фибриноген В — положительна. Показатель фибринолитической активности крови снижен.

Инструментальные методы, позволяющие подтвердить тромбоз и определить его границы, — это радиоиндикация с фибриногеном, меченым J-125, флебография, ультразвуковое доплеровское сканирование (Иванов Е. П., 1991).

12.2.1.2. Тромбоэмболия легочной артерии

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) в настоящее время представляет собой один из основных источников венозных тромбоэмболических осложнений (Малиновский Н. Н., 1997; Мачабели М. С., 1970; Мат-лы IX Всерос. съезда хирургов, 2000). В ряде случаев первым и единственным проявлением ТГВ является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая встречается у 1,3 % больных и остается одной из основных причин смерти в раннем послеоперационном периоде (летальные исходы у 0,3 % — 1,0 % оперированных) (Мачабели М. С., 1970; Савельев В. С., 1990, 1999).

Не исключением является ТЭЛА у шоковых больных, преимущественно в раннем периоде травматической болезни. При тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии большинство больных умирает в первые 30–40 мин. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии может иметь следующие проявления.

1. Повторные «пневмонии» неясной этиологии, часть которых протекает как плевропневмония. Вначале появляется боль в грудной клетке, а подъем температуры запаздывает на 1–2 дня. При истинной пневмонии высокая температура и озноб предшествуют боли.

2. Быстро преходящие сухие плевриты: колющие боли, шум трения плевры, субфебрилитет. Эти симптомы исчезают через 1–2 дня, в отличие от истинного плеврита, длящегося 2–3 недели.

3. Повторные немотивированные обмороки, нередко сочетающиеся с ощущением нехватки воздуха, тахикардией.

4. Внезапно возникающее чувство сдавления в груди, протекающее с затруднением дыхания и последующим повышением температуры тела.

5. «Беспричинная» лихорадка, не поддающаяся действию противовоспалительной терапии и антибиотиков.

6. Появление и нарастание сердечной недостаточности, резистентной к терапии гликозидами и салуретиками.

Болевой синдром протекает в следующих вариантах: а) ангинозоподобный с локализацией боли за грудиной; б) легочно-плевральный (острая боль в груди, усиливающаяся при дыхании и кашле); в) абдоминальный (острая боль в правом подреберье, сочетающаяся с парезом кишечника, икотой), обусловленный воспалением диафрагмальной плевры, острым набуханием печени.

При аускультации легких — ослабленное дыхание, мелкопузырчатые влажные хрипы на ограниченном участке, шум трения плевры. Артериальная гипотензия (или коллапс) сочетается с повышением венозного давления. Синдром острого легочного сердца: патологическая пульсация, акцент II тона, систолический шум во II межреберье слева, пресистолический (реже) или протодиастолический (чаще) «галоп» у левого края грудины, набухание шейных вен, печеночно-яремный рефлюкс (симптом Плеша).

Церебральные расстройства, обусловленные гипоксией головного мозга, проявляются сонливостью, заторможенностью, головокружением, потерей сознания, двигательным возбуждением или выраженной адинамией, судорогами в конечностях, непроизвольной дефекацией и мочеиспусканием.

Рентгенологические признаки ТЭЛА следующие: взбухание легочного конуса и расширение тени сердца вправо за счет правого предсердия; резкое расширение корня легкого, его обрубленность, деформация; локальное просветление легочного поля на ограниченном участке; дисковидные ателектазы в легких; высокое стояние диафрагмы на стороне поражения; расширение тени верхней полой и непарной вен; инфильтрация легочной ткани (инфаркт легкого).

ЭКГ-признаки ТЭЛА: синдром SI QIII, отрицательные зубцы T в V1 — V3, подъем ST в V1 — V3, III, aVR, aVF; депрессия ST в V5 — V6, I, II, aVL; признаки блокады правой ножки пучка Гисса, «легочные» зубцы R.

При подозрении на ТЭЛА, если позволяет состояние больного, следует провести перфузионное сканирование легких (Рускин В. В., 1998; Catalano M., 1987). Нормальная сканограмма позволяет с достаточной уверенностью отвергнуть предполагаемый диагноз. Если после сканирования легких сохраняются сомнения, то показано проведение ангиопульмонографии.

Профилактика ТЭЛА у пострадавших с шоком проводится исходя из степени риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений. Для практических целей выделяют высокую, среднюю и низкую степени риска (Савельев В. С., 1999). К первой группе относятся пациенты в возрасте до 40 лет, с несложненными операциями — риск развития ТГВ у них составляет около 2 %, а смертельная легочная эмболия — 0,02 %. Во вторую группу входят все больные старше 40 лет либо в возрасте до 40 лет, имеющие острый инфаркт миокарда или переломы голени, при этом ТГВ возникает у 10–20 % больных, а тромбоэмболия легочной артерии — в 0,2–0,5 % случаев. К группе высокого риска относятся больные, ранее перенесшие тромбоз и/или эмболию, а также оперированные по поводу распространенных злокачественных новообразований. У них ТГВ диагностируется в 40–70 %, а летальная тромбоэмболия у 1–5 % пациентов. Риск возникновения ТЭЛА возрастает у больных с увеличением возраста, при продолжительности оперативного вмешательства свыше 45 мин, при длительном постельном режиме в пред- или послеоперационном периодах, при тромбофилии, ожирении, тяжелых хронических заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сепсисе, имеющих варикозное расширение вен нижних конечностей.

12.2.2. ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Основным принципом лечения пострадавших при возникновении нарушений в системе гемостаза является его коррекция в зависимости от клинической картины и данных лабораторного исследования. При возникновении геморрагических осложнений проводится заместительное лечение препаратами крови, а при гиперкоагуляции применяются препараты антикоагуляционной направленности.

Лечебные мероприятия при нарушениях в системе свертывания включают в себя также адекватное восполнение объема циркулирующей крови, дезинтоксикационную терапию, назначение небольших профилактических доз антикоагулянтов (гепарин, фраксипарин, клексан и др.).

Выбор заместительной терапии при геморрагических состояниях зависит от имеющегося дефицита факторов свертывания. Так, лечение фибринолиза необходимо проводить с применением

ингибиторов протеолиза (контрикал, гордокс) в максимальных дозах и заместительной терапией (свежезамороженная плазма, альбумин). Лечение гипокоагуляции заключается в трансфузии свежезамороженной плазмы, фибриногена и свежей донорской крови. При лечении тромбоцитопенических кровотечений иногда используют трансфузию цельной свежей крови, однако предпочтительнее трансфузия тромбоцитной массы. Необходимость лечения тромбоцитопении в клинических условиях возникает в тех случаях, когда число тромбоцитов становится меньше $50 \times 10^9/\text{л}$. Однако следует помнить о технических трудностях. Это прежде всего быстрая потеря функциональной активности тромбоцитов при их хранении после забора и сепарации. Обычно функциональная активность их остается удовлетворительной не более 48–72 ч. Тромбоциты, хранимые при температуре 4 °С, имеют короткие сроки жизни после переливания и эффективны не более суток (Slichter S. J., Harker L. A., 1976). Их предпочтительнее использовать для лечения острых кровотечений или их последствий. Если тромбоциты хранятся при температуре 22 °С, то продолжительность их жизни после переливания (и эффект) увеличивается примерно до 48–72 ч. Тромбоцитопения может быть также обусловлена активацией тромбоцитов и их последующей утилизацией в результате дефицита простациклина. Трансфузия плазмы или ее замена может прервать процесс избыточной тромбоцитарной активности, поскольку при этом в кровь поступает достаточное количество плазменных факторов, способствующих высвобождению простациклина из сосудистой стенки (Byrnes J. S., Liam E., 1979). Дефицит плазменных факторов можно корректировать инфузией нормальной плазмы, тогда как ингибирующее влияние иммуноглобулина нельзя корректировать трансфузией плазмы и удлинение АЧТВ останется прежним.

При болезни Виллебранда наиболее эффективны криопреципитаты и менее эффективны концентраты ф. VIII. Другие врожденные расстройства функции плазменных факторов свертывания крови встречаются реже. Обычно их лечение связано с необходимостью возмещения недостающего фактора, и это, как правило, может быть достигнуто инфузией свежезамороженной плазмы.

Лечение тромбоза глубоких вен голени и, как следствие, ТЭЛА является трудным и не всегда успешно решаемым делом. Именно поэтому целесообразнее проводить профилактические специфические и неспецифические мероприятия (в зависимости от группы риска), направленные на предотвращение возможных осложнений (Балуда В. П., 1999; Савельев В. С., 1999; Samama Ch. M., 1999; Salzman E. W., 1982; Slichter S. J., 1976). В группе больных с низким риском послеоперационных венозных осложнений следует использовать неспецифические профилактические мероприятия (эластическая компрессия ног и максимально ранняя активизация пациента). Специфическая антикоагулянтная профи-

лактика у этих больных не проводится. Умеренный риск развития тромбоэмболических осложнений диктует необходимость дополнительного профилактического назначения антикоагулянтов в малых дозах. При высоком риске тромбоэмболических осложнений профилактическое назначение антикоагулянтных препаратов целесообразно сочетать с методами ускорения венозного кровотока.

В настоящее время у больных с умеренным риском осложнений обычно используют малые дозы гепарина — до 10 000 ед. в сутки, либо НМГ — фраксипарин, клексан, фрагмин. При высоком риске дозы антикоагулянтов выше. Так, гепарин рекомендуют по 5000 ед. 4 раза в сутки, клексан — по 40 мг, а фраксипарин по 7500 АХа, при этом НМГ вводятся однократно. Вопрос о начале применения антикоагулянтов остается дискуссионным. Практически все хирурги склонны считать назначение гепарина до хирургического вмешательства нецелесообразным из-за высокой частоты операционных кровотечений, в то же время многие исследователи (Баркаган З. С., 1998; Матер. IX Всерос. съезда хирургов, 2000; Samama Ch. M., 1999; Slichter S. J., 1976; Catalano M., 1987) рекомендуют НМГ вводить за 12 ч либо непосредственно перед операцией независимо от степени риска, объема и вида хирургического вмешательства. Во всех случаях длительность применения антикоагулянтных препаратов должна быть не меньше 7 суток.

При возникновении ТЭЛА применяют консервативный и хирургический методы. По данным литературы, при консервативном методе применяют антикоагулянты и фибринолитики (Балуда В. П., 1999; Баркаган З. С., 2000; Малиновский Н.Н., 1997). Гепарин вводят внутривенно, непрерывно, по 30–50 тыс. ед. в сутки. Антикоагулирующее действие гепарина считается адекватным, если время свертывания крови удлиняется в 1,5–2 раза по сравнению с исходным. Во время антикоагулянтной терапии необходимо исследовать концентрацию антитромбина III. При его дефиците целесообразно вводить свежеразмороженную плазму. Длительность введения гепарина в среднем составляет 7–10 суток в зависимости от клинического эффекта. Примерно на 7-е сутки, не снижая дозу гепарина, назначаются антикоагулянты непрямого действия, чаще всего финилин. Введение гепарина отменяется при снижении индекса протромбина до уровня 30–40 %. Назначение гепарина, как правило, необходимо сочетать с применением низкомолекулярного декстрана (реомакродекс и др.), уменьшающего адгезивно-агрегационную активность форменных элементов крови, в первую очередь тромбоцитов, при разрушении которых выделяется тромбопластин (Балуда В. П., 1999; Баркаган З. С., 1999; Иванов Е. П., 1991). Опыт применения низкомолекулярного гепарина при лечении ТЭЛА, по данным литературы, незначительный (Баркаган З. С., 2000).

На современном этапе развития медицинской науки оперативное лечение эмболии легочной артерии не является единственным, способным спасти жизнь больного и привести его к выздоровлению. Остается актуальным и дискуссионным вопрос о показаниях к эмболектomie из легочной артерии. По мнению одной группы авторов, эмболектomie следует выполнять у всех пациентов с массивной и субмассивной эмболией легочной артерии. Другие полагают, что эмболектomie является последним шансом спасения жизни пациента и считают, что абсолютными показаниями к операции являются: а) тромбоэмболия ствола и главных ветвей легочной артерии; б) тромбоэмболия главных ветвей легочных артерий (с одной или с обеих сторон) при стойкой артериальной гипотензии, не поддающейся консервативному лечению (Иванов Е. П., 1991; Костюченко А. Л., 2000; Мачабели М. С., 1970).

При наличии аппарата искусственного кровообращения показана срочная операция у больных с массивной эмболией легочной артерии, когда доказана обтурация ствола и главных ветвей легочной артерии. Операция целесообразна также, если тромболитическая терапия в течение 5–8 ч не улучшает состояние больного и сохраняется клиника кардиогенного шока (Баркаган З. С., 2000, Бояринов Г. А., 1992).

Для профилактики рецидива заболевания консервативную терапию и хирургическое вмешательство на легочной артерии следует дополнять имплантацией кавафилтра (Малиновский Н. Н., 1997).

При выраженной кровопотере, когда программа инфузионно-трансфузионной терапии плохо сбалансирована и содержит недостаточно компонентов заместительной терапии (крови, свежезамороженной и сухой плазмы, альбумина), развивается гемодилюционная гипокоагуляция — геморрагический синдром после массивных переливаний донорской крови (Костюченко А. Л., 2000; Яковлев В. Б., 1998). При этом образуется относительный дефицит тромбоцитов и плазменных факторов свертывания. Гемодилюционная гипокоагуляция также может развиваться после переливания большого количества низкомолекулярных декстранов. Эти вещества имеют способность инактивировать фактор Виллебранда.

Сходное состояние развивается после массивных переливаний консервированной донорской крови. Это обусловлено тем, что в крови, хранящейся более 24 ч, отсутствуют активные тромбоциты, резко снижено содержание ф.ф. VIII, V и XI. Иногда тромбоцитопения развивается в течение недели после переливания донорской крови. Это обусловлено наработкой в крови больного антител против перелитых донорских тромбоцитов с последующим деструктивным влиянием иммунных комплексов на собственные тромбоциты.

Кровотечения, происходящие при гемодилюции, не носят такого злокачественного характера, как при ДВС-синдроме. Дан-

ные лабораторных исследований о гемодилюции свидетельствуют (снижение гематокрита, эритропения, лейкопения, тромбоцитопения, снижение общего белка) и гипокоагуляции. В отличие от ДВС-синдрома поражение системы гемостаза не тяжелое, при этом отсутствует фаза гиперкоагуляции. Гемодилюционная гипокоагуляция хорошо поддается коррекции растворами свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы, свежей донорской крови.

Таким образом, нарушения свертывающей системы крови при шоке носят многоплановый характер и не являются специфичными для данного заболевания. Для коррекции этих нарушений во многих случаях требуются нестандартные методы лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Андреев Г. В., Подорожская Л. В. Фибринолиз в тканях сердца, легких, печени, селезенки и почек у крыс при электрошоке // Тез. докл. Всесоюз. конф. «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике». — М., 1987. — С. 15-216.

Балуда В. П., Балуда М. В., Гольдберг А. П. и др. Претромботическое состояние: Тромбоз и его профилактика. — М.: Зеркало-М, 1999. — 297 с.

Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1998. — 525 с.

Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М.: Ньюдиамед, 2000. — 142 с.

Бояринов Г. А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови // Основы интенсивной терапии в хирургической клинике. — Нижний Новгород, 1992. — С. 61-101.

Братусь В. Д. Геморрагический шок // Клиническая хирургия. — 1991. — № 3. — С. 61-64.

Вазнер Е. А., Черешнев В. А., Заугольников В. С. и др. Состояние системы гемостаза в раннем посттравматическом периоде сочетанной травмы // Тез. докл. Всесоюз. конф. «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике». — М., 1987. — С. 172.

Грицук В. И., Нетяженко В. З., Сониная Н. В. и др. Свертывающая и фибринолитическая активность плазмы и тромбоцитов, реологические свойства венозной и артериальной крови у больных острым инфарктом миокарда. — Тез. докл. Всесоюз. конф. «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике». — М., 1987. — С. 123-124.

Дранник Г. Н., Ена Я. М., Варецкая Т. В. Продукты расщепления фибрина (фибриногена) при патологических процессах, биохимические и клинические аспекты. — К.: Здоровье. — 1987. — С. 184.

Дерябин И. И., Насонкин О. С., Немченко Н. С. и др. Состояние свободно-радикального окисления и система гемостаза в динамике травматической болезни // Вестн. хирургии. — 1984. — № 9. — С. 86-89.

Жамбалжав Л. Система гемокоагуляции при травматической болезни // Автореф. дисс. канд. — Л., 1986.

Жданов В. С., Богданович Н. К., Брагин М. А. и др. Кардиогенный шок, внезапная смерть // Арх. патологии. — 1983. — № 12. — С. 37-44.

Золотокрылина Е. С. Стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у больных с массивной и тяжелой сочетанной травмой после реанимации // Анестезиология и реаниматология. — 1999. — № 1. — С. 13-18.

Зербина Д. Д., Лукасевич Л. Л. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови как основное морфологическое проявление шока // Арх. патологии. — 1983. — № 12. — С. 13-20.

Золотокрылина Е. С., Гридчин И. Е. Влияние низкомолекулярных гепаринов на профилактику и лечение посттравматического шока // Анестезия и реаниматология. — 2000. — № 6. — С. 34–37.

Зяблицкий В. Ш., Иашивили В. И. Проблемы гемостаза в патогенезе и клинике ожоговой болезни // Тез. докл. Всесоюз. конф. «Поражения сосудистой стенки и гемостаз». — М., 1983. — С. 376–378.

Иванов Е. П. Руководство по гемостазиологии. — Минск, 1991. — 300 с.

Калмыкова И. Б. Роль внутрисосудистого свертывания в патогенезе травматического шока // Тез. докл. 1-го Всесоюз. съезда гематологов и трансфизиологов. — М., 1979. — С. 364.12.

Каньшина Н. Ф. Органопатология бактериального шока // Арх. патологии. — 1963. — № 12. — С. 20–27.

Костюченко А. Л., Гуревич К. Я., Лыткин М. И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. — СПб.: Спец. лит-ра, 2000. — 575 с.

Клочков Н. Д., Тимофеев И. В., Коваленко В. И. Анализ летальных исходов от ТЭЛА // Вестн. хирургии. — 1994. — № 5–6. — С. 33–36.

Ломазова Х. Д., Полянова Л. М., Астрина О. С. и др. Механизмы тромбогеморрагических явлений при менингококковой инфекции. — В кн.: Клинические и экспериментальные аспекты регуляции агрегатного состояния крови / Под ред. С. А. Георгиевой. — Саратов, 1984. — С. 39–46.

Лукьянова Т. И., Козельская А. В., Тленников И. Н. Особенности активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при экстремальных состояниях. — Тез. докл. Всесоюз. конф. «Поражения сосудистой стенки и гемостаз». М., 1983. — С. 614–615.

Лусов В. А., Белоусов В. В., Бокарев И. Н. Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. М.: Медицина, 1976. — С. 192.

Макацария А. Д., Добровольский Б. И., Сорокина М. И. Прогностическое значение параметров системы гемостаза у больных с септическим шоком. — Тез. докл. Всесоюз. конф. «Поражения сосудистой стенки и гемостаз». — М., 1983. — С. 170–172.

Малиновский И. Н. Эмболия легочной артерии — не злой рок: Актовая речь / НЦХ РАМН. — М., 1997.

Мачабели М. С. Коагулопатические синдромы. — М.: Медицина, 1970. — 304 с.

Моисеев В. С. Тромбоэмболия легочной артерии: лечение и профилактика // Клинич. фармакология и терапия. — 1999. — № 2. — С. 91–95.

Некрутенко Л. А. Методы и средства трансфузионной медицины в клинике внутренних болезней. — Руководство по трансфузионной медицине / Под ред. Е. П. Сведенцова. — Киров, 1999. — С. 541–549.

Петрищев Н. Н. Патфизиологические аспекты боли. В кн.: Болевой синдром / Под ред. В. А. Михайловича и Ю. Д. Игнатова. — Л.: Медицина, 1990. — С. 134–145.

Петрищев Н. Н. Тромборезистентность сосудов. СПб.: АНТ-М., 1994. — 130 с.

Пивоварова Л. П. Иммунология тяжелой механической травмы. — В кн.: Сочетанная травма и травматическая болезнь (общие и частные вопросы патогенеза, клиники и лечение) / Под ред. С. А. Селезнева, В. А. Черкасова. — Пермь: Пермская гос. мед. акад., 1999. — С. 54–65.

Плешаков В. Т., Цыбуляк Г. Н. Свертывающая и фибринолитическая системы крови при травматическом шоке // Вестн. хирургии, 1971. — № 6. — С. 94–96.

Ройт А., Бростов Дж., Мейл Д. Иммунология. — М.: Мир, 2000. — С. 330.

Рускин В. В. Тромбозы в кардиологической практике. — СПб.: Невский диалект, 1998. — 125 с.

Российский консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбозических осложнений». Проект. — М., 2000. — 20 с.

Рыбалка А. Н., Пасечников Ю. П., Хадживаниели Э. Н. и др. Особенности системы гемостаза и ее коррекция при акушерском геморрагическом шоке. — Тез. докл. Всесоюз. конф. «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике». — М., 1987. — С. 283–284.

Рябов Г. А. Синдромы критических состояний. — М.: Медицина, 1994. — С. 28–29.

Савельев В. С. Тромбоэмболия легочной артерии — важнейшая проблема ангиологии // Клинич. медицина. — 1990. — № 10. — С. 3–5.

Савельев В. С. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // Хирургия. — 1999. — № 6. — С. 60–63.

Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Кириенко А. И. Массивная эмболия легочных артерий. — М.: Медицина, 1990. — 336 с.

Сапожникова Н. А., Баранова Н. В., Михайлова Г. В. и др. Патологическая анатомия травматического шока мирного времени // Арх. патол. — 1983. — № 12. — С. 27–36.

Симонов П. А., Федоров В. Д. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 3. — С. 32–35.

Суваляская Л. А., Цибин Ю. Н., Гальцева Н. С. и др. Состояние калликреин-кининовой и свертывающей системы при травматическом шоке // Клин. мед. — 1980. — № 7. — С. 97–100.

Трушкина Т. В., Голобородько Н. К., Булага В. В. Диагностика и лечение ДВС-синдрома при абдоминальной травме. — Тез. докл. Всесоюз. конф. «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике». — М., 1987. — С. 265–266.

Федорова З. Д., Кацадзе Ю. Д., Котовщикова М. А. и др. Роль эндогенных антикоагулянтов в развитии тромбозов и геморрагий. — В кн.: Клинические и экспериментальные аспекты регуляции агрегатного состояния крови / Под ред. С. А. Гегоргиян. — Саратов, 1984. — С. 64–70.

Ферстате М., Фермилан Ж. Тромбозы / Пер. с франц. — М.: Медицина. — 1986. — С. 336.

Цыбуляк Г. Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. — СПб.: Гиппократ, 1995. — 432 с.

Чурляев Ю. А., Лычев В. Г., Елифанцева Н. Н., Афанасьев А. Г. Клинико-патогенетические варианты ДВС-синдрома у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Анестезиология и реаниматология. — 1999. — № 3. — р. 35–37.

Шенкман Б. З., Грачева И. В. Влияние веропамила и хромогликата на некоторые показатели системы регуляции агрегатного состояния крови и выживаемость кроликов при эндотоксическом шоке // Тез. докл. Всесоюз. конф. «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике». — М., 1987. — С. 28–29.

Шимкевич Л. Л., Егорова В. В., Варавва Б. Н. Значение определения протеина С в хирургической практике. — Тез. докл. Всесоюз. конф. «Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике». — М., 1987. — С. 16–17.

Шок / Пер. с нем. / Под ред. Г. Рикера. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

Шутей Ю., Бондил Т., Кофрица А. и др. Шок: Терминология и классификация. Шоковая клетка: Патфизиология и лечение. — Бухарест, 1981. — С. 515.

Яковлева Н. Е., Ляпина Л. А., Новодержкина И. С., Кирсанова А. К. Уровень эндогенного гепарина как прогностический показатель нарушения свертывания крови после клинической смерти // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 6. — С. 37–39.

Яковлев В. Б. Тромбоэмболия легочной артерии. Диагностика, лечение, профилактика // Русск. мед. журн. — 1998. — Т. VI. — № 16. — С. 1036–1047.

Bennet B., Towler H. M. Hemostatic response to trauma // British. Med. Bull. — 1985. — Vol. 41. — N3. — P. 274–280.

Bergqvist D., Lindblad B. Incidence of of venous thromboembolism / Eds. D. Bergqvist, A. J. Comerota, A. N. Nicolaides, J. H. Scurr. — London; Los Angeles; Nicosia: Med.-Orion Publishing Company, 1994. — P. 3–16.

Blamey S. L., Lowe G. D. O. et al. Protein C antigen levels in major abdominal surgery: relationships to deep vein thrombosis, malignancy and treatment with stanozolol // Thromb. Hemost. — 1985. — Vol. 54. — N3. — P. 622–625.

Blauhut B., Kramer H., Vinazzer H. et al. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: a randomized study // Thromb. Res. — 1985. — Vol. 39. — N1. — P. 81–89.

Byrness J., Liam E. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura // Semin. Thromb. Hemostas. — 1979. — Vol. 2. — P. 199.

Catalano M. Epidemiologia della venosa profonda e dell'embolia polmonare // *Minerva Chir.* — 1987. — Vol. 42. — N 23-24. — P. 2017-2020.

Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis // *Crit. Care Med.*, 2000. — Vol. 28. — N 9. (Suppl.) — P. 9-11.

Colucci M., Stassen J. M., et al. Vasopressin (AVP) induced plasminogen activator (PH) release: is CNS involved? // *Haemostasis.* — 1984. — Vol. 14. — P. 91-96.

Gaetano G., Remmuzzi C., Mysliwice M. et al. Vascular prostacycline and plasmonogen activator activity in experimental and clinical condition of disturbed haemostasis or thrombosis // *Haemostasis.* — 1979. — Vol. 8. — N 3-5. — P. 302-311.

Gando S., Nanzaki S., Kemmotsu O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunction after trauma // application of clinical decision analysis. *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 229. — N1. — P. 121-127.

Garsia-Barreno P., Balibera J. L., Aparicio P. Blood coagulation changes in shock // *Surgery Gynecol. Obstetr.* — 1978. — Vol. 147. — N1. — P. 6-12.

Goldhaber S. Z. Prevention of venous thromboembolism. — New York, 1993. — 607 p.

Gonzales K., Vicente V., Alegre A. et al. Protein C and antithrombin III in acute myocardial infarction // *Thromb. Res.* — 1986. — Vol. 43. — N6. — P. 681-685.

Grant P. J., Tate G. M., Davies J. A., et al. Intra-operative activation on coagulation-a stimulus to thrombosis mediated by vasopressin? // *Thromb. Haemost.* — 1986. — Vol. 55. — N 1. — P. 104-107.

Harbone T., Nicolaidis A. N. The effect of operation and subcutaneous heparin on plasma levels of antithrombin III // *Thromb. Res.* — 1986. — Vol. 43. — N 6. — P. 657-662.

Naesh O., Friis J. T., Hindberg J. et al. Platelet function in surgical stress // *Thromb. Haemost.* — 1985. — Vol. 54. — N4. — P. 849-852.

Nussey S. S., Bevan B. H., Ang V. J. et al. Effect of arginin vasopressin (AVP) infusion on circulation concentration of platelet // *Thromb. Haemost.* — 1986. — Vol. 55. — N1. — P. 34-36.

Paramo I. A., Alforo M. J., Rocha E. Postoperative changes in the plasmatic levels of tissue-type plasminogen activator and its fast-acting inhibitor-relationship to deep vein thrombosis and influence of prophylaxis // *Thromb. Haemost.* — 1985. — Vol. 54. — N 3. — P. 713-716.

Popow-Genic S., Etzel F., Egli H. Die Behandlung der Trombohamorrhagischen Diathese aus der Geringung-physiologie und der Intensivmedizin. — In: *Transactions of first Danube-Symposium on Thrombosis and Haemostasis* (H. Vinazzer ed.). Medicus-Verlag Berlin. — 1980. — P. 272-287.

Samama Ch. M., Samama M. M. Prevention of venous thromboembolism // *Congress of European Society of Anaesthesiology.* — Amsterdam, 1999. — P. 39-43.

Salzman E. W., Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism // *Eds. CoI-man R. W., Hirsh J., Marder V., Salzman E. W.* Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice. — New York: Lippincott, 1982. — 986 p.

Slichter S. J., Harker L. A. Preparation and storage of platelet concentrates // *Brit. J. Haemat.* — 1976. — Vol. 34. — P. 403.

Takahasi H., Urano T., Nagai N et al. Neutrophil elastase may play a key role in developing symptomatic disseminated intravascular coagulation And multiple organ failure in patients with head injury // *J. Trauma.*, 2000. — Vol. 49. — N 1. — P. 86-91.

Tyminski W., Czestochowska E., Szlabowicz J. Relation between electrical shock and fibrinolysis // *Thromb. Death. Haemorrh.* — 1970. — Vol. 24. — N 2. — P. 507-511.

СИСТЕМА ИММУНИТЕТА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ШОКЕ

13.1. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Выраженность реакций естественного (врожденного) и приобретенного иммунитета при травматическом шоке зависит как от характера и силы воздействия на организм повреждающих факторов среды, так и от его резистентности. В результате механического повреждения тканей в крови и тканях организма появляются бактериальные (экзогенные и эндогенные) и тканевые (из очага повреждения) антигены. Стресс и болевая афферентная импульсация, оказывающие влияние на взаимодействие клеток иммунной системы и эндотелиоцитов с медиаторами нервной и эндокринной систем, также влияют на формирование реакций иммунитета. Механическое повреждение тканей и кровопотеря приводят к активации компонентов неспецифической резистентности организма: процессов коагуляции и фибринолиза, а также калликреин-кининовой системы. В эти процессы вовлекаются и клетки иммунной системы, прежде всего тучные клетки и макрофаги.

13.1.1. БОЛЕВАЯ АФФЕРЕНТНАЯ ИМПУЛЬСАЦИЯ

Болевая афферентация при тяжелой травме имеет самостоятельное значение в генезе иммунной недостаточности, проявляющейся в снижении гуморального иммунного ответа. Так, при тяжелой травме у мышей на фоне центрального торможения афферентной болевой импульсации наркотическим анальгетиком пифурбеном число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке оказалось почти в 3 раза больше, чем у мышей с сохраненной болевой афферентацией, и в 1,5 раза — у интактных мышей. Влияние болевого стресса на иммунный ответ может происходить в обход увеличения секреции надпочечниками стероидных гормонов, о чем свидетельствует тот факт, что увеличение секреции надпочечниками стероидных гормонов при политравме не оказывает супрессирующего влияния на гуморальный иммунный ответ и даже усиливает его (Александров В. Н., 1991).

Очевидно, супрессия гуморального иммунитета, нарастающая с увеличением тяжести травмы, обусловлена влиянием кортикостероидов на количество и функциональную активность Th I и II типа, продуцирующих факторы пролиферации В-лимфоцитов и регуляции синтеза антител. Глюкокортикоиды вызывают апоп-

тоз лимфоцитов в тимусе (Ярилин А. А., 2000) и ограничивают эффективность межклеточных взаимодействий в органах иммуногенеза, модулируя экспрессию адгезионных молекул лимфоцитами, дендритными клетками и эндотелиоцитами.

Экзогенные глюкокортикоиды (кортизол, дексаметазон), используемые при лечении шока и его осложнений, дозозависимо угнетают синтез РНК и белков в тимоцитах (клетках вилочковой железы), оказывают прямое лимфолитическое действие, взаимодействуя с мембранными и внутриклеточными рецепторами лимфоцитов, а также снижают продукцию тимических гормонов (сывороточного тимического фактора и тимозинов) эпителиальными клетками тимуса (Сергеев П. В. и др., 1990).

13.1.2. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

Реакции иммунной системы (ИС) в ответ на различную по этиологии травму реализуются через взаимодействие ее с нервной и эндокринной системами. Нейроэндокринная регуляция иммунных реакций обеспечивается координированной активацией гормональной цепи «АКТГ — глюкокортикоиды — пролактин» (Janeway С., 1991).

В то же время клетки ИС участвуют в регуляции гормональных взаимодействий и оказывают влияние на продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина. Интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) — продукт активированных моноцитов и макрофагов различных тканей, в том числе и мозга, способен проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать непосредственное стимулирующее влияние на клетки ядер медиальной преоптической области гипоталамуса (Ефремов О. М. и др., 1990; Sternberg Е. М., 1989), вызывая лихорадку и сонливость. Секретируемый цитокин усиливает продукцию АКТГ в гипофизе, вследствие чего в крови возрастает концентрация кортикостерона, но при непосредственном воздействии ИЛ-1 β на клетки коркового слоя надпочечников происходит угнетение продукции кортикостерона.

Одновременно ИЛ-1 β является одним из ключевых медиаторов иммунного ответа: активизирует Т-хелперы I и в большей степени — II типа, следствием чего является антигеннезависимая активация преимущественно гуморального иммунитета. Образующиеся антитела отличаются меньшей специфичностью по сравнению с антителами, синтез которых индуцирован активированными Т-хелперами II типа.

Усиливая функциональную активность (метаболическую, миграционную, бактерицидную) моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), ИЛ-1 β способствует формированию воспаления и ранней неспецифической защиты организма от инфекции, элиминации эндогенных токсинов после травмы. С этим кле-

точным медиатором связана активация продукции пролактина в гипофизе, способствующая повышению резистентности организма к кровопотере (Крымская Л. Г. и др., 1990). Активированные лимфоциты продуцируют пролактиноподобный фактор, индуцирующий секрецию лимфокинов и пролиферацию лимфоцитов (Holaday J., 1991). Предложенную С. Janeway (1991) цепь гормональных взаимодействий целесообразно дополнить фактором активированных моноцитов и макрофагов ИЛ-1бета и представить ее как «ИЛ-1 β — АКТГ — глюкокортикоиды — пролактин».

Наиболее значимыми в модуляции иммунных реакций и активности факторов неспецифической резистентности при тяжелой механической травме являются глюкокортикоидные гормоны. Кортикостероиды индуцируют апоптоз тимоцитов и зрелых лимфоцитов, что является важным условием элиминации аутореактивных клонов Т-лимфоцитов. Усилению апоптоза Т-хелперов I типа при шокогенной травме способствует увеличение концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) в крови при одновременной сниженной продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона гамма (ИФН γ) (Michie H. R., Wilmore D. W., 1990), что ограничивает аутокринную защиту Т-клеток от апоптоза и обуславливает недостаточность клеточного иммунитета (Hensler T. et al., 1997). Развитие апоптоза Т-лимфоцитов *in vitro* предотвращают физиологические концентрации ИЛ-2 и ИЛ-4 — основных цитокинов, продуцируемых Т-хелперами соответственно I и II типа. Напротив, высокие концентрации цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 или ИФН γ способны индуцировать апоптоз Т-клеток (Migliorati I. et al., 1994). К воздействию индукторов апоптоза в наибольшей степени чувствительны активированные антигенами Т-лимфоциты (Черных Е. Р. и др., 1999).

Вилочковая железа (тимус) является центральным органом иммуногенеза и принимает участие в цепи нейроиммуноэндокринных взаимодействий (Корнева Е. А., 1987). Гормоны тимуса, основная функция которых состоит в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов (тимозины, тимопэтины), участвуют в поддержании баланса продукции гормонов щитовидной железы и половых гормонов, опосредованно оказывают анаболическое и антиоксидантное действие.

13.1.3. КРОВО- И ПЛАЗМОПОТЕРЯ

Органы иммуногенеза (иммунорегуляторные центры головного мозга, костный мозг, вилочковая железа, селезенка, лимфатические узлы и тканевые макрофаги иммунокомпетентных органов, печени, почек и легких) при шоке находятся в режиме ограниченного кровоснабжения (Raff G. et al., 1993), что существенно влияет на метаболизм клеточных элементов и их функциональную активность.

Острая кровопотеря, превышающая 20 % объема циркулирующей крови (ОЦК), угнетает гуморальный иммунный ответ на эритроциты барана мышей. Кровопотеря приводит к снижению функциональной активности Т-лимфоцитов (Abraham E. et al., 1986). Так, кровопотеря в объеме 30 % ОЦК вызывала снижение продукции ИЛ-2 лимфоцитами крови в течение двух часов на 90 %, которая не зависела от числа лимфоцитов и уровня глюкокортикоидов в крови. Угнетение продукции ИЛ-2 Т-хелперами и снижение пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов опосредуется также простагландином Е2 (ПГЕ2), который образуется при циклооксигеназном пути превращений арахидоновой кислоты в активированных моноцитах/макрофагах с супрессорной активностью (Faist E. et al., 1987). Добавление ИЛ-2 в культуру клеток контрольных и опытных животных не приводило к восстановлению пролиферативного ответа лимфоцитов (Abraham E. et al., 1986). В то же время при введении в культуру клеток ИЛ-2 (но не ИЛ-4 или ИНФ γ) отменяется депрессия синтеза иммуноглобулинов, прежде всего IgM (Ertel W. et al., 1989), что свидетельствует о восстановлении кооперации Т- и В-лимфоцитов.

Степень компенсации функций и образования клеточных элементов в органах иммуногенеза в критической ситуации определяется эволюционно закрепленной генетической детерминированностью этапов формирования того или иного клеточного пула (Галактионов В. Г., 1996). Чем выше дифференциация функций клеточной популяции, тем сложнее и продолжительнее процесс восстановления пула. Так, восстановление числа и функциональной активности Т-лимфоцитов происходит в течение 40–60 дней после травмы.

13.1.4. ГИПОКСИЯ

Гипоксия, развивающаяся при тяжелой травме, сопровождается отчетливым угнетением гуморального иммунного ответа и выступает в качестве одного из патогенетических иммуносупрессорных факторов.

В зависимости от выраженности гипоксической гипоксии и концентрации НСО в плазме крови в ответ на антигенную стимуляцию развивается супрессия (снижение НСО) или стимуляция (умеренное увеличение НСО) гуморального иммунного ответа.

13.1.5. АНТИГЕНЕМИЯ

Антигенная инвазия при шокогенной травме возникает в результате повреждения тканей и поступления в кровоток антигенов эндогенных и экзогенных бактерий. Источником эндогенных бактерий и их иммуногенных компонентов, прежде всего липо-

полисахаридов (ЛПС) грам-отрицательной микрофлоры, является главным образом ограниченный в кровоснабжении кишечник (Долгушин И. И. и др., 1985; Nau T., 1991).

Появление антигенов бактерий в зоне повреждения и в крови приводит к немедленной активации местных и системных реакций иммунной системы. Бактериальные эндотоксины (ЛПС) вызывают в течение 15–30 минут после их появления в крови повышение концентрации ФНО α (основные продуценты — активированные лимфоциты и моноциты), усиливающего адгезию циркулирующих гранулоцитов и моноцитов к эндотелию микрососудов и миграцию их в ткани, что сопровождается уменьшением числа циркулирующих гранулоцитов и моноцитов (Trassu K. J. et al., 1987). В пределах первых 30 мин после травмы в крови пострадавших обнаруживается относительный и абсолютный лимфоцитоз и уменьшение относительного содержания в крови нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, а спустя час — тромбоцитов. Одновременно в сыворотке крови происходит повышение концентрации ФНО α , коррелирующее с тяжестью повреждения тканей (Пивоварова Л. П., 1999).

При взаимодействии с антигенами моноциты/макрофаги секретируют ИЛ-1бета, который усиливает провоспалительную активность Т-хелперов, моноцитов, эндотелиоцитов, нейтрофильных гранулоцитов (Trinchieri G. et al., 1993) и в то же время индуцирует продукцию антител плазмочитами. В результате активации Т-хелперов I типа (Т-клеток воспаления) инициируется продукция ИЛ-2 и ИНФ γ , которые при данном пути активации выступают как медиаторы воспаления. ИЛ-2 одновременно является ростовым фактором для Т- и В-лимфоцитов, а также индуктором клеточной цитотоксичности. Маркером активации, обусловленной ИЛ-2, служит экспрессия альфа-цепи рецептора для ИЛ-2 на мембране активированных Т- и В-лимфоцитов, моноцитов.

При обширном повреждении тканей и выраженной антигенемии снижение уровня ИЛ-2 в крови наблюдается в течение 3–21 суток после травмы (Ertel E. et al., 1990).

Количество активированных интерлейкином-2 мононуклеаров при травматическом шоке не изменяется или снижается, но возрастает концентрация в плазме крови растворимых рецепторов ИЛ-2, блокирующих активацию рецептора (Teodorczyk J. A. et al., 1990). Количество клеток, экспрессирующих альфа-цепь рецептора ИЛ-2 (активационные молекулы CD25), снижается лишь при очень тяжелой травме (у погибших в первые дни после травмы пострадавших с шоком III степени), а у выживших пострадавших — спустя 10 суток после травмы.

Интерферон- γ , продуцируемый Th0 и ThI, цитотоксическими Т-лимфоцитами и натуральными киллерами, является сильнейшим индуктором цитотоксичности Т-киллеров, натуральных киллеров и моноцитов. Как ИЛ-2, так и ИНФ γ усиливают бактери-

цидную активность лейкоцитов крови. При шокогенной травме концентрация этих цитокинов в крови снижается (Michie H. R., Wilmore D. W., 1990).

Одновременно моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты, локализованные в очаге повреждения или внедрения инфекционного агента, секретируют значительное количество ИЛ-8 (медиатора острой фазы воспаления), выполняющего функцию хемотаксического фактора для гранулоцитов и обеспечивающего рекрутирование лейкоцитов в ткани (Leukaszewicz G. et al., 1995). В течение первого часа после травмы в крови пострадавших с шоком в 1,5–2 раза уменьшается число нейтрофильных гранулоцитов, способных отвечать на хемотаксический стимул. Снижение направленной подвижности лимфоцитов и моноцитов крови формируется через 12–24 часа после травмы (Пивоварова Л. П., 1986).

Ограничение направленной подвижности лейкоцитов обусловлено преимущественно не внутриклеточными дефектами локомоции, а сложными гуморальными влияниями. В частности, повышение концентрации веществ с хемотаксической активностью (ИЛ-8, ИЛ-1 β , ФНО α компоненты комплемента С3а и С5а^{desarg}, лейкотриенов, продуктов деградации фибрина) в крови приводит к снижению направленного перемещения клеток из кровеносного русла в ткани. При тяжелой травме возрастает концентрация в крови ингибиторов и инактиваторов хемотаксических факторов. Ограничение направленной миграции лейкоцитов в очаг повреждения в первые 24–48 часов после травмы обусловлено также блокадой клеточных рецепторов для хемотаксических факторов эндогенными и экзогенными глюкокортикоидами.

Для второй фазы ответа на эндотоксин, длящейся 5–6 часов, характерно повышение концентрации кортизола в плазме, что способствует увеличению числа циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов и антигенпрезентирующих моноклеаров, экспрессирующих молекулы II класса ГКГС (HLA-DR), и снижению числа Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов в крови (Richardson R. P. et al., 1989).

Тканевая антигенемия обусловлена повреждением иммуногенных органов (головной мозг, хрусталик глаза, яичко). Так, при черепно-мозговой травме различной степени тяжести (в том числе и СГМ) происходит повышение концентрации антимозговых антител (АМАТ) уже в момент поступления пострадавших в стационар. При сотрясении головного мозга легкой степени в течение 5–7 дней после травмы концентрация АМАТ нормализуется. При ушибах головного мозга повышенная концентрация АМАТ сохраняется в течение 14–21 суток, а при осложненном течении черепно-мозговой травмы продолжает возрастать (Пивоварова Л. П. и др., 1992). При повторных травмах мозга повышение концентрации АМАТ выражено в большей степени и более продолжительно.

У пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой (в отличие от пострадавших с монотравмой иной локализации) содержание в крови цитотоксических Т-лимфоцитов и HLA-DR⁺ моноклеаров в крови уменьшается, а в цереброспинальной жидкости возрастает. У этих пациентов обнаруживается умеренная гранулоцитопения, значительное усиление спонтанной (не-направленной) подвижности лейкоцитов крови и снижение их поглотительной способности. Наряду с этим индуцированная хемилюминесценция моноцитов крови усиливается, что является свидетельством незавершенности внутриклеточного проведения сигнала активации. Такое состояние определяется как праймированность клеток и характеризуется высокой готовностью к активации при меньшей дозе активирующего фактора. С появлением в крови многочисленных биологически активных веществ, праймированных лейкоцитов и снижением их направленной миграции в ткани связано развитие системного воспалительного ответа (Маянский Д. Н., 1995).

Тяжелая механическая травма сопровождается длительно сохраняющейся антигенемией вследствие обширных гематом мягких тканей, развития травматического токсикоза и ранних гнойных осложнений. Дополнительным источником антигенов являются инфузии консервированной донорской крови, что безусловно влияет на формирование вторичного иммунодефицита.

Таким образом, реакция иммунной системы на антигенную инвазию на первом этапе характеризуется активацией неспецифических реакций, обусловленных секрецией провоспалительных цитокинов, остро развивающейся дисфункцией Т-лимфоцитов и уменьшением их количества. Тканевые макрофаги и моноциты крови способны в определенной степени компенсировать дефицит Т-клеточного иммунитета и поэтому играют важнейшую роль в формировании резистентности организма к тяжелой травме (Browder W. et al., 1990).

Эффективность элиминации антигенов и токсинов зависит от компетентности ИС пострадавших (Lowry S. F., 1993), функционального состояния печени и почек, степени иммуносупрессивности средств и методов противошокового лечения (Cheadle W. G., 1989; Richardson R. P. et al., 1989).

13.1.6. ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ТОКСИКОЗ

Уменьшение ОЦК приводит к выраженным нарушениям гомеостаза: ограничивается микроциркуляция в органах и тканях, нарушается обмен веществ между паренхиматозными клетками и кровеносным руслом, изменяется обмен газов в организме, метаболические процессы характеризуются преобладанием катаболизма белков, активацией перекисного окисления липидов и гликолиза. Эти изменения, с одной стороны, являются причиной вторичной эндогенной антигенемии и эндотоксикоза, с другой —

следствием распространенной активации эффекторных клеток иммунной системы — моноцитов и тканевых макрофагов, тучных клеток и нейтрофильных гранулоцитов, тромбоцитов.

Сыворотка крови мышей уже через час после тяжелой травмы приобретает тенденцию к супрессии иммунного ответа, а через сутки число антителообразующих клеток в селезенке мышей-реципиентов сыворотки травмированных животных уменьшается в 1,8 раза. Иммуносупрессирующий фактор имеет белковую природу и, очевидно, относится к протеазам: он термолабилен и чувствителен к ингибитору протеаз — контрикалу, так как температурная обработка сыворотки травмированных животных, равно как и преинкубация с контрикалом, лишает ее иммуносупрессорных свойств.

Таким образом, токсемия, болевая афферентация, массивная кровопотеря, гипоксия и антигенемия являются мощными модуляторами иммунного ответа. Эти данные составляют основу для поиска средств и методов патогенетической фармакопрофилактики посттравматической иммунодепрессии. Однако возникает вопрос о маркере эффективности такой фармакопрофилактики, то есть о тех ключевых клетках или этапах иммунного ответа, которые являются основной мишенью для патогенетических (и одновременно иммуносупрессорных) факторов травмы.

13.2. ПАТОГЕНЕЗ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Интегральным результатом и показателем эффективности многочисленных реакций, происходящих на уровне клеток иммунной системы, является гуморальный иммунный ответ, оцениваемый в эксперименте по накоплению антителообразующих клеток в ответ на антигенную стимуляцию, в клинике — по уровню продукции иммуноглобулинов. Важнейшими из этих реакций являются миграция стволовых кроветворных клеток, Т- и В-лимфоцитов и их кооперативное взаимодействие с антигенпредставляющими клетками при формировании иммунного ответа.

Стволовые кроветворные клетки и предшественники Т- и В-лимфоцитов при тяжелой механической травме активно мигрируют из костного мозга. В селезенке тяжело травмированных мышей формируется больше кроветворных колоний, чем у контрольных животных. Об усилении миграции стволовых клеток из костного мозга при тяжелой травме свидетельствует уменьшение их количества в костном мозге. Так, перенос дозированного количества клеток костного мозга травмированного донора сингенному летально облученному реципиенту характеризуется меньшим количеством колоний в селезенке, чем в селезенке реципиентов клеток костного мозга интактных доноров.

Если учесть, что миграция стволовых кроветворных клеток происходит не только в периферические органы иммунной системы (в том числе и селезенку), а захватывает и центральные, в частности тимус, то усиление ее при тяжелой травме безусловно имеет приспособительное значение, суть которого состоит в восстановлении пула Т-лимфоцитов в вилочковой железе и крови. Последнее происходит вследствие усиления миграции Т-лимфоцитов из тимуса. Миграция В-клеток ограничивается, что предопределяет численный дисбаланс Т-и В-лимфоцитов периферической крови.

В селезенке реципиентов «иммунных» макрофагов (захвативших и переработавших антиген) травмированных доноров накапливается в два раза больше АОК, чем в селезенке реципиентов «иммунных» макрофагов и интактных доноров.

Таким образом, ограничение накопления АОК при шоке обусловлено не патологией антигенпредставляющих клеток (ибо функция последних не страдает и даже усиливается), а угнетением функции Т-лимфоцитов и снижением функциональной активности В-клеток.

Патология хелперной функции Т-клеток может быть обусловлена нарушением экспрессии СР-4 корцептора, в норме стабилизирующего взаимодействие Т-клеточного рецептора (ТКР) с антигеном в комплексе с молекулами II класса ГКГС (мономорфным эпитопом бета-цепи молекул DR, DQ, DP антигенпредставляющих клеток), а также ограничением или блокадой проведения сигнала активации в результате инактивации внутриклеточных звеньев сигнализации токсинами и метаболитами, кортикостероидами. Взаимодействие антигенного комплекса с молекулами ТКР, не сопровождающееся формированием сигнала активации, ограничивает продукцию ИЛ-2. В конечном итоге нарушается дифференцировка Т-клеток в Т-хелперы, а значит, и продукция фактора стимуляции В-клеток — интерлейкина-4 (ИЛ-4).

Патология В-лимфоцитов может быть вызвана нарушением антигензависимой программы дифференцировки В-клеток (образование В-лимфоцитов, содержащих поверхностные иммуноглобулины, из пре-В-клеток в костном мозге) либо антигензависимой программы, индуцируемой контактом с антигеном и Т-лимфоцитами-хелперами.

Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов не страдает. Перенос сингенной суспензии селезенки, в которой происходит антигензависимая дифференцировка пре-В-клеток в В-лимфоциты, травмированных доноров вместе с антигеном приводит к большему накоплению АОК по сравнению с таковым в организме мышей-реципиентов спленоцитов контрольных мышей. Эти данные свидетельствуют о том, что патология В-лимфоцитов — это патология их антигензависимой дифференцировки.

Таким образом, у пострадавших с шоком в первые сутки после травмы развиваются как приспособительные, так и патологические реакции иммунной системы. Первые включают активацию миграционных процессов, прежде всего стволовых кроветворных клеток, Т-лимфоцитов, а также усиление дифференцировки пре-В-клеток в В-лимфоциты и повышение способности макрофагов к индукции гуморального иммунного ответа. Однако эти реакции могут оказаться неэффективными из-за развития иммуносупрессии. Последняя обусловлена угнетением миграции В-лимфоцитов из костного мозга и их функциональной активности, ингибированием хелперной функции Т-клеток и их кооперативного взаимодействия с В-лимфоцитами.

Своевременная адекватная противошоковая терапия, направленная на ограничение болевой афферентации, восстановление ОЦК, устранение гипоксии и эндогенного токсикоза, составляет основу патогенетической профилактики посттравматической иммунной недостаточности, а воздействия, направленные на восстановление собственно иммунной системы на фоне уже развившегося иммунодефицита, могут составить основу патогенетической коррекции иммунных реакций.

13.3. ИММУННЫЙ СТАТУС ПОСТРАДАВШИХ С ШОКОМ

13.3.1. СОДЕРЖАНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ И ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ

В течение первого часа после тяжелой механической травмы в крови пострадавших наблюдается умеренный лейкоцитоз, обусловленный прежде всего лимфоцитозом, выраженность которого соответствует тяжести травмы и шока. В момент поступления пациентов в противошоковое отделение лимфоцитоз сменяется лимфоцитопенией, развивается нейтрофильный гранулоцитоз. Эта неспецифическая реакция является по своим механизмам выражением стресс-реакции, ее адренергического и глюкокортикоидного компонентов. Адренергическая стимуляция тонуса резистивных сосудов, соединительно-тканых капсул функциональных депо крови (селезенки, печени и др.), активация механизмов, инициирующих поступление лимфоцитов в костный мозг, глюкокортикоидобусловленный выход костномозгового гранулоцитарного резерва, а также гибель кортизолчувствительной популяции тимоцитов обуславливают перемещение нейтрофилов в кровеносное русло, а лимфоцитов — в костный мозг. Эта реакция является защитной, поскольку направлена на повышение фагоцитарной емкости крови и усиление роли иммунокомпетентных клеток в регуляции костномозгового кроветворения.

Ориентировочными границами адаптивных изменений состава белой крови можно считать следующие: лейкоцитоз в пределах $10-11,5 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез $7-8 \cdot 10^9/\text{л}$ и лимфоцитопения не менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

13.3.2. СИСТЕМА МИКРОФАГОЦИТОВ

Нейтрофильный лейкоцитоз обусловлен увеличением абсолютного числа только гранулоцитов, несущих Fc-рецепторы IgG (участвующие в поглощении), но не к C3-компоненту комплемента (участвующие в сорбции объекта). В целом процент нейтрофилов с указанными рецепторами снижается. Последнее свидетельствует, что лейкоцитоз обусловлен увеличением пула миелоидных клеток-предшественников, что отражает скрытую недостаточность системы микрофагоцитов. Последнее положение подтверждается при анализе реактивных свойств микрофагоцитов следующими аргументами. Во-первых, происходит снижение положительного хемотаксиса гранулоцитов.

Во-вторых, самое существенное, на фоне, казалось бы, парадоксального повышения фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса (очевидно, индуцированного «неклассическими» опсонинами, в частности белками острой фазы — альфа-1 антитрипсином, гаптоглобином и др.) страдает главный маркер качества опсонизации — уничтожение объекта, являющееся конечной целью любой фагоцитарной реакции. Оценка этого показателя по индикации генерации активных форм кислорода (супероксидного аниона, синглетного кислорода, перекиси водорода и др.) свидетельствует о достоверном угнетении кислородзависимого бактерицидного потенциала и, таким образом, о незавершенности фагоцитоза. Патогенез этого патологического состояния обусловлен, по-видимому, неэффективностью стимуляции бактерицидных механизмов, что, в свою очередь, связано с уменьшением числа C3-рецепторов, эффективно кооперирующихся с Fc-рецепторами на мембране фагоцита в индукции респираторного взрыва. Столкновение с цитотоксическими факторами объекта фагоцитоза происходит не только в фагосомах, но и во внешней среде, куда стимулированный фагоцит также способен их выделять, обуславливая развитие цитотоксических реакций нефагоцитарного типа и гибель объекта фагоцитоза на поверхности фагоцита. Иначе говоря, ингибирование кислородзависимого бактерицидного потенциала отражает неспособность фагоцитов как к внутриклеточному, так и внеклеточному киллингу объекта фагоцитоза.

Таким образом, сразу после травмы возникает достаточно критическое для организма состояние, когда первый — неспецифический барьер защиты уже не может обеспечить поддержание

постоянства внутренней среды, а второй — специфический иммунный ответ еще не готов к такой функции. Более того, в иммунной системе имеют место существенные нарушения.

13.3.3. ИММУННАЯ СИСТЕМА (АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ)

13.3.3.1. Т-система иммунитета

Кратковременный лимфоцитоз, возникающий сразу после травмы, быстро сменяется лимфоцитопенией, обусловленной уменьшением числа как Т-, так и В-клеток.

Т-лимфоцитопения обусловлена преимущественно уменьшением числа $CD3^+$ лимфоцитов, экспрессирующих поверхностный маркер, имеющийся у всех Т-клеток (пан-Т-клеточный маркер) и в меньшей мере — $CD4^+$ лимфоцитов при неизменном числе $CD8^+$ (цитотоксических Т-лимфоцитов — ЦТТЛ).

С учетом известных фактов о тимусзависимой дифференцировке Т-клеток, в соответствии с которыми тимусзависимая дифференцировка приводит к образованию двух независимых популяций Т-лимфоцитов — $CD4^+$ и $CD8^+$, можно предположить, что в ответ на травму ограничивается как созревание Т-клеток (снижение числа $CD3^+$ клеток), так и дифференцировка их в направлении Т-лимфоцитов-хелперов ($CD4^+$). В то же время нельзя исключить миграции $CD3^+$ $CD4^+$ популяций в костный мозг, иммунологическая компетентность которого существенно нарастает после травмы. Если последний механизм является ведущим в патогенезе лимфоцитопении, то снижение содержания лимфоцитов в крови, регистрируемое почти сразу после травмы, является защитно-приспособительной реакцией, поскольку известно, что Т-хелперы, мигрирующие в костный мозг, способны к стимуляции клеток, образующих колонии гранулоцитов и макрофагов и наоборот — отсутствие лимфоцитопении, возможно, является ранним негативным признаком и наблюдается при шоке с отрицательным для жизни прогнозом.

13.3.3.2. В-система иммунитета

Наряду с уменьшением числа Т-лимфоцитов существенно снижается и абсолютное число В-клеток, что может быть обусловлено задержкой зрелых В-клеток в костном мозге. В первые часы после тяжелой травмы регистрируется В-лимфоцитопения, нарастающая к третьим суткам. При этом содержание иммуноглобулинов G и M в крови, отражающее функциональную активность В-лимфоцитов, заметно снижается только в первые-третьи сутки после травмы при массивной кровопотере (20–30 % ОЦК), что можно объяснить ранним купированием болевой афферент-

ной импульсации во время выведения пострадавших из шока. Тем не менее, при травме с летальным исходом в раннем постшоковом периоде концентрация IgM в сыворотке крови прогрессивно снижается.

13.3.3.3. Антигенпредставляющие клетки

В ответ на тяжелую травму увеличивается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости второго класса ГКГС (HLA-DR) на поверхности антигенпредставляющих клеток, неперенных участников самых ранних этапов иммунного ответа, участвующих в распознавании антигена индукторными — Т-клетками, инициирующими развитие как клеточного, так и гуморального иммунного ответов. Эти данные наравне с другими свидетельствуют о повышении функции макрофагов в системе сингенного переноса примированных антигеном макрофагов травмированных доноров.

Таким образом, сразу после травмы формируется вторичная посттравматическая иммунная недостаточность, основными звеньями которой являются: 1) нарушение пролиферации, дифференцировки, созревания и функциональной активности Т-хелперов; 2) обусловленный глюкокортикоидами апоптоз Т-лимфоцитов (преимущественно I типа) в тимусе; 3) нарушение кооперации Т- и В-лимфоцитов, обусловленное снижением функциональной активности Т-хелперов; 4) дисфункция фагоцитов крови.

Основные нарушения иммунной реактивности пострадавших с шоком, обуславливающие различные варианты течения постшокового периода, приведены в табл. 13.1.

Основными этиологическими и патогенетическими факторами формирования иммунной недостаточности при механической травме являются:

— повреждение тканей (источник тканевых антигенов и экзогенных бактериальных антигенов при нарушении целостности кожного покрова);

— крово- и плазмопотеря (непосредственное уменьшение числа циркулирующих клеточных и гуморальных факторов иммунитета; нарушение микроциркуляции в органах, в том числе в органах иммуногенеза: гипоталамусе, костном мозге, тимусе, селезенке; появление в крови антигенов бактерий из кишечника в результате нарушения микроциркуляции в стенке толстой кишки);

— стресс, сопровождающийся усилением секреции глюкокортикоидов клетками коры надпочечников, основной мишенью которых являются Т-лимфоциты тимуса, крови, кожи и др.; одновременное увеличение выхода нейтрофильных гранулоцитов из костного мозга и ограничение воспаления за счет снижения миграционной и секреторной активности микро- и макрофагов,

Таблица 13.1

Варианты течения постшокового периода травматической болезни в зависимости от нарушений иммунной реактивности у пострадавших с шоком различной тяжести (лабораторные и клинические признаки)

Состояние иммунной реактивности	Основные нарушения иммунной системы	Тяжесть шока	Течение постшокового периода			
			Без осложнений	С осложнениями		
				инфекционными	тяжелыми инфекционными	с сепсисом
1. Компенсированная	Нарушение антигензависимого созревания Т-лимфоцитов и экспрессии CD3 ТКР	Шок I БШТ ≤ 3 шок II БШТ ≤ 7	+ $n = 0$			
2. Субкомпенсированная	Нарушение дифференцировки, антигензависимого созревания Т-лимфоцитов и экспрессии CD3 ТКР. Активация фагоцитов крови	Шок I, II БШТ < 7		+ $n = 1 - 2$		
3. Декомпенсированная	Нарушение антигензависимого созревания Т-лимфоцитов и экспрессии CD3 ТКР. Снижение числа HLA-DR ⁺ клеток. Нарушение синтеза антител. Нарушение фагоцитоза	Шок II БШТ ≤ 7 Шок III выжившие Больные с сепсисом и с шоком I и II		+ $n = 1 - 2$	+ $n = 3 - 4$	+ $n = 3 - 5$
Примечание: n — среднее число инфекционных осложнений у одного больного; тяжесть шока определена по формуле Ю. Н. Цибина с соавт. (1974); БШТ — балл шокогенности травмы; ТКР — Т-клеточный рецептор.						

ингибирования синтеза иммунорегуляторных цитокинов моноцитами и макрофагами;

— использование в противошоковой терапии средств с иммуносупрессивными свойствами (глюкокортикоидов, транквилизаторов, анестетиков) и/или средств, усиливающих антигенную нагрузку (гемотрансфузии);

— предшествующие травме нарушения иммунной реактивности (наличие хронических заболеваний и/или хронической интоксикации, дефекты питания, повторяющиеся стрессовые ситуации и др.).

Иммунопротективное действие при шоке оказывают следующие лечебные мероприятия:

— операция как способ санации очага повреждения и коррекции нарушенной гемодинамики (иммунопротективный эффект оперативного вмешательства преобладает над иммуносупрессивным);

— дезинтоксикационная терапия, обеспечивающая эффективную элиминацию различных антигенов и белковых фенокопий посредством фагоцитоза клетками крови и системы фагоцитирующих мононуклеаров (преимущественно печени и селезенки), фильтрации в почках и биохимических превращений в печени;

— минимально антигенная инфузионная терапия (препаратами плазмы крови, солевыми растворами и антиоксидантными препаратами).

Выявление ведущего дефекта иммунитета у пострадавшего позволяет определить патогенетическую иммунопрофилактику или иммунотерапию развившихся инфекционных осложнений.

13.4. ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ШОКОМ

13.4.1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

Выбор средств иммунокоррекции осуществляется в соответствии с выявленными нарушениями в иммунной системе на основании результатов иммунологического обследования пострадавших и с учетом иммуномодулирующего влияния средств противошокового лечения, антибактериальной терапии и др.

Показания к проведению иммунотерапии:

- возраст больных старше 50 лет;
- балл шокогенности травмы более 7;
- неоднократное применение глюкокортикоидов, антиоксидантов;
- данные анамнеза, свидетельствующие о сниженной иммунокомпетентности организма до получения травмы.

Основная профилактика вторичной посттравматической иммунной недостаточности (ПТИН) состоит в коррекции гемодинамики, санации очагов повреждения тканей, проведении дезинтоксикационной терапии, ограничении болевой афферентной импульсации и стрессорных реакций.

Реактивность иммунной системы пострадавших с шокогенной травмой характеризуется функциональной лабильностью эффекторных клеток иммунной системы, высокой готовностью эффекторных клеток к развитию воспалительной реакции, в том числе системной, и повышенной чувствительностью клеток к иммуномодулирующим влияниям различных препаратов.

Иммунотерапия пострадавших с шоком направлена на восста-

новление выявленных нарушений в иммунной системе и включает: 1) применение препаратов, способствующих восстановлению пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов — тимомиметиков (тактивин, тимоптин, тимоген, левамизол); 2) применение препаратов, активирующих экспрессию молекул антигенпрезентации моноцитами/макрофагами и В-лимфоцитами (неовир, левамизол); 3) восполнение дефицита иммунорегуляторных пептидов макрофагов и Т-хелперов, необходимых для развития клеточного иммунитета и гуморального иммунитета (рекомбинантные препараты альфа₂-интерферона, интерлейкина-2); 4) коррекцию функций макрофагов, преимущественно направленную на ограничение избыточной секреторной активности (пентоксифиллин, альфа-токоферол) в первые дни после травмы, в последующие сроки — на восстановление нарушенной направленной клеточной подвижности (левамизол, актовегин), метаболической и секреторной активности (актовегин, левамизол, аскорбиновая кислота, витамины группы В, препараты янтарной кислоты).

Иммуномодуляторы микробного происхождения целесообразно использовать в позднем посттравматическом периоде при нагноениях ран, замедлении репаративных процессов (на фоне снижения основных показателей иммунной реактивности), не сопровождающихся местной и общей воспалительной реакцией.

Применение экстракорпоральных методов иммуномодуляции (облучения крови ультрафиолетовыми или лазерными лучами, экстракорпоральной перфузии крови через ксеногенные ткани) остается проблематичным. В связи с этим их применение возможно строго по индивидуальным показаниям и с учетом иммунной реактивности больных.

При определении характера и объема иммунотерапии необходимо учитывать иммунотропные эффекты средств противошокового лечения (глюкокортикоидов, гемотрансфузий, транквилизаторов), антибактериальной терапии, оперативных вмешательств.

Неоднократное применение глюкокортикоидов у пострадавших с шоком в первые дни после травмы приводит к выраженному снижению числа Т-лимфоцитов, в связи с чем у таких пациентов целесообразно раннее применение тактивина. Глюкокортикоиды обладают также антиоксидантным эффектом и способствуют снижению продукции ФНО-альфа. Поэтому нежелательно применять их в сочетании с препаратами, обладающими антиоксидантными свойствами, например, пентоксифиллином.

Переливание донорской крови пострадавшим с тяжелой травмой, характеризующейся выраженной антигенемией, может сопровождаться развитием иммуносупрессии. Однако у таких пострадавших в течение нескольких дней отмечаются признаки мнимой активации клеточного и гуморального иммунитета. Особенности иммунотерапии в таких случаях определяются с учетом

иммунологических показателей, анамнестических данных и могут состоять в применении модуляторов и в отказе от использования стимуляторов иммунного ответа.

Транквилизаторы бенздиазепинового ряда вызывают снижение функциональной активности фагоцитов крови. Это делает необходимым контроль фагоцитарной активности лейкоцитов и своевременную коррекцию общей терапии, включение соответствующих иммуномодуляторов.

В целом, эффективность иммунотерапии определяется ее патогенетической направленностью, своевременностью, индивидуальным выбором иммуотропных средств и их лечебных доз. Профилактическая и лечебная иммунокоррекция (в составе противошоковой терапии) способствует снижению частоты и тяжести гнойных осложнений, а в конечном итоге — уменьшению летальности в постшоковом периоде травматической болезни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Александров В. Н., Тухватулина Л. Н. Экспериментальный анализ основных этапов иммуногенеза при тяжелой политравме // Патолог. физиология и эксперим. терапия. — 1991. — № 1. — С. 57–58.

Галактионов В. Г. Очерки эволюционной иммунологии. — М.: Наука, 1996. — 256 с.

Дерябин И. И., Насонкин О. С. Травматическая болезнь. — Л.: Медицина, 1987. — С. 273–278.

Долгушин И. И., Зурочка А. В., Марачев С. И. Острая эндогенная бактериемия и механизмы ее развития при стресс-реакции // Патолог. физиология и эксперим. терапия. — 1985. — № 2. — С. 89–90.

Ефремов О. М., Лесников В. А., Белью А., Ван Датт Д. Эффекты центрального действия интерлейкина-1 // Взаимодействие нервной и иммунной систем. Тез. докл. V Всесоюз. симпози., 1990. — Ленинград — Ростов-на-Дону. — С. 90–90.

Корнева Е. А. Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии (актовая речь). — Л.: Наука, 1987. — 16 с.

Крымская Л. Г., Громыкина Н. Ю., Козлов В. А. Механизмы влияния ИЛ-1 на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у мышей // Взаимодействие нервной и иммунной систем. — Тез. докл. V Всесоюз. симпози., 1990. — Ленинград — Ростов-на-Дону. — С. 100–100.

Маянский Д. Н. Современная эволюция идеи И.И.Мечникова о внутрисосудистом воспалении // Иммунология. — 1995. — № 4. — С. 8–14.

Пивоварова Л. П. Роль функциональной активности лейкоцитов крови в реакциях иммунитета и гемостаза при травматической болезни / Клиника и патогенез раннего (постшокового) периода травматической болезни. — Л.: 1986. — С. 21–27.

Пивоварова Л. П., Кузнецов С. И., Тарасов М. И., Крутицкая Л. И., Краснова М. А., Ермоленко Т. И. Аутоиммунные реакции у пострадавших с черепно-мозговой травмой. — Тез. докл. I Съезда иммунологов России. 23–25 июня 1992 г., Новосибирск, 1992. — 363 с.

Пивоварова Л. П. Нарушение функций иммунной системы при механической шокогенной травме, принципы и методы их коррекции. — Автореф. дисс. докт. СПб. — 1999.

Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. Травматическая болезнь. — Ашхабад: Ылым, 1984. — 223 с.

Сергеев П. В., Духанин А. С., Огурцов С. И., Семейкин А. В. Механизмы реализации тимолитического эффекта глюкокортикоидов. — Взаимодействие нервной

и иммунной систем. Тез. докл. V Всесоюз. симпози., 1990. — Ленинград — Ростов-на-Дону. — С. 39-40.

Черных Е. Р., Норкин М. Н., Леплина О. Ю., Тихонова М. А., Хонина Н. А., Ос-
танин А. А. Апоптоз и анергия периферических Т-лимфоцитов при гнойно-септи-
ческой патологии // Мед. иммунология. — 1999. — Т.1. — № 5. — С. 45-51.

Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме
и при патологии // Иммунология. — 1997. — № 5. — С. 7-14.

Abraham E., Regan R., Li-Han Chang. Lack of effect of exogenous recombinant inter-
leukin-2 on trauma-induced abnormalities in lymphocyte proliferation // Crit. Care
Med. — 1986. — Vol. 14. — N 10. — P. 847-851.

Browder W., Williams D., Pretus H., Olivero G., Enrichens F., Mao P., Francello A.
Beneficial effect of enhanced macrophage function in the trauma patient // Ann. Surg. —
1990. — Vol. 211. — P. 605-612.

Cheadle W. G., Pemberton R. M., Robinson D. Lymphocyte subset responses to
trauma and sepsis // J. Trauma. — 1993. — Vol. 35. — N 6. — P. 844-849.

Ertel E., Faist E., Nestle C. Dynamic of immunoglobulin synthesis after major
trauma. Influence of recombinant lymphokines // Arch. Surg. — 1989. — Vol. 124. —
N 12. — P. 1437-1442.

Ertel E., Faist E., Nestle C. Kinetics of interleukin-6 synthesis following major
mechanical trauma // J. Surg. Res. — 1990. — Vol. 48. — N 6. — P. 622-628.

Faist E., Licht K., Schinkel C. Gamma-interferon (g-IFN) driven monocytic cytokine
release patterns are highly differentiated and depend on inflammation induced states
of cellular preactivation // J. Trauma. — 1995. — Vol. 39. — N 1. — P. 163-163.

Faist E., Newes A., Baker C. C., Strasser Th., Alkan S. S., Rieber P., Heberer G.
Prostaglandin E 2 (PGE 2) — dependent suppression of interleukin-2 (IL-2) production
in patients with major trauma // J. Trauma. — 1987. — Vol. 27. — N 8. — P. 837-
838.

Hau T. The role intraperitoneal infection within the development of MOF //
Abstr. 2-nd Intern. Congr. on The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis.
Mechanisms and Therapeutic Approaches: — Munich. Klinikum Groshadern. — March
6-th — 9-th. — 1991. — P. 20-20.

Hensler T., Hecker H., Heeg K. Distinct mechanisms of immunosuppression as
a consequence of major surgery // Infect. Immun. — 1997. — Vol. 65. — N 6. —
P. 2283-2291.

Holaday J. Neuroendocrine regulation of immune function // Abstr. 2-nd Intern.
Congr. on The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis. Mechanisms and
Therapeutic Approaches: — Munich. Klinikum Groshadern. — March 6-th — 9-th,
1991. — P. 1-1.

Janeway C. Overview of host defense systems // Abstr. 2nd Intern. Congr. on The
Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis. Mechanisms and Therapeutic
Approaches: — Munich. Klinikum Groshadern. — March 6-th — 9-th, 1991. — P. 1-1.

Leukaszewicz G., Abcouwer S., Zagorski J., Souba W. W. Induction of cytokine-
induced neutrophil chemoattractant (CINC) messenger RNA in the lungs of septic
rats // J. Trauma. — 1995. — Vol. 39. — N 1. — P. 165-165.

Lowry S. F. Cytokine mediators of immunity and inflammation // Arch. Surg. —
1993. — Vol. 128. — N 11. — P. 1235-1241.

Meakins J. L. Surgeons, Surgery and Immunomodulation // Arch. Surg. — 1991. —
Vol. 126. — P. 494-498.

Michie H. R., Wilmore D. W. Sepsis and surgical sequelae (a hypothesis) // Arch.
Surg. — 1990. — Vol. 125. — N 4. — P. 531-536.

Miethe T. Superantigen mediated shock: a cytokine release syndrome // Immuno-
biology. — 1993. — Vol. 188. — N 3-4. — P. 270-284.

Migliorati J., Nicoletti I., Nocentini J. Dexamethasone and interleukines modulate
apoptosis of murine thymocytes and peripheral T-lymphocytes // Pharmacol. Res. —
1994. — Vol. 30. — N 1. — P. 43-52.

Raff G., Livingston D. H., Wang M. Decreased bone marrow CSF-GM in hemorrhagic
shock vs. Tissue injury // Circ. Shock. — 1993. — Suppl., N 2. — P. 11-11.

Richardson R. P., Rhyne C. D., Fong Y. et al. Peripheral blood leukocyte kinetics
following in vivo lipopolysaccharide (LPS) administration to normal human subjects //
Ann. Surg. — 1989. — Vol. 210. — N 2. — P. 239-245.

Sternberg Esther M. Monokines, lymphokines and the brain // *Jear Immunol.*, 1988: Immunoregul. Cytokines and Cell Growth. — Basel etc. — 1989. — P. 205-217.

Takajama T. K., Miller C., Szabo C. Elevated tumor necrosis factor alpha production concomitant to elevated prostaglandin E2 production by trauma patients monocytes // *Arch. Surg.* — 1990. — Vol. 125. — N 1. — P. 29-35.

Teodorczyk-Injeyan J. A., Mc Ritchie D. I., Peters W. J. et al. Expression and Secretion of IL-2 Receptor in Trauma Patients // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 12. — N 2. — P. 202-208.

Tracay K. J., Fong I., Hesse D. G. et al. Anti-TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia // *Nature.* — 1987. — Vol. 330. — P. 662-665.

Trinchieri G., Kubin M., Bellone G. Cytokine cross-talk between phagocytic cells and lymphocytes: relevance for differentiation / activation of phagocytic cells and regulation of adaptive immunity // *J. Cell. Biochem.* — 1993. — Vol. 53. — N 4. — P. 277-279.

ИНТОКСИКАЦИЯ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

14.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Интоксикация почти всегда сопровождается тяжелой травмой и в этом смысле является универсальным явлением, которому, с нашей точки зрения, не всегда уделялось достаточно внимания. Помимо слова «интоксикация» в литературе нередко встречается термин «токсикоз», заключающий в себе понятие о накоплении в организме токсинов (Everet M. M. et al., 1986). Однако в строгом толковании он не отражает реакцию организма на токсины, т. е. отравление.

Еще более спорным с точки зрения семантики является термин «эндотоксикоз», означающий накопление в организме эндотоксинов. Если учесть, что эндотоксинами по давней традиции называются токсины, выделяемые бактериями, то оказывается, что понятие «эндотоксикоз» должно применяться только к тем видам токсикоза, которые имеют бактериальное происхождение. Тем не менее этот термин используется шире и его применяют даже тогда, когда речь идет о токсикозе на почве эндогенного образования токсических веществ, не обязательно связанных с бактериями, а появляющихся, например, вследствие расстройств метаболизма. Это не вполне корректно.

Таким образом, для обозначения отравления, сопровождающего тяжелую механическую травму, правильнее применять термин «интоксикация», включающий в себя понятие о токсикозе, эндотоксикозе и о клинических проявлениях этих феноменов.

Крайняя степень интоксикации может привести к развитию токсического или эндотоксинного шока, которые возникают как результат превышения адаптационных возможностей организма. В условиях практической реаниматологии токсический или эндотоксинный шок чаще всего завершают краш-синдром или сепсис. В последнем случае нередко используется термин «септический шок».

Интоксикация при тяжелой шокогенной травме проявляется рано только в тех случаях, когда она сопровождается большими разможениями тканей. Однако в среднем пик интоксикации приходится на 2–3-и сутки после травмы и именно в это время достигают максимума ее клинические проявления, которые в совокупности составляют так называемый интоксикационный синдром.

14.2. ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ПРИРОДА ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЕ

Представление о том, что интоксикация всегда сопровождает тяжелую травму и шок, появилось в начале нашего века в виде токсемической теории травматического шока, предложенной Р. Delbet (1918) и Е. Quenu (1918). Много доказательств в пользу этой теории было представлено в трудах известного американского патофизиолога W. B. Cannon (1923). В основу теории токсемии лег факт токсичности гидролизатов размозженных мышц и способность крови животных или больных с травматическим шоком сохранять токсические свойства при введении здоровому животному (Оксман Т. М., 1977; Delbet P., 1918; Lin C., 1971).

Поиски токсического фактора, интенсивно производившиеся в те годы, ни к чему не привели, если не считать работ Н. Dale (1920), который обнаружил в крови пострадавших с шоком гистаминаподобные вещества и стал основателем гистаминовой теории шока. Его данные о гипергистаминемии при шоке подтвердились позднее (Цибин Ю. Н., 1975), однако не подтвердился монопатогенетический подход к объяснению интоксикации при травматическом шоке. Дело в том, что в последние годы открыто большое число соединений, образующихся в организме при травме, которые претендуют на роль токсинов и являются патогенетическими факторами интоксикации при травматическом шоке. Стала обрисовываться картина происхождения токсемии и сопровождающей ее интоксикации, которая связана, с одной стороны, с множеством образующихся при травме токсических соединений, а с другой — обусловлена эндотоксинами бактериального происхождения (Haglund U., 1983).

Подавляющее большинство эндогенных факторов связано с белковым катаболизмом, который существенно возрастает при шокогенной травме и составляет в среднем 5,4 г/кг-сут при норме 3,1. Особенно выражен распад мышечного белка, возрастающий в 2 раза у мужчин и в 1,5 раза у женщин (Long C. L. et al., 1981), так как мышечные гидролизаты отличаются особо высокой токсичностью. Угрозу отравления несут продукты белкового распада во всех фракциях, от высокомолекулярных и до конечных продуктов: углекислый газ и аммиак.

Если говорить о расщеплении белка, то любой денатурированный протеин организма, потерявший свою третичную структуру, идентифицируется организмом как чужеродный и является объектом атаки фагоцитов. Многие из таких белков, появляющихся в результате травмы или ишемии тканей, становятся антигенами, т. е. телами, подлежащими удалению, и способны в силу своей избыточности блокировать ретикуло-эндотелиальную систему (РЭС) и привести к детоксикационной недостаточности со всеми вытекающими отсюда последствиями. Наиболее серьезным из них является понижение сопротивляемости организма к инфекции.

Особенно большое число токсинов находится в средне-молекулярной фракции полипептидов, образовавшихся в результате распада белка. В 1966 г. А. М. Lefer и С. R. Baxter независимо друг от друга описали миокардиодепрессивный фактор (МДФ), образующийся при шоке в ишемизированной поджелудочной железе и представляющий собой полипептид с молекулярной массой около 600 дальтон. В этой же фракции были обнаружены токсины, вызывающие депрессию РЭС, которые оказались кольцевидными пептидами с молекулярной массой около 700 дальтон.

Более высокая молекулярная масса (1000–3000 дальтон) определена у полипептида, образующегося в крови при шоке и вызывающего повреждение легких (речь идет о так называемом респираторном дистресс-синдроме взрослых — РДСВ). Перечень этих и подобных им токсических веществ, образующихся при шоке, приведен в табл. 14.1.

Американские исследователи А. N. Ozkan с соавт. в 1986 г. сообщили об открытии в плазме крови политравматизированных и ожоговых больных гликопептида с иммуносупрессорной активностью.

Интересно, что в отдельных случаях токсические свойства приобретают вещества, выполняющие в нормальных условиях физиологические функции. Примером могут быть эндорфины, относящиеся к группе эндогенных опиатов, которые при избыточном образовании могут действовать как средства, подавляющие ды-

Т а б л и ц а 14.1
Токсины белкового происхождения (по Haglund U., 1983)

Токсины	У кого обнаружены	Виды шока	Происхождение	Молекулярная масса (дальтон)
МДФ				
Lefer	Человек, кошка, собака, обезьяна, морская свинка	Геморрагический, эндотоксический, кардиогенный, ожоговый	Поджелудочная железа	600
Williams	Собака	Закупорка верхней брыжжечной артерии	Кишка	
PTLF				
Nagler	Человек, крыса	Геморрагический, кардиогенный	Лейкоциты	10 000
Goldfarb	Собака	Геморрагический, спланхническая ишемия	Поджелудочная железа, спланхническая зона	250–10 000
Haglund	Кошка, крыса	Спланхническая ишемия	Кишка	500–10 000
mc Conn	Человек	Септический	—	1000

хание и вызывающие угнетение сердечной деятельности (Holaday J. M., 1983). Особенно много подобного рода веществ содержится среди низкомолекулярных продуктов белкового обмена. Такие вещества можно назвать факультативными токсинами, в отличие от облигатных токсинов, которые всегда обладают токсическими свойствами.

Примером факультативных токсинов при шоке можно считать гистамин, образующийся из аминокислоты гистидина, и серотонин, являющийся производным другой аминокислоты — триптофана. Некоторые исследователи относят к факультативным токсинам и катехоламины, образующиеся из аминокислоты фенилаланина (Zweifach B. W., 1962).

Значительными токсическими свойствами обладают конечные низкомолекулярные продукты распада белка — углекислый газ и аммиак. Прежде всего это относится к аммиаку, который даже в относительно низкой концентрации вызывает расстройство функции головного мозга и может привести к коме (Ленинджер А., 1985). Однако, несмотря на повышенное образование углекислого газа и аммиака в организме при шоке, гиперкарбия и аммиакемия, по-видимому, не имеют большого значения в развитии интоксикации из-за наличия мощных систем обезвреживания этих веществ.

К числу факторов интоксикации относят также перекисные соединения, образующиеся при шокогенной травме в значительных количествах (Панин Л. Е., 1983; Bulkley G. B., 1983; Imai M., 1985; Schiog G. et al., 1987; Reichard S. M. et al., 1983; Parks D. A. et al., 1983). Обычно окислительно-восстановительные реакции в организме состоят из быстро протекающих этапов, на которых образуются нестойкие, но очень реактивные радикалы, такие, как супероксид, перекись водорода и OH^- радикал, обладающие выраженным повреждающим действием на ткани и приводящие таким образом к распаду белка. При шоке быстротечность окислительно-восстановительных реакций уменьшается и на ее этапах происходит накопление и выделение этих перекисных радикалов. Другим источником их образования могут быть нейтрофилы, выделяющие перекиси как микробоцидное средство в результате повышения своей активности (Bulkley G. B., 1983). Особенность действия перекисных радикалов заключается в том, что они способны организовать цепную реакцию, участниками которой становятся перекиси липидов, образующиеся в результате взаимодействия с перекисными радикалами, после чего они и становятся фактором повреждения тканей (Ельский В. Н. и др., 1999; Колесникова С. В., 1995; Скобелева Е. И., 1993).

Активация описанных процессов, наблюдаемая при шокогенной травме, является, по-видимому, одним из серьезных факторов интоксикации при шоке. О том, что это так, свидетельствуют, в частности, данные японских исследователей (Imai M. et al., 1985), которые в опытах на животных сопоставляли эффект внут-

риартериального введения линолевой кислоты и ее пероксидов в дозе 100 мг/кг. В наблюдениях с введением пероксидов это приводило к 50 %-ному снижению сердечного индекса через 5 мин после инъекции. Кроме этого, возрастало общее периферическое сопротивление (ОПС), заметно снижались рН и избыток основания крови. У собак с введением линолевой кислоты изменения тех же параметров были незначительными.

Следует остановиться еще на одном источнике эндогенной интоксикации, на который впервые в середине 70-х гг. обратил внимание R. M. Hardaway (1980). Речь идет о внутрисосудистом гемолизе, причем токсическим агентом является не свободный гемоглобин, перемещающийся из эритроцита в плазму, а эритроцитарная строма, которая, по мнению R. M. Hardaway, вызывает интоксикацию за счет протеолитических энзимов, локализованных на ее структурных элементах. M. J. Schneidkraut, D. J. Loegering (1978), исследовавшие этот вопрос, нашли, что строма эритроцитов очень быстро изымается из циркуляции печенью, а это, в свою очередь, приводит к депрессии РЭС и фагоцитарной функции при геморрагическом шоке.

В более поздние сроки после травмы существенным компонентом интоксикации становится отравление организма бактериальными токсинами. При этом допускается возможность как экзогенного, так и эндогенного их поступления. В конце 50-х гг. J. Fine (1964) впервые высказал предположение о том, что кишечная флора в условиях резкого ослабления функции РЭС при шоке может стать причиной поступления в циркуляцию большого количества бактериальных токсинов. Этот факт позднее был подтвержден иммунохимическими исследованиями, в результате которых выявлено, что при различных видах шока в крови воротной вены значительно возрастает концентрация липополисахаридов, являющихся групповым антигеном кишечных бактерий (Gaffon S. L. et al., 1986). Некоторые авторы (Лыткин М. И. и др., 1980) считают, что по природе эндотоксины являются фосфополисахаридами.

Итак, ингредиенты интоксикации при шоке многочисленны и разнородны, но подавляющее большинство из них имеет антигенную природу. Это относится к бактериям, к бактериальным токсинам и к полипептидам, которые образуются в результате белкового катаболизма. По-видимому, и другие вещества с более низкой молекулярной массой, будучи гаптенами, могут выполнять роль антигена, соединившись с белковой молекулой. В литературе, посвященной проблемам травматического шока, имеются сведения об избыточном образовании ауто- и гетероантигенов при тяжелой механической травме (Редькин Ю. В., Тагильцева М. Н., 1985).

В условиях антигенной перегрузки и функциональной блокады РЭС при тяжелой травме происходит увеличение частоты воспалительных осложнений, пропорциональное тяжести травмы

и шока (Селезнев С. А., Худайберенов Г. С., 1985). Частота возникновения и тяжесть течения воспалительных осложнений коррелирует со степенью нарушений функциональной активности различных популяций лейкоцитов крови в результате воздействия на организм механической травмы (Дерябин И. И. и др., 1980; Moderazo E. D., Albano S. D., 1983). Основная причина, очевидно, связана с действием различных биологически активных веществ в остром периоде травмы и нарушением метаболизма (MacLean L. D., 1985), а также влиянием токсических метаболитов (Heideman M. et al., 1982).

14.3. МЕХАНИЗМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

Действие токсинов на организм зависит в конечном счете от их повреждающего эффекта и выраженности детоксикационных механизмов. В современных работах, посвященных проблеме травматического шока, показано, что сразу после травмы в крови пострадавших появляются циркулирующие иммунные комплексы (Врублевский О. П. и др., 1988). Этот факт подтверждает наличие антигенной инвазии при шокогенной травме и свидетельствует о том, что встреча антигена с антителом происходит достаточно быстро после травмы. Иммунная защита от высокомолекулярного токсина — антигена заключается в выработке антител — иммуноглобулинов, обладающих способностью связываться с антигеном токсина и образовывать нетоксичный комплекс. Таким образом, и в этом случае речь идет о своеобразной реакции конъюгации. Однако ее удивительная особенность состоит в том, что в организме в ответ на появление антигена начинает синтезироваться только тот клон иммуноглобулинов, который полностью идентичен антигену и может обеспечивать его селективное связывание. Синтез этого иммуноглобулина происходит в В-лимфоцитах при участии макрофагов и популяций Т-лимфоцитов.

Дальнейшая судьба иммунного комплекса заключается в том, что он постепенно лизируется с помощью системы комплемента, состоящей из каскада протеолитических ферментов. Образующиеся продукты распада могут быть токсичными, и это сразу же проявляется в виде интоксикации, если иммунные процессы идут слишком быстро. Реакция связывания антигена с образованием иммунных комплексов и последующее их расщепление системой комплемента может происходить на мембранной поверхности многих клеток, причем функция распознавания, как показали исследования последних лет, принадлежит не только лимфоидным клеткам, но и многим другим, выделяющим белки, которые обладают свойствами иммуноглобулинов. К таким клеткам относятся гепатоциты, дендритные клетки селезенки, эритроциты, фибробласты и т. д. (Кульберг А. Я., 1986).

Гликопротеид — фибронектин имеет ветвистое строение, и это обеспечивает возможность его прикрепления к антигену (Rogers F. B. et al., 1986). Образовавшаяся структура способствует более быстрому прикреплению антигена к фагоцитирующему лейкоциту и его обезвреживанию. Такая функция фибронектина и некоторых других похожих белков называется опсонированием, а сами белки носят название опсонинов. Установлена зависимость между снижением уровня фибронектина крови при травме и частотой развития осложнений в постшоковом периоде (Everet M. M. et al., 1986; O'Connel M. F. et al., 1984; Rogers F. B. et al., 1986).

Нужно заметить, что иммунный механизм детоксикации является относительно поздним эволюционным приобретением, свойственным только позвоночным. Его способность «подстраиваться» для борьбы с чужеродным агентом, проникшим в организм, делает иммунную защиту универсальным оружием практически против всех возможных соединений с большой молекулярной массой. Большинство систем, специализированных на переработке белковых веществ с меньшей молекулярной массой, называются конъюгатными, они локализованы в печени, хотя в той или иной степени представлены и в остальных органах.

Обезвреживание токсинов состоит из ряда этапов. На первом этапе обработки токсина подвергаются действию оксидазных ферментов, в результате чего приобретают реактивные группы OH^- , COOH^- , SH^- или H^- , которые делают их «удобными» для дальнейшего связывания. Выполняющие эту биотрансформацию ферменты относятся к группе оксидаз со смещенными функциями, и среди них главную роль играет гемосодержащий ферментный белок цитохром Р-450. Он синтезируется гепатоцитами в рибосомах шероховатых мембран эндоплазматического ретикулула. Биотрансформация токсина идет поэтапно с образованием вначале субстрат-ферментного комплекса $\text{АН} \cdot \text{Fe}^{3+}$, состоящего из токсической субстанции (АН) и цитохрома Р-450 (Fe^{3+}) в окисленной форме. Затем комплекс $\text{АН} \cdot \text{Fe}^{3+}$ восстанавливается одним электроном до $\text{АН} \cdot \text{Fe}^{2+}$ и присоединяет кислород, образуя тройной комплекс $\text{АН} \cdot \text{Fe}^{2+}$, состоящий из субстрата, фермента и кислорода. Дальнейшее восстановление тройного комплекса вторым электроном приводит к образованию двух неустойчивых соединений с восстановленной и окисленной формой цитохрома Р-450: $\text{АН} \cdot \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2^- = \text{АН} \cdot \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^-$, которые распадаются на гидроксильированный токсин, воду и исходную окисленную форму Р-450, который вновь оказывается способным к реакции с другими молекулами субстрата. Однако субстрат цитохромный — кислородный комплекс $\text{АН} \cdot \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2^+$ еще до присоединения второго электрона может переходить в окисную форму $\text{АН} \cdot \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^-$ с выделением супероксидного аниона O_2^- в качестве побочного продукта с токсическим действием. Возможно, что такой сброс супероксидного радикала является издержкой детоксикационных механизмов, например, вследствие гипоксии. Во вся-

ком случае, образование супероксидного аниона O_2^- при окислении цитохрома Р-450 достоверно установлено (Kuthan H. et al., 1978).

Второй этап обезвреживания токсина состоит в осуществлении реакции конъюгации с различными веществами, что приводит к образованию нетоксичных соединений, выделяющихся из организма тем или иным путем. Реакции конъюгации именуются по названию вещества, выступающего в роли конъюгата. Обычно рассматриваются следующие виды этих реакций: глюкуронидная, сульфатная, с глутатионом, с глутамином, с аминокислотами, метилирование, ацетилирование. Перечисленные варианты реакций конъюгации обеспечивают обезвреживание и выведение из организма большинства соединений с токсическим действием.

Наиболее универсальной считается конъюгация с глюкуроновой кислотой, входящей в виде повторяющегося мономера в состав гиалуроновой кислоты. Последняя является важным компонентом соединительной ткани и поэтому присутствует во всех органах. Естественно, что то же относится и к глюкуроновой кислоте. Потенциал этой реакции конъюгации определяется катаболизмом глюкозы по вторичному пути, результатом которого является образование глюкуроновой кислоты.

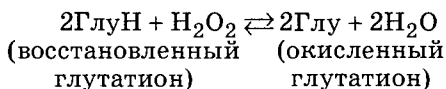
По сравнению с гликолизом или циклом лимонной кислоты масса глюкозы, используемой для вторичного пути, небольшая, однако продукт этого пути, глюкуроновая кислота, — жизненно необходимое средство детоксикации. Типичными участниками для детоксикации с глюкуроновой кислотой являются фенолы и их производные, образующие связь с первым углеродным атомом. Это приводит к синтезированию безвредных для организма фенолглюкозидуранидов, выделяющихся наружу. Глюкуронидная конъюгация актуальна для экзо- и эндотоксинов, имеющих свойства липотропных веществ.

Менее эффективной является сульфатная конъюгация, которая считается более древней в эволюционном плане. Она обеспечивается 3-фосфоаденозином-5-фосфодисульфатом, образующимся в результате взаимодействия АТФ и сульфата. Сульфатная конъюгация токсинов иногда рассматривается как дублирующая по отношению к другим способам конъюгации и включается при их истощении. Недостаточная эффективность сульфатной конъюгации состоит также в том, что в процессе связывания токсинов могут образовываться вещества, сохраняющие токсические свойства. Сульфатное связывание происходит в печени, почках, кишечнике и головном мозге.

Три следующие вида реакции конъюгации с глутатионом, глутамином и аминокислотами имеют в основе общий механизм использования реакционноактивных групп.

Более других изучена схема конъюгации с глутатионом. Этот трипептид, состоящий из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина, участвует в реакции конъюгации более 40 различных со-

единений экзо- и эндогенного происхождения. Реакция протекает в три или четыре этапа с последовательным отщеплением от образовавшегося конъюгата глутаминовой кислоты и глицина. Остающийся комплекс, состоящий из ксенобиотика и цистеина, может уже в таком виде выводиться из организма. Однако чаще происходит четвертый этап, на котором цистеин ацетируется по аминогруппе и образуется меркаптуровая кислота, которая выводится с желчью. Глутатион является компонентом еще одной важной реакции, приводящей к нейтрализации перекисей, образующихся эндогенно и представляющих собой дополнительный источник интоксикации. Реакция идет по схеме: глутатион—пероксидаза



и катаболизируется ферментом глутатион-пероксидазой, интересной особенностью которой является то, что она содержит селен в активном центре.

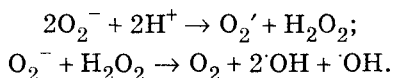
В процессе конъюгации аминокислотами у человека чаще других участвует глицин, глутамин и таурин, хотя возможно включение и других аминокислот. Два последних из рассматриваемых видов реакции конъюгации связаны с переносом на ксенобиотик одного из радикалов: метила или ацетила. Реакции соответственно катализируются метил- или ацетилтрансферазами, содержащимися в печени, легких, селезенке, надпочечниках и некоторых других органах.

В качестве примера можно привести реакцию конъюгации аммиака, образующегося в повышенных количествах при травме как конечный продукт распада белка. В головном мозге это крайне токсичное соединение, которое может быть причиной комы в случае избыточного образования, связывается глутаматом и превращается в нетоксичный глутамин, который транспортируется в печень и там превращается в другое нетоксичное соединение — мочевины. В мышцах избыток аммиака связывается с кетоглутаратом и в виде аланина тоже переносится в печень с последующим образованием мочевины, которая выводится с мочой. Таким образом, уровень мочевины крови свидетельствует, с одной стороны, об интенсивности белкового катаболизма, а с другой — о фильтрационной способности почек.

Как уже отмечалось, в процессе биотрансформации ксенобиотиков происходит образование высокотоксичного радикала (O_2^-).

Установлено, что до 80 % от общего количества супероксидных анионов при участии фермента супероксиддисмутазы (СОД) переходит в перекись водорода (H_2O_2), токсичность которой значительно меньше, чем супероксидного аниона (O_2^-) (Карпус Н., Сиеш Н., 1981). Оставшиеся 20 % супероксидных анионов включаются в некоторые физиологические процессы, в частности, взаимодействуют с полиненасыщенными жирными кислотами, об-

разуя липидные перекиси, которые активны в процессах сокращения мышц, регулируют проницаемость биологических мембран и т. д. Однако в случае избыточности H_2O_2 и липидные перекиси могут быть вредными, создавая угрозу токсического поражения организма активными формами кислорода. Для поддержания гомеостаза включается мощный ряд молекулярных механизмов и, в первую очередь, фермент СОД, который лимитирует скорость цикла превращения O_2^- в активные формы кислорода. При сниженном уровне СОД происходит спонтанная дисмутация O_2^- с образованием синглетного кислорода и H_2O_2 , при взаимодействии с которой O_2^- вызывает образование еще более активных гидроксильных радикалов:



СОД катализирует как прямую, так и обратную реакции и является чрезвычайно активным ферментом, причем величина активности запрограммирована генетически (Bannister J. et al., 1982). Оставшаяся часть H_2O_2 участвует в реакциях метаболизма в цитозоле и в митохондриях. Каталаза является второй линией антиперекисной защиты организма. Она содержится в печени, почках, мышцах, головном мозге, селезенке, костном мозге, легких, эритроцитах. Этот фермент разлагает перекись водорода до воды и кислорода.

Ферментные защитные системы «гасят» свободные радикалы с помощью протонов (Н_о). Поддержание гомеостаза при действии активных форм кислорода включает в себя и неферментные биохимические системы. К ним относятся эндогенные антиоксиданты — жирорастворимые витамины группы А (β-каротиноиды), Е (α-токоферол).

Некоторую роль в антирадикальной защите играют эндогенные метаболиты — аминокислоты (цистеин, метионин, гистидин, аргинин), мочевины, холин, восстановленный глутатион, стериды, ненасыщенные жирные кислоты (Воскресенский Р. Н. и др., 1982; Голиков С. Н. и др., 1986).

Ферментные и неферментные системы антиоксидантной защиты в организме взаимосвязаны и согласованы. При многих патологических процессах, в том числе при шокогенной травме, происходит «перегрузка» молекулярных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза, что влечет усиление интоксикации с необратимыми последствиями.

14.4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНТОКСИКАЦИИ

Интоксикация при шокогенной травме характеризуется разнообразием клинических признаков, многие из которых не являются специфическими. Некоторые исследователи относят к ним

такие показатели, как гипотония, частый пульс, учащение дыхания (Гуревич К. Я. и др., 1988).

Однако, основываясь на клиническом опыте, можно выделить признаки, имеющие более тесную связь с интоксикацией. Среди этих признаков наибольшее клиническое значение имеет энцефалопатия, расстройство терморегуляции, олигурия и диспептические расстройства.

Обычно у пострадавших с травматическим шоком интоксикация развивается на фоне других признаков, свойственных шокогенной травме, которые могут усиливать ее проявления и выраженность. К таким признакам относятся гипотония, тахикардия, тахипноэ и т. д.

Энцефалопатия относится к обратимым расстройствам функций центральной нервной системы (ЦНС), возникающим вследствие воздействия циркулирующих в крови токсинов на мозговую ткань. Среди большого числа метаболитов важную роль в развитии энцефалопатии играет аммиак — один из конечных продуктов белкового катаболизма. Экспериментальным путем установлено, что внутривенное введение небольшого количества аммиака приводит к быстрому развитию мозговой комы (Ленинджер А., 1985). Этот механизм наиболее вероятен при травматическом шоке, поскольку последний всегда сопровождается повышенным распадом белков и снижением детоксикационного потенциала (Fine J., 1964, Lin C., 1971). К развитию энцефалопатии имеет отношение целый ряд других метаболитов, образующихся в повышенных количествах при травматическом шоке. G. Morrison с соавт. (1985) сообщили о том, что ими изучена фракция органических кислот, концентрация которых значительно возрастает при уремической энцефалопатии. Клинически она проявляется адинамией, выраженной сонливостью, апатией, вялостью, безразличным отношением пациентов к окружающему. Нарастание этих явлений связано с потерей ориентации в обстановке, значительным снижением памяти. Тяжелая степень интоксикационной энцефалопатии может сопровождаться делирием, который, как правило, развивается у пострадавших, злоупотреблявших алкоголем. При этом клинически интоксикация проявляется в резком двигательном и речевом возбуждении и полной дезориентации.

Обычно степень энцефалопатии оценивается после общения с больным. Выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени энцефалопатии. Для объективной ее оценки, судя по опыту клинических наблюдений в отделениях НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, можно применять шкалу ком Глазго, которая была разработана в 1974 г. G. Teasdale (табл.14.2). Ее использование дает возможность параметрической оценки тяжести энцефалопатии. Преимуществом шкалы является закономерная воспроизводимость даже тогда, когда она рассчитывается средним медицинским персоналом.

При интоксикации у пациентов с шокогенной травмой наблюдается **снижение скорости диуреза**, критический уровень которого составляет 40 мл в минуту. Снижение до более низкого уровня свидетельствует об олигурии. В случаях выраженной интоксика-

Т а б л и ц а 14.2
Шкала ком Глазго (по G. Teasdale, 1974)

Речевой ответ	Балл	Двигательный ответ	Балл	Открытие глаз	Балл
<i>Ориентированный</i> Больной знает, кто он, где он, почему он здесь	5	<i>Выполнение команд</i>	6	<i>Спонтанное</i> Открывает глаза при побудке не всегда сознательно	4
		<i>Осмысленный болевой ответ</i>	5		
<i>Неясный разговор</i> Пациент отвечает на вопросы в разговорной манере, но ответы показывают разную степень дезориентации	4	<i>Отдергивание</i> на боль, неосмысленное	4	<i>Открывает глаза</i> на голос (не обязательно по команде, а просто на голос)	3
		<i>Сгибание на боль</i> может варьировать как быстрое или медленное, последнее характерно для декортированного ответа	3	<i>Открытие или усиленное закрытие глаз</i> на боль	2
<i>Несоответственная речь</i> Усиленная артикуляция, речь включает лишь восклицания и выражения в сочетании с отрывистыми фразами и ругательствами, не может поддерживать разговор	3	<i>Разгибание на боль</i> децеребрационная ригидность	2	<i>Нет</i>	1
		<i>Нет</i>	1		
<i>Невразумительная речь</i> Определяется в виде стонов и стенаний	2				
<i>Нет</i>	1				

ции наступает полное прекращение выделения мочи и к явлениям токсической энцефалопатии присоединяется уремическая энцефалопатия.

Диспептические расстройства как проявления интоксикации встречаются значительно реже. Клинические проявления диспептических расстройств включают тошноту, рвоту, понос. Чаще других встречаются тошнота и рвота, которые вызываются циркулирующими в крови токсинами эндогенного и бактериального происхождения. Исходя из этого механизма, рвота при интоксикации относится к гематогенно-токсической. Характерно, что диспептические расстройства при интоксикации не приносят облегчения больному и протекают в виде рецидивов.

14.5. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

14.5.1. КРАЩ-СИНДРОМ

Преобладание токсикоза в остром периоде клинически проявляется в виде развития так называемого кращ-синдрома, который был описан Н. Н. Еланским (1950) в виде травматического

токсикоза. Обычно этот синдром сопровождается размождением мягких тканей и характеризуется быстрым развитием расстройств сознания (энцефалопатия), сокращением диуреза вплоть до анурии и постепенным снижением уровня артериального давления. Постановка диагноза, как правило, не вызывает особых трудностей. Более того, по виду и локализации разможенной раны можно довольно точно предсказать развитие синдрома и его исход. В частности, разможение бедра или его отрыв на любом уровне приводит к развитию смертельной интоксикации в том случае, если не производится ампутация. Разможение верхней и средней трети голени или верхней трети плеча всегда сопровождается тяжелым токсикозом, с которым все-таки можно справиться при условии интенсивного лечения. Разможение более дистальных по уровню сегментов конечностей обычно не так опасно.

Лабораторные данные у больных с крац-синдромом достаточно характерны. По нашим данным (Тарелкина М. Н., 1991), наибольшие изменения свойственны уровню СМ и ЛИИ (соответственно $0,5 \pm 0,05$ и $9,1 \pm 1,3$). Эти показатели достоверно выделяют пациентов с крац-синдромом среди других пострадавших с травматическим шоком, имевших достоверно отличающиеся уровни СМ и ЛИИ ($0,3 \pm 0,01$ и $6,1 \pm 0,4$).

14.5.2. СЕПСИС

Больные, перенесшие острый период травматической болезни и сопровождающий ее ранний токсикоз, могут затем вновь оказаться в тяжелом состоянии вследствие развития сепсиса, который характеризуется присоединением интоксикации бактериального происхождения. В большинстве наблюдений трудно найти четкую временную границу между ранним токсикозом и сепсисом, которые у больных с травмой обычно постоянно переходят друг в друга, создавая смешанный в патогенетическом плане симптомокомплекс.

В клинической картине сепсиса остается выраженной энцефалопатия, которая, по мнению Р. О. Hasselgreen, I. E. Fischer (1986), является обратимой дисфункцией ЦНС. Ее типичные проявления состоят в ажитации, дезориентации, которые затем переходят в ступор и кому. Рассматриваются две теории происхождения энцефалопатии: токсическая и метаболическая. В организме при сепсисе образуются мириады токсинов, которые могут оказывать непосредственное действие на ЦНС.

Другая теория более конкретна и исходит из факта повышенного образования при сепсисе ароматических аминокислот, являющихся предшественниками таких нейротрансформаторов, как норадреналин, серотонин, допамин. Производные ароматических аминокислот вытесняют нейротрансмиттеры из синапсов, что приводит к дезорганизации ЦНС и развитию энцефалопатии.

Другие проявления сепсиса — гектическая лихорадка, истощение с развитием анемии, мультиорганная недостаточность типичны и обычно сопровождаются характерными изменениями лабораторных данных в виде гипопротеинемии, высокого уровня мочевины и креатинина, повышенных уровней СМ и ЛПНП.

Типичным лабораторным признаком сепсиса является положительный результат посева крови. I. Olerud и L. Allgowerm (1983), проводившие опрос шести центров травмы во всем мире, установили, что самым постоянным критерием сепсиса считается именно этот признак. Диагноз сепсиса в постшоковом периоде, поставленный на основании вышеперечисленных показателей, является очень ответственным прежде всего потому, что это осложнение травмы сопровождается высоким уровнем летальности — 40–60 % (Лыткин М. И. и др., 1980).

14.5.3. СИНДРОМ ТОКСИЧЕСКОГО ШОКА (СТШ)

Синдром токсического шока впервые описан в 1978 г. как тяжелое и, как правило, смертельное инфекционное осложнение, вызываемое особым токсином, продуцируемым стафилококком (Todd I. et al., 1978). Он встречается при гинекологических заболеваниях, ожогах, послеоперационных осложнениях и т. д. СТШ проявляется клинически в виде делирия, значительной гипертермии, достигающей 41–42 °С, сопровождается головной болью, болями в животе. Характерны диффузная эритема туловища и рук и типичный язык в виде так называемой «белой земляники» (Clark I. D. et al., 1985).

В терминальной фазе развивается олигурия, анурия, иногда присоединяется синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с кровоизлияниями во внутренние органы. Наиболее опасным и типичным является кровоизлияние в мозг. Токсин, вызывающий эти явления, обнаружен в фильтрах стафилококков приблизительно в 90 % случаев и назван токсином синдрома токсического шока. Поражения токсином встречаются только у тех людей, которые не в состоянии выработать соответствующие антитела. Такая ареактивность встречается приблизительно у 5 % здоровых людей, по-видимому, заболевают только люди со слабым иммунным ответом на стафилококк. При прогрессировании процесса появляется анурия и быстро наступает летальный исход.

14.6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНТОКСИКАЦИИ

Для определения тяжести интоксикации при шокогенной травме используются различные методы лабораторного анализа. Многие из них широко известны, другие реже применяются. Однако из многочисленного арсенала методов до сих пор трудно выде-

лить один, который являлся бы специфическим для интоксикации. Ниже приводятся методы лабораторной диагностики, являющиеся наиболее информативными при определении интоксикации у пострадавших с травматическим шоком.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) предложен в 1941 г. Я. Я. Кальф-Калифом и рассчитывается следующим образом:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{Ми} + 3\text{Ю}2\text{П} + \text{С}) \cdot (\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{Мо}) \cdot (\text{Э} + 1)},$$

где Ми — миелоциты, Ю — юные, П — палочкоядерные лейкоциты, С — сегментоядерные лейкоциты, Пл — плазматические клетки, Л — лимфоциты, Мо — моноциты; Э — эозинофилы. Количество указанных клеток берется в процентах.

Смысл показателя состоит в учете клеточной реакции на токсин. Нормальное значение показателя ЛИИ — 1,0; при интоксикации у пострадавших с шокогенной травмой оно возрастает в 3–10 раз.

Уровень средних молекул (СМ) определяют колориметрически по Н. И. Габриэлян с соавт. (1985). Берут 1 мл сыворотки крови, обрабатывают 10 %-ным раствором трихлоруксусной кислоты и центрифугируют при скорости 3000 об/мин. Затем берут 0,5 мл надосадочной жидкости и 4,5 мл дистиллированной воды и измеряют на спектрофотометре. Показатель СМ является информативным в оценке степени интоксикации, считается ее маркером. Нормальное значение уровня СМ составляет 0,200–0,240 усл. ед. При средней степени интоксикации уровень СМ = 0,250–0,500 усл. ед., при тяжелой — свыше 0,500 усл. ед.

Определение креатинина в сыворотке крови. Из существующих методов определения креатинина в сыворотке крови в настоящее время чаще используют метод F. V. Pilsen, V. Boris. Принцип метода состоит в том, что в щелочной среде пикриновая кислота взаимодействует с креатинином с образованием оранжево-красной окраски, интенсивность которой измеряют фотометрически. Определение производят после депротеинирования.

$$\text{Креатинин (мкмоль/л)} = 177 \frac{A}{B},$$

где А — оптическая плотность пробы, В — оптическая плотность эталонного раствора. В норме уровень креатинина в сыворотке крови в среднем составляет $110,5 \pm 2,9$ мкмоль/л.

Определение фильтрационного давления крови (ФДК). Принцип методики, предложенной R. L. Swank (1961), состоит в измерении максимального уровня давления крови, обеспечивающего постоянную объемную скорость прохождения крови через калиброванную мембрану. Метод в модификации Н. К. Разумовой (1990) состоит в следующем: 2 мл крови с гепарином (из расчета 0,02 мл

гепарина на 1 мл крови) перемешивают и на аппарате с роликовым насосом определяют фильтрационное давление в физиологическом растворе и в крови. ФДК рассчитывают как разность фильтрационных давлений крови и раствора в мм рт. ст. Нормальное значение ФДК для донорской гепаринизированной крови человека составляет в среднем 24,6 мм рт. ст.

Определение числа плавающих частиц в плазме крови (по методике Н. К. Разумовой, 1990) производится следующим образом: забирают кровь в количестве 1 мл в обезжиренную пробирку, содержащую 0,02 мл гепарина, и центрифугируют при 1500 об/мин три минуты, затем полученную плазму центрифугируют при 1500 об/мин три минуты. Для анализа берут 160 мкл плазмы и разводят в отношении 1 : 125 физиологическим раствором. Полученную взвесь анализируют на целлоскопе. Количество частиц в 1 мкл рассчитывают по формуле:

$$1,75 \cdot A,$$

где A — показатель целлоскопа. В норме количество частиц в 1 мкл плазмы составляет 90–1000, у пострадавших с травматическим шоком — 1500–1600.

Степень гемолиза крови. Тяжелая травма сопровождается разрушением эритроцитов, строма которых является источником интоксикации (Hardaway R. M., 1980). Для анализа берут кровь с любым антикоагулянтом. Центрифугируют 10 мин при 1500–2000 об/мин. Отделяют плазму и центрифугируют при 8000 об/мин. В пробирку отмеряют 4,0 мл ацетатного буфера; 2,0 мл перекиси водорода; 2,0 мл раствора бензидина и 0,04 мл испытуемой плазмы. Смесь готовится непосредственно перед анализом. Ее перемешивают и оставляют стоять 3 мин. Затем фотометрируют в кювете 1 см против компенсационного раствора при красном светофильтре. Измеряют 4–5 раз и регистрируют максимальные показания. Компенсационный раствор: ацетатный буфер — 6,0 мл; перекись водорода — 3,0 мл; раствор бензидина — 3,0 мл; физиологический раствор — 0,06 мл.

Нормальное содержание свободного гемоглобина 18,5 мг%, у пострадавших с шокогенной травмой и интоксикацией его содержание возрастает до 39,0 мг%.

Определение перекисных соединений (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид — МДА). В силу своего повреждающего действия на ткани перекисные соединения, образующиеся при шокогенной травме, являются серьезным источником интоксикации. Для их определения к 0,5 мл плазмы добавляют 1,0 мл бидистиллированной воды и 1,5 мл охлажденной 10 %-ной трихлоруксусной кислоты. Пробы перемешивают и центрифугируют 10 мин при 6000 об/мин. В пробирки со шлифами отбирают по 2,0 мл надосадочной жидкости и подводят рН каждой опытной и холостой пробы до двух 5 %-ным раствором NaOH. Холостая проба содержит 1,0 мл воды и 1,0 мл трихлоруксусной кислоты.

Ех tempore готовят 0,6 %-ный раствор 2-тиобарбитуровой кислоты на бидистиллированной воде и во все пробы добавляют по 1,0 мл этого раствора. Пробирки закрывают притертыми пробками и помещают в кипящую водяную баню на 10 мин. После охлаждения пробы сразу фотометрируют на спектрофотометре (532 нм, кювета 1 см, против контроля). Расчет производят по формуле

$$C = \frac{E \cdot 3 \cdot 1,5}{\varepsilon \cdot 0,5} = E \cdot 57,7 \text{ нмоль/мл},$$

где C — концентрация МДА, в норме концентрация МДА составляет 13,06 нмоль/мл, при шоке — 22,7 нмоль/мл; E — экстинкция пробы; ε — коэффициент молярной экстинкции триметинового комплекса; 3 — объем пробы; 1,5 — разведение супернатанта; 0,5 — количество сыворотки (плазмы), взятой на анализ, мл.

Определение индекса интоксикации (ИИ). Возможность интегральной оценки тяжести интоксикации на основе нескольких показателей белкового катаболизма практически никогда не использовалась, прежде всего, потому, что оставалось неясным, как определить вклад каждого из показателей в определение тяжести токсикоза. Мы предприняли попытку ранжирования предполагаемых признаков интоксикации в зависимости от реальных последствий травмы и ее осложнений. Обозначив индексом ($-T$) продолжительность жизни в сутках пациентов с выраженной интоксикацией, а индексом ($+T$) — продолжительность их пребывания в стационаре, оказалось возможным затем установить корреляционные связи между показателями, претендующими на роль критериев тяжести интоксикации с тем, чтобы определить их вклад в развитие интоксикации и его исход. Суммировав разброс изучаемых показателей, при анализе Эвклидова пространства признаков получили формулу индекса интоксикации

$$\text{ИИ} = \sqrt{\left(\frac{0,240 - \text{СМ}}{0,044}\right)^2 + \left(\frac{110,5 - \text{К}}{9,3}\right)^2 + \left(\frac{1,2 - \text{ЛИИ}}{0,177}\right)^2},$$

где: СМ, К и ЛИИ — реальные значения уровня СМ, креатинина и лейкоцитарного индекса интоксикации у конкретного пациента. В норме значение ИИ составляет 0,1–1,0.

Анализ корреляционной матрицы, произведенный при разработке прогностической модели, показал, что из всех показателей интоксикации максимальная корреляционная связь с исходом имеется именно у этого показателя, наиболее высокие значения ИИ наблюдались у погибших пациентов. Удобство его использования состоит в том, что он может быть универсальным признаком при определении показаний для экстракорпоральных способов детоксикации.

14.7. ЛЕЧЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ШОКОГЕННОЙ ТРАВМЕ

Наиболее эффективным детоксикационным мероприятием является удаление размозженных тканей. Если размозжены верхние или нижние конечности, то речь идет о первичной хирургической обработке раны с максимальным иссечением разрушенных тканей или даже об ампутации, которая производится в экстренном порядке. При невозможности иссечения размозженных тканей выполняется комплекс местных детоксикационных мероприятий, включающих в себя хирургическую обработку ран и применение сорбентов. При нагноившихся ранах, которые часто являются первоисточником интоксикации, детоксикационная терапия также начинается с местного воздействия на очаг — вторичной хирургической обработки. Особенностью этой обработки является то, что раны, как и при первичной хирургической обработке, после ее проведения не зашиваются и широко дренируются. При необходимости применяется проточное дренирование с использованием различного рода бактерицидных растворов. Наиболее эффективно использование 1 %-ного водного раствора диоксида с добавлением антибиотиков широкого спектра действия. В случае недостаточной эвакуации содержимого из раны используется дренаж с активной аспирацией.

В последние годы широко используются сорбенты, применяемые местно. На рану наносят в виде присыпки активированный уголь, который через несколько часов удаляют, и процедуру повторяют вновь.

Более перспективно местное использование мембранных устройств, обеспечивающих регулируемый процесс введения в рану антисептиков, анальгетиков и удаление токсинов.

14.7.1. РАНЕВОЙ МЕМБРАННЫЙ ДИАЛИЗ ПО Е. А. СЕЛЕЗОВУ

Хорошо зарекомендовал себя раневой мембранный диализ по Е. А. Селезову (1975). Основным компонентом метода является эластичный мешок — диализатор из полупроницаемой мембраны с величиной пор 60 — 100 мкм. Мешок заполняется диализирующим лекарственным раствором, в состав которого входят (из расчета 1 л дистиллированной воды), г: глюконат кальция 1,08; глюкоза 1,0; хлористый калий 0,375; сульфат магния 0,06; гидрокарбонат натрия 2,52; кислый фосфорнокислый натрий 0,15; гидрофосфат натрия 0,046; хлористый натрий 6,4; витамин С 12 мг; CO_2 растворяют до pH 7,32–7,45.

С целью повышения онкотического давления и ускорения оттока содержимого раны в раствор добавляется декстран (полиглюкин) с молекулярным весом 7000 дальтон в количестве 60 г. Туда же можно добавить антибиотики, к которым чувствительна раневая микрофлора, в дозе, эквивалентной 1 кг веса больного, антисептики (раствор диоксида 10 мл), анальгетики (1 %-ный

раствор новокаина — 10 мл). Приводящие и отводящие трубки, вмонтированные в мешок, дают возможность использования диализирующего устройства в проточном режиме. Средняя скорость протекания раствора должна составлять 2–5 мл/мин. После указанной подготовки мешок помещается в рану таким образом, чтобы вся ее полость оказалась заполненной им. Смена диализирующего раствора производится 1 раз в 3–5 дней, а мембранный диализ продолжается до появления грануляций. Мембранный диализ обеспечивает активное удаление из раны экссудата, содержащего токсины. Так, например, 1 г сухого декстрана связывает и удерживает 20–26 мл тканевой жидкости; 5 %-ный раствор декстрана притягивает жидкость с силой до 238 мм рт. ст.

14.7.2. КАТЕТЕРИЗАЦИЯ РЕГИОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Для доставки в область поражения максимальной дозы антибиотиков в необходимых случаях используют катетеризацию регионарной артерии. Для этого пункцией по Сельдингеру в соответствующую артерию в центральном направлении заводится катетер, через который в дальнейшем осуществляется введение антибиотиков. Используют два способа введения — одномоментный или посредством длительной капельной инфузии. Последнее осуществляется за счет подъема сосуда с антисептическим раствором на высоту, превышающую уровень артериального давления или с помощью насоса для перфузии крови.

Примерный состав раствора, вводимого внутриаптериально, следующий: физиологический раствор, аминокислоты, антибиотики (тиенам, кефзол, гентамицин и др.), папаверин, витамины и т. д.

Длительность инфузии может составлять 3–5 суток. За катетером необходимо тщательное наблюдение ввиду возможности кровопотери. Опасность тромбоза при правильном проведении процедуры минимальна.

14.7.3. МЕРОПРИЯТИЯ ОБЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Форсированный диурез

Токсические вещества, в большом количестве образующиеся при травме и приводящие к развитию интоксикации, выделяются в кровь и лимфу. Главная задача детоксикационной терапии состоит в использовании методов, позволяющих извлекать токсины из плазмы и лимфы. Это достигается введением в кровеносное русло больших объемов жидкостей, которые «разводят» токсины плазмы и выводятся вместе с ними из организма почками. Для этого используются низкомолекулярные растворы кристал-

лоидов (физиологический раствор, 5 %-ный раствор глюкозы и др.). Расходуют до 7 л в сутки, сочетая это с введением мочегонных препаратов (фуросемид 40–60 мг). В состав инфузионных сред для проведения форсированного диуреза необходимо включать высокомолекулярные соединения, которые способны связывать токсины. Лучшими из них оказались белковые препараты человеческой крови (5, 10 или 20 %-ный раствор альбумина и 5 %-ный протеина). Используют также синтетические полимеры — реополиглюкин, гемодез, поливисалин и др.

Растворы низкомолекулярных соединений применяются с детоксикационной целью лишь тогда, когда у пострадавшего имеется достаточный диурез (свыше 50 мл/ч) и хорошая реакция на мочегонные препараты.

Возможны осложнения. Наиболее частым и тяжелым является переполнение сосудистого русла жидкостью, что может привести к отеку легких. Клинически это проявляется одышкой, увеличением количества влажных хрипов в легких, слышимых на расстоянии, появлением пенистой мокроты. Более ранним объективным признаком гипертрансфузии при проведении форсированного диуреза является повышение уровня центрального венозного давления (ЦВД). Повышение уровня ЦВД свыше 15 см вод. ст. (нормальное значение ЦВД — 5–10 см вод. ст.) служит сигналом для прекращения или значительного сокращения скорости введения жидкости и увеличения дозы диуретика. При этом следует иметь в виду, что высокий уровень ЦВД может быть у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы при сердечной недостаточности.

При проведении форсированного диуреза следует помнить о возможности развития гипокалиемии. Поэтому необходим строгий биохимический контроль за уровнем электролитов в плазме и эритроцитах крови. Существуют абсолютные противопоказания для проведения форсированного диуреза — олиго- или анурия, несмотря на применение мочегонных средств.

Противобактериальная терапия

Патогенетическим методом борьбы с интоксикацией при шоковой травме является противобактериальная терапия. Необходимо раннее и в достаточной концентрации введение антибиотиков широкого спектра действия, при этом используется несколько взаимно сочетающихся антибиотиков. Наиболее целесообразно одновременное применение двух групп антибиотиков — аминогликозидов и цефалоспоринов в сочетании с препаратами, действующими на анаэробную инфекцию, таких как метрогил.

Открытые переломы костей и раны являются абсолютным показанием для назначения антибиотиков, которые вводятся внутривенно или внутриартериально. Примерная схема внутривенно-

го введения: гентамицин 80 мг 3 раза в сутки, кефзол 1.0 г до 4 раз в сутки, метрогил 500 мг (100 мл) в течение 20 мин капельно 2 раза в сутки. Коррекцию антибиотикотерапии и назначение других антибиотиков производят в последующие дни после получения результатов анализов и определения чувствительности бактериальной флоры к антибиотикам.

Детоксикация с использованием ингибиторов

Это направление детоксикационной терапии широко применяется при экзогенных отравлениях. При эндогенных токсикозах, в том числе развивающихся в результате шокогенной травмы, имеются лишь попытки использования таких подходов. Это объясняется тем, что сведения о токсинах, образующихся при травматическом шоке, являются далеко не полными, не говоря уже о том, что остаются неизвестными строение и свойства большинства веществ, принимающих участие в развитии интоксикации. Поэтому нельзя серьезно рассчитывать на получение активных ингибиторов, имеющих практическое значение.

Однако клиническая практика в этой области имеет некоторый опыт. Ранее других при лечении травматического шока стали применять антигистаминные препараты типа димедрола в соответствии с положениями гистаминной теории шока.

Рекомендации об использовании антигистаминных препаратов при травматическом шоке содержатся во многих руководствах. В частности, рекомендуется применять димедрол в виде инъекций 1–2 %-ного раствора 2–3 раза в день до 2 мл. Несмотря на многолетний опыт применения антагонистов гистамина, их клинический эффект не является строго доказанным, если не считать аллергических реакций или экспериментального гистаминового шока. Более перспективной оказалась идея использования антипротеолитических ферментов. Если исходить из положения о том, что белковый катаболизм является основным поставщиком токсинов с различной молекулярной массой и что при шоке он всегда повышен, то станет понятной возможность благоприятного эффекта от использования средств, подавляющих протеолиз.

Этот вопрос изучен немецким исследователем (Schneider B., 1976), который применял пострадавшим с травматическим шоком ингибитор протеолиза — апротинин и получил положительный результат.

Протеолитические ингибиторы необходимы всем пострадавшим, имеющим обширные размозженные раны. Сразу после доставки в стационар таким пострадавшим вводится внутривенно капельно раствор контрикала (20 000 АТрЕ на 300 мл физиологического раствора). Его введение повторяется 2–3 раза в сутки.

В практике лечения пострадавших с шоком используется налоксон — ингибитор эндогенных опиатов. Рекомендации к его применению основаны на работах J. Holaday (1983), показавшего, что налоксон блокирует такие неблагоприятные эффекты опиатных и опиоидных препаратов, как кардио-депрессорное и брадикардическое действие, сохраняя их полезный противоболевой эффект. Опыт клинического применения одного из препаратов налоксона — нарканти (фирма Дюпон, ФРГ) показал, что его введение в дозе 0,04 мг/кг массы тела сопровождалось некоторым противошоковым эффектом, проявляющимся в достоверном повышении уровня систолического артериального давления, систолического и минутного объема сердца, минутного объема дыхания, увеличения артерио-венозной разницы по pO_2 и потребления кислорода.

Другие авторы не нашли противошокового эффекта этих препаратов. В частности, Y. Isojama с соавт. (1982), показали, что даже максимальные дозы морфия не имеют негативного влияния на течение геморрагического шока. Они считают, что благоприятный эффект налоксона не может быть связан с подавлением эндогенной опиатной активности, так как количество продуцируемых эндогенных опиатов было значительно меньшим, чем доза морфия, которую они вводили животным.

Как уже сообщалось, одним из факторов интоксикации являются перекисные соединения, образующиеся в организме при шоке. Использование их ингибиторов реализовано пока лишь частично в основном при проведении экспериментальных исследований. Общее название этих препаратов — сквенджеры (чистильщики). К ним относятся СОД, каталаза, пероксидаза, аллопуринол, маннитол и ряд других. Практическое значение имеет маннитол, который в виде 5–30 %-ного раствора используется в качестве средства, стимулирующего диурез. К этим его свойствам следует добавить антиоксидантное действие, которое, вполне возможно, является одной из причин его благоприятного противошокового эффекта. Наиболее сильными «ингибиторами» бактериальной интоксикации, всегда сопровождающей инфекционные осложнения при шокогенной травме, можно считать антибиотики, о чем сообщалось ранее.

В работах А. Я. Кульберга (1986) было показано, что шок закономерно сопровождается инвазией в циркуляцию ряда кишечных бактерий в виде липополисахаридов определенной структуры. Установлено, что введение антилипополисахаридной сыворотки нейтрализует этот источник интоксикации.

M. Bergdall с соавт. (1985) установили аминокислотную последовательность токсина синдрома токсического шока, продуцируемого золотистым стафилококком, который представляет собой протеин с молекулярным весом 24 000. Таким образом была создана основа для получения высокоспецифической антисыворотки к одному из антигенов наиболее распространенного у человека микроба — золотистого стафилококка.

Вместе с тем, детоксикационная терапия травматического шока, связанная с применением ингибиторов, еще не достигла совершенства. Полученные практические результаты не столь впечатляющи, чтобы вызвать большое удовлетворение. Однако перспектива «чистого» ингибирования токсинов при шоке без побочных неблагоприятных эффектов вполне вероятна на фоне достижений в области биохимии и иммунологии.

Методы экстракорпоральной детоксикации

Описанные выше методы детоксикации можно отнести к эндогенным или интракорпоральным. Они основаны на применении средств, действующих внутри организма, и связаны либо со стимуляцией детоксикационной и выделительной функций организма, либо с использованием веществ, сорбирующих токсины, либо с применением ингибиторов токсических субстанций, образующихся в организме.

В последние годы все более широкое развитие и использование получают методы экстракорпоральной детоксикации, в основе которой лежит принцип искусственного извлечения той или иной среды организма, содержащей токсины. Примером этого является метод гемосорбции, представляющий собой пропускание крови пациента через активированный уголь с возвращением ее в организм.

Методика плазмафереза или простое канюлирование лимфатических протоков с целью извлечения лимфы предусматривает удаление токсической плазмы крови или лимфы с возмещением белковых потерь за счет внутривенного введения белковых препаратов (растворов альбумина, протеина или плазмы). Иногда используется комбинация методов экстракорпоральной детоксикации, включающая в себя одновременно проводимые процедуры плазмафереза и сорбции токсинов на углях.

В 1986 г. в клиническую практику внедрен совершенно особый метод экстракорпоральной детоксикации, предусматривающий пропускание крови пациента через селезенку, взятую у свиньи (Гринев М. В. и др., 1986). Этот метод можно отнести к экстракорпоральной биосорбции. В то же время селезенка работает не только как биосорбент, поскольку обладает еще бактерицидной способностью, инкретирует в перфузируемую через нее кровь различные биологически активные вещества и оказывает влияние на иммунологический статус организма.

Особенность применения методов экстракорпоральной детоксикации у пострадавших с травматическим шоком состоит в необходимости учета травматичности и масштаба предполагаемой процедуры. И если пациенты с нормальным гемодинамическим статусом переносят процедуры экстракорпоральной детоксикации обычно хорошо, то у больных с травматическим шоком могут

наблюдаться неблагоприятные последствия гемодинамического плана в виде увеличения частоты пульса и снижения системного артериального давления, которые зависят от величины экстракорпорального объема крови, длительности перфузии и количества удаляемой плазмы или лимфы. Следует считать правилом, чтобы экстракорпоральный объем крови не превышал 200 мл.

Гемосорбция

Среди методов экстракорпоральной детоксикации гемосорбция (ГС) является одним из наиболее распространенных и применяется в эксперименте с 1948 г. (Murihead E. et al.) и клинике с 1958 г. (Schechter D. C. et al.). Под гемосорбцией понимают выведение токсических веществ из крови путем пропускания ее через сорбент. Подавляющее большинство сорбентов представляют собой твердые вещества и делятся на две большие группы: 1 — нейтральные сорбенты и 2 — ионообменные сорбенты. В клинической практике наибольшее распространение получили нейтральные сорбенты, представленные в виде активированных углей различных марок (АР-3, СКТ-6А, СКИ, СУТС и т. д.). Характерными свойствами углей любых марок является способность адсорбировать широкий спектр различных соединений, содержащихся в крови, в том числе не только токсических, но и полезных. В частности, из протекающей крови извлекается кислород и тем самым существенно уменьшается ее оксигенация (Лопухин Ю. М., Молodenков М. И., 1985). Самые усовершенствованные марки углей извлекают из крови до 30 % тромбоцитов и таким образом создают условия для возникновения кровотечения, особенно если учесть, что проведение ГС проводится с обязательным введением в кровь больного гепарина с целью профилактики свертывания крови. Эти свойства углей заключают в себе реальную угрозу в том случае, если они используются при оказании помощи пострадавшим с травматическим шоком. Особенностью угольного сорбента является то, что при его перфузии в кровь снимаются мелкие частицы размером от 3 до 35 мкм и откладываются затем в селезенке, почках и ткани мозга (Hagstam K. E. et al., 1966), что тоже можно рассматривать как нежелательный эффект при лечении пострадавших, находящихся в критическом состоянии. При этом не видно реальных путей предотвратить «пыление» сорбентов и поступление мелких частиц в кровеносное русло с помощью фильтров, так как применение фильтров с порами менее 20 мкм будет препятствовать прохождению клеточной части крови. Предложение покрывать сорбент полимерной пленкой отчасти решает эту проблему, но при этом существенно снижается адсорбционная способность углей (Andrade J. D. et al., 1972), а «пыление» не предотвращается полностью. Перечисленные особенности угольных сорбентов ограничивают использование ГС на углях с целью

детоксикации у пострадавших с травматическим шоком. Область ее применения ограничивается пациентами с выраженным интоксикационным синдромом на фоне сохраненной гемодинамики. Обычно это больные с изолированными разможениями конечностей, сопровождающимися развитием кращ-синдрома. ГС у пострадавших с травматическим шоком применяется с использованием вено-венозного шунта и обеспечением постоянного тока крови с помощью перфузионного насоса. Длительность и скорость гемоперфузии через сорбент определяется реакцией пациента на процедуру и, как правило, длится 40–60 мин. В случае нежелательных реакций (артериальная гипотензия, некупируемый озноб, возобновление кровотечения из ран и т.д.) процедура прекращается. При шокогенной травме ГС способствует клиренсу средних молекул (30,8 %), креатинина (15,4 %), мочевины (18,5 %). Одновременно снижается количество эритроцитов на 8,2 %, лейкоцитов на 3 %, гемоглобина на 9 % и уменьшается лейкоцитарный индекс интоксикации на 39 % (Тарелкина М. Н., 1991).

Плазмаферез

Плазмаферез является процедурой, обеспечивающей разделение крови на клеточную часть и плазму. Установлено, что именно плазма является основным носителем токсичности, а по этой причине ее удаление или очистка дают эффект детоксикации. Существуют два приема отделения плазмы от крови: центрифугирование и фильтрация. Раньше других появились методы гравитационного разделения крови, которые не только используются, но и продолжают совершенствоваться. Основной недостаток центрифужных методов, заключающийся в необходимости забора относительно больших объемов крови, отчасти устранен за счет использования аппаратов, обеспечивающих непрерывный экстракорпоральный ток крови и постоянное центрифугирование. Однако объем заполнения аппаратов для центрифужного плазмафереза остается относительно высоким и колеблется в пределах 250–400 мл, что небезопасно для пострадавших с травматическим шоком. Более перспективным представляется метод мембранного или фильтрационного плазмафереза, при котором разделение крови происходит за счет применения мелкопористых фильтров. Современные устройства, снабженные такими фильтрами, имеют малый объем заполнения, не превышающий 100 мл, и обеспечивают возможность сепарации крови по размеру содержащихся в ней частиц вплоть до крупных молекул. С целью плазмафереза применяют мембраны, имеющие максимальный размер пор, равный 0,2–0,6 мкм. Это обеспечивает просеивание большинства средних и крупных молекул, являющихся, по современным представлениям, основными носителями токсических свойств крови.

Как показывает клинический опыт, больные с травматическим шоком обычно хорошо переносят мембранный плазмаферез при условии изъятия умеренного объема плазмы (не превышающего 1–1,5 л) с одновременным адекватным плазмозамещением. Для проведения процедуры мембранного плазмафереза в стерильных условиях из стандартных систем для переливания крови собирается установка, подключение которой к больному производится по типу вено-венозного шунта. Обычно для этой цели используются катетеры, введенные по Сельдингеру в две магистральные вены (подключичные, бедренные). Необходимо одномоментное внутривенное введение гепарина из расчета 250 ед. на 1 кг веса больного и введение 5 тыс. ед. гепарина на 400 мл физиологического раствора капельно на вход в аппарат. Оптимальная скорость перфузии выбирается эмпирически и обычно находится в пределах 50–100 мл/мин. Перепад давления перед входом и выходом плазмофильтра не должен превышать 100 мм рт. ст. во избежание гемолиза. При таких условиях проведения плазмафереза в течение 1–1,5 ч можно получить около 1 л плазмы, которую следует заместить адекватным количеством белковых препаратов. Полученная в результате плазмафереза плазма обычно выбрасывается, хотя возможна ее очистка с помощью углей для ГС и возвращение в сосудистое русло пациента. Однако такой вариант плазмафереза при лечении пострадавших с травматическим шоком не является общепризнанным. Клинический эффект плазмафереза нередко наступает почти сразу после удаления плазмы. Прежде всего это проявляется в прояснении сознания. Больной начинает вступать в контакт, разговаривает. Как правило, наблюдается уменьшение уровня СМ, креатинина, билирубина. Продолжительность эффекта зависит от тяжести интоксикации. При возобновлении признаков интоксикации необходимо повторное проведение плазмафереза, количество сеансов которого не имеет ограничений. Однако в практических условиях он проводится не чаще одного раза в день.

Лимфосорбция

Лимфосорбция возникла как метод детоксикации, позволяющий избежать травму форменных элементов крови, неизбежную при ГС и случающуюся при плазмаферезе. Процедура лимфосорбции начинается с дренирования лимфатического протока, обычно грудного. Эта операция является достаточно трудной и не всегда успешной. Иногда она не удается в связи с «рассыпным» типом строения грудного протока. Лимфа собирается в стерильный флакон с добавлением 5 тыс. ед. гепарина на каждые 500 мл. Скорость вытекания лимфы зависит от нескольких причин, в том числе от гемодинамического статуса и особенностей анатомического строения. Лимфоотток продолжается в течение 2–4 сут, при

этом общее количество собранной лимфы колеблется от 2 до 8 л (Штрапов А. А., 1986). Затем собранная лимфа подвергается сорбции из расчета 1 флакон углей марки СКН емкостью 350 мл на 2 л лимфы. После этого в сорбированную лимфу 500 мл добавляют антибиотики (1 млн ед. пенициллина), и она реинфузируется пациенту внутривенно капельно.

Метод лимфосорбции из-за длительности и сложности в техническом отношении, а также значительными потерями белка имеет ограниченное применение у пострадавших с механической травмой.

Экстракорпоральное подключение донорской селезенки

Особое место среди методов детоксикации занимает экстракорпоральное подключение донорской селезенки (ЭКПДС). Этот метод совмещает эффекты гемосорбции и иммуностимуляции. Кроме того, он наименее травматичен из всех способов экстракорпорального очищения крови, поскольку является биосорбцией. Проведение ЭКПДС сопровождается наименьшей травмой крови, которая зависит от режима работы роликового насоса. При этом нет потери форменных элементов крови (в частности, тромбоцитов), неизбежно возникающей при ГС на углях. В отличие от ГС на углях, плазмафереза и лимфосорбции при ЭКПДС нет потери белка. Все перечисленные свойства делают эту процедуру наименее травматичной из всех методов экстракорпоральной детоксикации, и поэтому ее можно применять у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Свиную селезенку забирают сразу после забоя животного. Отрезают селезенку в момент удаления комплекса внутренних органов с соблюдением правил асептики (стерильные ножницы и перчатки) и помещают в стерильную кювету с раствором фурацилина 1 : 5000 и антибиотика (канамицин 1,0 или пенициллин 1 млн ед.). Всего на отмывание селезенки расходуется около 800 мл раствора. Места пересечения сосудов обрабатываются спиртом. Пересеченные селезеночные сосуды лигируют шелком, магистральные сосуды катетеризируют полиэтиленовыми трубками разного диаметра: селезеночную артерию катетером с внутренним диаметром 1,2 мм, селезеночную вену — 2,5 мм. Через катетеризированную селезеночную артерию осуществляют постоянное промывание органа стерильным физиологическим раствором с добавлением на каждые 400 мл раствора 5 тыс. ед. гепарина и 1 млн ед. пенициллина. Скорость перфузии — 60 капель в минуту в системе для переливания.

Перфузируемая селезенка доставляется в стационар в специальном стерильном транспортировочном контейнере. Во время транспортировки и в стационаре перфузия селезенки продолжается до тех пор, пока вытекающая из селезенки жидкость не станет прозрачной. На это затрачивается около 1 л промывающего

раствора. Экстракорпоральное подключение выполняется чаще по типу вено-венозного шунта. Перфузия крови производится с помощью роликового насоса со скоростью 50–100 мл/мин, длительность процедуры составляет в среднем около 1 ч.

При ЭКПДС иногда возникают технические осложнения, связанные с плохой перфузией отдельных участков селезенки. Они могут произойти либо вследствие недостаточной дозы гепарина, вводимого на входе в селезенку, либо в результате неправильного расположения катетеров в сосудах. Признаком этих осложнений является уменьшение скорости вытекающей из селезенки крови и увеличение объема всего органа или отдельных его частей. Наиболее серьезным осложнением является тромбирование сосудов селезенки, которое, как правило, оказывается необратимым, однако эти осложнения отмечаются, в основном, только в процессе освоения методики ЭКПДС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Воскресенский Р. Н., Жутаев И. А., Бобырев В. Н. Антиоксидантная система и старение. // *Вопр. Мед. химии.* — 1982. — № 1. — С. 14–27.

Врублевский О. П., Исаева Н. П., Эдалева Н. В. Прогнозирование и профилактика инфекционно-септических осложнений при тяжелой травме и кровопотере. // *Анест. и реаниматология.* — 1988. — № 1 — С. 41–44.

Габриэлян Н. И., Левицкий Э. Р., Дмитриев А. А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. // *Метод. рекомендации МЗ СССР.* М. — 1985.

Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. М., 1986.

Гринев М. В., Ципин А. Б., Тарелкина М. Н. и др. Опыт экстракорпорального подключения ксеноселезенки пострадавшим с шокогенной травмой // *Вест. хирургии им. И. И. Грекова.* — 1986. — № 11. — С. 81–86.

Гуревич К. Я., Губарь Л. Н., Демидов В. Е. Ранняя интоксикация у больных с тяжелыми механическими повреждениями. // *Вест. хирургии им. И. И. Грекова.* — 1988. — № 4. — С. 71–75.

Дерябин И. И., Хавинсон В. Х., Гуревич К. Я. и др. Иммунологические аспекты гнойно-септических осложнений тяжелой травмы. — В кн.: *Госпитальная инфекция.* Л. — 1980. — С. 41–43.

Еланский П. П. О травматическом токсикозе при массивных закрытых повреждениях мягких тканей // *Хирургия.* — 1950. — № 1. — С. 3–7.

Ельский В. Н., Колесникова С. В., Богатырева Е. В. и др. Патогенетическая детоксикация липидной пероксидации при травматическом токсикозе препаратом фосфатидилхолиновых липосом // *Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии: Мат-лы межд. симпозиума, посвященного 90-летию со дня рождения акад. РАМН В. А. Неговского.* — М., 1999. — С. 29–30.

Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // *Врач. дело.* — 1941. — № 1. — С. 31–36.

Колесникова С. В. Влияние липосом на состояние процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы в сердце, печени, почках на сублеточном уровне при синдроме длительного раздавливания: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Одесса, 1995.

Кульберг А. Я. Регуляция иммунного ответа. — М., 1986. — 224 с.

Ленинджер А. Основы биохимии. — М. — 1985. — 1056 с.

Лопухин Ю. М., Молоденков М. Н. Гемосорбция. — М., 1985.

Лыткин М. И., Костин Э. Д., Костюченко А. А., Терешин И. М. Септический шок. — Л.: Медицина, 1980. — 240 с.

Оксман Т. М., Далин М. Ф. О токсикологической природе ранних постишемических расстройств. — В кн.: Особенности патогенеза и терапии шока при травмах различной локализации. — Л., 1977. — С. 42–44.

Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск: Наука, 1983. — 230 с.

Разумова Н. К. Лабораторный анализ агрегатного состояния неклеточной части крови у пострадавших с травматическим шоком: Автореф. дисс. канд. — Л., 1990. — 24 с.

Редькин Ю. И., Тагильцева М. Н. Диагностическое и прогностическое значение исследования цитохимического профиля лейкоцитов периферической крови у больных с тяжелой механической травмой. — В кн.: Травматический шок. — Л., 1985. — С. 30–37.

Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. Возможные пути прогнозирования инфекционных осложнений раннего (постшокового) периода травматической болезни. — В кн.: Травматический шок. — Л., 1985. — С. 18–21.

Селезов Е. А., Сычев Г. П. Способ лечения инфицированных ран. Авт. свид.

Скобелева Е. И. Влияние липосом на состояние перекисного окисления липидов в мозге и легких на субклеточном уровне при синдроме длительного раздавливания мягких тканей: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1993. — 20 с.

Тарелкина М. Н. Интоксикация при шокогенной механической травме и ее осложнениях: Автореф. дисс. докт. 1991. — 23 с.

Цибин Ю. Н. Вазоактивные вещества в патогенезе травматического шока и их роль в коррекции расстройств кровообращения: Автореф. дисс. докт. мед. наук. — Л., 1975. — 30 с.

Штрапов А. А. Эндогенная интоксикация и методы сорбционной детоксикации при разлитом перитоните: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Л., 1986. — 20 с.

Andrade J. D., Kopf K., Van Wageningen R. Activated carbon and blood perfusion a critical review. — In: European Dialysis Transplant. Association Proc. Stuttgart, 1972. — Vol. 9. — P. 298–301.

Bannister J., Allen H., Hill O. Chemical reactivity of oxygen-derived radicals with reference to biological systems // Biochem. Soc. Transact. — 1982. — Vol. 10. — P. 68–69.

Bergdall M. S., Reeser R. E., Grass B. A., Robins R. N., Thompson N. E. Toxic shock syndrome — the role of toxin. Postgrad // Med. J. — 1985. — Vol. 61. — suppl. 1. — P. 35–38.

Baxter C. R., Cook W. A., Shires J. P. Serum myocardial depressant factor of burn shock // Surg. Forum. — 1966. — Vol. 17. — P. 1–2.

Bulkeley G. B. The role of oxygen free radicals in human disease processes // Surgery. — 1983. — Vol. 94. — N 3. — P. 407–411.

Clowes J. A. The pulmonary response to circulating agents on post traumatic and septic states. In: The new Aspects of Trazylol therapy the lung in Shock. Ed Haberland, Lewis D. H. — Stuttgart. — 1973. — P. 71–84.

Clark I. D., Tran L. B., Edwards O. M. Toxic shock: clinical presentation and management // Postyer. Med. 1. — 1985. — Vol. 61. — suppl 1. — P. 27–29.

Dale H. H. Capillary poisons and shock // Bull. Johns Hopkins Hosp. — 1920. — Vol. 31. — P. 257–266.

Delbet P. De la toxicite des autolysats musculaires an point de vu choc // Bull. Acad. Med. Paris. — 1918. — Vol. 80. — P. 13–15.

Everet M. M., Hauptman G. L., Emerson T. E. Effects of fibronectin pretreatment on cardiovascular acidbase, metabolic and organ function induced during endotoxin shock in the dog // Circ. Shock. — 1986. — Vol. 19. — N 2. — P. 137–147.

Fine J. Septic shock // JAMA. — 1964. — Vol. 188. — N 5. — P. 427–432.

Gaffon S. L., Gathira P., Wolls M. T., Broch-Uthe G. G. Effect of corticosteroid prophylactic on lipopolysaccharide levels associated with intestinal ischemia in cats // Crit. Care Med. — 1986. — Vol. 14. — P. 889–891.

Haglund U. Toxic factors in shock: an overview. In: Proc. Eur. Shock Soc. Met. Amsterdam, — 1983. — P. 191–202.

- Hagstam K. E., Larssen L. E., Thyse H.* Experimental studies on charcoal hemoperfusion in phenobarbital intoxication and uremia including histopathological findings // *C. Med. Scand.* — 1966. — Vol. 180. — P. 593-603.
- Hasselgreen P. O., Fischer I. E.* Septic encephalopathy etiology and management // *Intensive Care Med.* — 1986. — Vol. 12. — N 1. — P. 13-16.
- Hardaway R. M.* Mechanism of traumatic shock // *Surg. Gynec. Obst.* — 1980. — Vol. 151. — N 1. — P. 65-69.
- Heideman M., Savaris C., Clowes G.* Effect of nonviable tissue and abscesses on complement depletion and development of bacteremia // *J. Trauma.* — 1982. — Vol. 22. — P. 527-530.
- Holaday J. M.* Endorphins in shock and spinal injury. Therapeutic effects of naloxone and thyrotropin-releasing hormone // In: Alan R. Liss Inc. Molecular and cellular aspects of shock and trauma. N. Y.: — 1983. — P. 167-184.
- Imai M., Kaseno S., Goto Y., Furukawa K.* Hemodynamic and respiratory changes after intraarterial injection of lipid peroxides // *JPN J. Anesthesiol.* — 1985. — Vol. 34. — N 1. — P. 30-37.
- Isojama Y., Tanaka G., Sato T., Athay C. H.* Effects of naloxone and morphine in hemorrhagic shock // *Circ. Shock.* — 1982. — Vol. 9. — P. 375-382.
- Kappus H., Siesh H.* Toxic drug effect associated with oxygen metabolism redox cycling and lipid peroxidation // *Experientia.* — 1981. — Vol. 37. — P. 1233-1241.
- Kuthan H., Tsuji H., Graf H., Ullrich V.* Generation of superoxide anion as a source of hydrogen peroxide in a reconstituted monooxygenase system // *Feb's Lett.* — 1978. — Vol. 91. — P. 343-345.
- Lefer A. M.* Role of a myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock // *Fed. Proc.* — 1970. — Vol. 29. — P. 1836-1847.
- Lin C. T.* Traumatic shock: evidence for chemical release from traumatized tissue in dogs // *Aerospace Med.* — 1971. — Vol. 42. — P. 403-407.
- Long C. L., Birkha R. H., Geigen G., Blakemore W. S.* Contribution of skeletal muscle protein in elevated rates of whole body protein. Catabolism in trauma patients // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1981. — Vol. 34. — P. 1087-1093.
- Maderazo E. G., Albano S. D.* Polymorphonuclear leukocyte migration abnormalities and their significance in seriously traumatized patients // *Ann. Surg.* — 1983. — Vol. 198. — N 6. — P. 736-742.
- MacLean L. D.* A century of progress // *Am. Surg.* — 1985. — Vol. 201. — P. 407-414.
- Morrison G., Scheb M. A., Erley L. E.* Chronic renal failure // *N. Y.:* — 1985. — Vol. 2. — P. 82.
- Murihead E., Reid.* A resin artificial kidney // *J. Lab & Clin. Med.* — 1948. — Vol. 33. — P. 841-844.
- O'Connell M. F., Berker D. M., Stell B. W., Peterson G. S., Hellman R. L.* Plasma fibronectin in medical ICU patients // *Crit. Care. Med.* — 1984. — Vol. 12. — P. 479-482.
- Olerud I., Allgower L.* Evaluation and management of the polytraumatized patients in various centers // *World J. Surg.* — 1983. — Vol. 7. — P. 143-148.
- Ozkan A. N., Hayt D. B., Ninnemann J. L., Sullivan I. J.* Immunosuppressive effects of a trauma-induced suppressor active peptide // *J. Trauma.* — 1986. — Vol. 26. — N 7. — P. 681.
- Parks D. A., Bulkley J. B., Granger D. V.* Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation // *Surg.* — 1983. — Vol. 94. — N 3. — P. 428-432.
- Quenu E.* Du choc dans les blessures de guerre // *Presse Med.* — 1918. — Vol. 26. — P. 69.
- Reichard S. M., Bailey N. M.* Oxygen free radicals in tissue injury // *Circul. Shock.* — 1983. — Vol. 10. — N 3. — P. 269.
- Rogers F. B., Sheaff C. M., Nolan P. I., Robin A. P., Merlott J., Barret I. A.* Fibrinogen depletion and microaggregate clearance following trauma // *J. Trauma.* — 1986. — Vol. 26. — P. 339-342.
- Schiog G., Rede H.* Mediators of sepsis // *Septic Shock: Eur. View.* — Berlin etc. — 1987. — P. 51-73.

Schneidkraut M. J., Loegering D. J. Effect of hemolyzed blood on reticuloendothelial function and susceptibility to hemorrhagic shock // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1978. — Vol. 159. — P. 418-423.

Schechter D. C., Neolon I. F., Gibbon J. H. A simple extracorporeal device for reducing elevated blood ammonia levels // *Surgery.* — 1958. — Vol. 44. — P. 892-897.

Schneider B. Ergebnisse einer feldstudie über den therapeutischen wert von apro-tinin beim traumatischen schock // *Arzneimittel-forsch.* — 1976. — Vol. 26. — P. 1606-1610.

Swank R. L., Hissen W., Fellman I. H. 5-hydroxytryptamine (serotonin) in acute hypotensive shock // *Amer. J. Physiol.* — 1964. — Vol. 207. — P. 215-223.

Teasdale G., Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness // *Lancet.* — 1974. — Vol. 2. — N 7872. — P. 81-83.

Todd J., Fishant M., Kapral F., Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage group -1 staphylococci // *Lancet.* — 1978. — Vol. 2. — P. 11-16.

Zweifach B. W. Tissue mediators in the genesis of experimental shock // *J. A. M. A.* — 1962. — Vol. 181. — P. 866-870.

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ПРИ ТРАВМАХ И ШОКЕ

Существующие представления об общих закономерностях развития шока разного генеза (травматического, ожогового, кардиогенного, анафилактического, септического) позволяют выделить относительно универсальные фармакологические подходы, в той или иной мере приложимые к профилактике и коррекции нарушений функций жизненно важных систем организма и обменных процессов (табл. 15.1). Эти подходы основываются на общих звеньях патогенеза и сходных клинических проявлениях шока именно как типового патологического процесса. На определенных этапах его развития особенности патогенеза и клинической картины шока различной этиологии (например, травматического

Т а б л и ц а 15.1

Относительная применяемость фармакологических средств для профилактики (п) и лечения (л) пострадавших с различными видами шока

Группы лекарственных средств	Виды шока			
	травматический	кардиогенный	септический	анафилактический
Плазмозаменители	пл	пл	пл	л
Психоседативные стресспротективные средства	пл	пл		л-?
Анальгетики	пл	пл		
Вазопрессоры	л	л	пл	л
Кардиотонические и кардиостимулирующие средства	л	л	л	л
Вазодилататоры	л	пл		
Средства, улучшающие реологию крови	л	пл	пл	л
Антиагреганты	л	пл	пл	
Антикоагулянты и активаторы фибринолиза	л	пл	пл	л
Глюкокортикоиды	л	пл	пл	пл
Антиоксиданты	л	л	л	
Противогипоксические средства	пл	пл	л	
Средства коррекции КОС	л	пл	л	л
Ингибиторы протеолиза	л	пл	л	л
Осмодиуретики	л			
Антибиотики	пл		пл	

и анафилактического) различаются весьма существенно, что требует использования принципиально разных фармакологических подходов к терапии. Лишь в дальнейшем проявления различных видов шока становятся более монотонными и позволяют реализовать ряд универсальных приемов и средств лечения пострадавших.

Необходимость дополнительных требований к рациональному выбору фармакологических средств и способов терапии диктуется тем обстоятельством, что врач в своей практике встречается с весьма конкретными различиями в проявлении шока у пострадавших. Эти различия обусловлены не только генезом шока, степенью и характером повреждения (локализация и тяжесть травмы, ожога, величина зоны некроза миокарда, этиология сепсиса и выраженность токсикоза и т. п.), но и временем с момента возникновения повреждения, успешностью первой помощи на догоспитальном этапе, а также трудно поддающимися обобщению дополнительными факторами (возраст, физический и психический статус пострадавшего, наличие сопутствующей патологии, реактивность организма и т. п.). В связи с этим понятие «универсальность» принципов фармакологической профилактики и терапии нарушенных функций отнюдь не означает обязательность использования соответствующих лекарственных препаратов у конкретного пострадавшего. Следует лечить пострадавших не с шоком вообще, а конкретно травматическим, ожоговым, анафилактическим и др. Выбор средств и тактики их применения диктуется исключительно состоянием больного в данный момент, динамикой развития патологического процесса, характером и успешностью других способов лечения (инфузионная терапия, хирургическая операция, применение контрпульсации при кардиогенном шоке, химиотерапия сепсиса и т. п.). Квалификация врача и его фармакологическая образованность, личный опыт применения тех или иных препаратов в сходных ситуациях нередко определяют правильность выбора и тактики проведения противошоковой фармакотерапии.

15.1. ПСИХОТРОПНЫЕ И НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Роль психогенных факторов и рефлекторных механизмов развития шока особенно значима в начальных его периодах, а нарушения координирующей и регуляторной функции ЦНС могут существенно снижать эффективность противошоковой терапии. В связи с этим одной из важных задач фармакопрофилактики шока и противошоковой терапии является применение психотропных (нейротропных) средств, предупреждающих влияние шоковых факторов на регуляторные функции мозга. При одних видах шока (травматическом, ожоговом, кардиогенном) такие средства могут оказывать весомое влияние на его тяжесть, при

других (анафилактический, септический) их роль второстепенна. Необходимость проведения неотложной операции требует дополнительного назначения нейротропных препаратов для обеспечения своевременной «сбалансированной анестезии» при условии максимально возможной защиты функций сердечно-сосудистой системы, дыхания, обменных процессов.

Психотропные средства при шоке используются для решения следующих общих задач:

ликвидации жесткого психического стресса, возникающего в ответ на потенциальную угрозу существованию организма;

устранения болевого синдрома и негативного влияния избытка эндогенных опиоидных пептидов (группы бета-эндорфина) на гемодинамику;

восстановления нарушенных внутрицентральных отношений и регуляторных функций ЦНС. Основные свойства средств, используемых для решения перечисленных задач, рассматриваются ниже.

15.1.1. СТРЕССПРОТЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Стресспротективным действием в разной мере обладают препараты многих фармакологических групп, однако не все они по разным причинам пригодны для профилактического и лечебного применения при шоке, т. к. их введение пострадавшему должно одновременно обеспечить решение нескольких задач:

защиту ЦНС от воздействия психического компонента травмы, включая самооценку тяжести состояния, своей дальнейшей судьбы и прочие социальные факторы, создание пострадавшему относительного «психологического комфорта» (анксиолитический и седативный эффекты, в дальнейшем по необходимости и антидепрессивное действие);

ограничение выраженности стандартных адаптационных нейровегетативных и нейроэндокринных реакций, которые при сильном стрессе и в условиях прагматической неопределенности включаются с максимальным напряжением, что ведет к ряду нежелательных проявлений (неадекватное усиление сердечной деятельности, спазм резистивных сосудов, снижение иммунитета, изъязвление слизистой желудка и кишечника и т. п.);

устранение возбуждения, эйфории, потенцирование действия одновременно или последовательно вводимых анальгетиков.

Идея глубокой нейровегетативной блокады (нейроплегии) на разных уровнях регуляции вегетативных и эндокринных функций при шоке была впервые высказана Г. Лабори (1970). Имелось в виду создание относительной ареактивности организма с помощью «литических коктейлей», основу которых составлял сильный нейролептик из только что открытой тогда группы фенотиазинов (хлорпромазин или ларгактил, аминозин). Его мощ-

ное центральное психоседативное действие дополнялось адренолитическим на периферии; в состав «коктейля» входило также антигистаминное средство (дипразин или димедрол) и м-холинолитик. Идея состояла в том, чтобы с помощью нейроплегии исключить все нежелательные избыточные центрогенные и рефлекторные ответы на травму, снизить уровень обменных процессов, температуру тела, потребление кислорода и тем самым перевести организм на низкий энергетический уровень функционирования и реактивности.

Однако «глубокая нейроплегия» сопровождалась существенными отрицательными эффектами, в том числе утяжелением расстройств кровообращения. В таком виде метод нейровегетативной блокады при шокогенной травме себя не оправдал. Крайняя степень увлечения методом и принципиальные недостатки сильных нейролептиков фенотиазинового ряда (аминазин, тизерцин и др.) с ярко выраженным и неконтролируемым периферическим альфа-адренолитическим действием, приводящим к опасной артериальной гипотензии на фоне дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК) и тахикардии скомпрометировали идею. В последующем аминазин в минимальных дозах (0,1–0,15 мг/кг) иногда использовался для борьбы с вазоспазмом и нарушениями микроциркуляции после восполнения дефицита ОЦК.

К применению нейролептиков в качестве психоседативных средств вернулись в начале 70-х г. с введением в клиническую практику производных бутерофенона, в частности, дроперидола. В 1959–1969 гг. он был внедрен в анестезиологическую практику в сочетании с очень сильным анальгетиком фентанилом в виде метода «нейролептанальгезии». От нейроплегии этот метод принципиально отличается в основном двумя качествами: нейролептанальгезия не направлена на снижение жизненных процессов; вызывается фармакологическими препаратами, которые не оказывают столь выраженных побочных эффектов, как аминазин и «литические коктейли». Данный метод получил широкое распространение и используется до сих пор как база для неглубокого наркоза, в частности, для обеспечения неотложных вмешательств при шокогенных травмах. Нейролептанальгезия весьма обстоятельно изучена анестезиологами-реаниматологами (Дарбинян Т. М., 1969; Кузин М. И. и др., 1976), а ее компоненты, дроперидол и фентанил — стали специально использоваться в клиниках и (реже) на догоспитальном этапе оказания помощи пострадавшим с травмами, ожогами и больным с инфарктом миокарда.

Как и у фенотиазинов, центральное нейролептическое и антипсихотическое действие дроперидола связывают с дофаминолитическим альфа-адренолитическим свойством, кроме того дроперидол обладает умеренным антисеротонинным эффектом, но практически лишен центрального антигистаминового и м-холинолитического действия, присущего в той или иной мере производным

фенотиазина. Сумма свойств дроперидола выражается в виде весьма сильного «тотального» психоседативного эффекта, состояния полного безразличия к себе и окружающему при сохранении сознания и критического отношения, в утрате инициативы и побуждений. Иными словами, центральное действие дроперидола в достаточной дозе весьма сходно с таковым фенотиазинов седативной группы. По ряду свойств дроперидол превосходит аминазин (табл. 15.2.), но, пожалуй, наиболее важным отличием является «мягкое» альфа-адренолитическое действие на стенку сосудов. Поэтому при отсутствии гиповолемии он не вызывает выраженной гипотензии, а снятие реактивного спазма сосудов и умеренное уменьшение общего периферического сопротивления сосудов (ОПС) являются полезными.

Т а б л и ц а 15.2
Психоседативные (стресспротективные) средства различных групп,
используемые для профилактики и лечения шока

Характер активности	Аминазин, тизерцин и другие фетиазины	Дроперидол и др. бутиро- феноны	Сибазон (седуксен) и др. бензодиа- зепины	Оксибутират натрия (субнаркооти- ческие дозы)
Общеседативный эффект	+++	++++	++	++
Специфическое анксиолитическое (стресспротективное) действие	—	—	+++	+
Антероградная амнезия	—	—	+	—
Потенцирование наркоза	+++	++++	++	++
Потенцирование анальгезии	+++	++++	+	+
Потенцирование угнетения дыхания анальгетиком	+++	+++	+	+
Собственный гипнотический (общеснестезирующий) эффект	—	—	++	+++
Защита сердечно-сосудистой системы от операционного стресса	+	+	+++	+
Артериальная гипотензия при сниженном ОЦК, опасность коллапса	++++	++	+	+
Противорвотное действие	++	+++	—	—
Защитный эффект при моделировании травматического шока у животных	+	++	+++	++
Предупреждение стрессогенных тканевых повреждений	—	—	+++	+

Т а б л и ц а 15.3

Содержание действующего вещества в 1 мл раствора различных препаратов для нейролептанальгезии (по Т. М. Дарбиняну, 1969)

Препарат	Действующее вещество, мг/мл
Фентанил	0,05
Дроперидол	2,5
Таламонал	0,05 (фентанил) + 2,5 (дроверидол)
Иннован (инновар)	0,02 (фентанил) + 1,0 (дроверидол)

Для проведения нейролептанальгезии были предложены также смеси, состоящие из нейроплегического и анальгетического препаратов (табл. 15.3).

Исследования показали, что в смеси фентанила с дроперидолом в соотношении 1 : 50 усиливается анальгетический эффект фентанила и ослабляются его побочные эффекты (рвота, повышение мышечного тонуса и ряд других холинергических реакций). Однако применение препаратов типа таламонала или иннована при травмах и шоке не имеет особых преимуществ по сравнению с отдельным применением этих фармакологических средств, так как фармакинетика этих препаратов различна (табл. 15.4).

Общим недостатком нейролептиков является отсутствие (или малая выраженность) избирательного анксиолитического эффекта, вследствие чего они не подавляют патологическое «ядро» страха, тревоги, отрицательных эмоций. Угнетение эмоциональных и вообще нейрогенных соматических ответов вторично к их «тотальному» психоседативному действию. В реально применяемых при шоке дозах, а также при нейролептанальгезии, если она не дополняется наркозом, нейролептики не создают надежной антероградной амнезии и в памяти больного остаются эпизоды пережитого в отделении интенсивной терапии и в процессе операции.

Относительно новым и, пожалуй, наиболее прогрессивным подходом к защите организма от стресса и его последствий при травмах, инфаркте миокарда и в других шокогенных ситуациях является применение анксиолитических средств бензодиазепинового ряда. Первые представители этой обширной группы (сегодня в мире используют более 20 бензодиазепинов) были введены в клиническую практику в 1960–1963 гг. (либриум, валиум). В дальнейшем в экспериментах многих авторов было продемон-

Т а б л и ц а 15.4

Сроки действия препаратов (в минутах), используемых для нейролептанальгезии (по Т. М. Дарбиняну, 1969)

Препарат	Начало действия		Максимум		Продолжительность	
	в/м	в/в	в/м	в/в	в/м	в/в
Фентанил	5	0,5	15	2	45	30
Дроперидол	15	5	40	20	480	360

стрировано защитное действие производных бензодиазепина при жестком стрессе и шокогенной травме (Базаревич Г. Я. и др., 1984).

Важной особенностью бензодиазепинов является избирательное анксиолитическое действие, которое практически отсутствует у нейролептиков, а при увеличении дозировок — общеседативный, противосудорожный, потенцирующий анальгезию и гипнотический (от снотворного до общеанестезирующего) эффекты. Эти свойства обусловлены активацией специальных бензодиазепиновых рецепторов (БР), которые облегчают передачу физиологических ограничивающих влияний (путем открытия мембранных каналов для ионов Cl) в тормозных ГАМК-эргических синапсах. Эндогенный лиганд этих рецепторов точно не установлен, возможно, им является модулирующий пептид, высвобождаемый одновременно с медиатором ГАМК-эргическими окончаниями. В результате модулирующего влияния пептида (или бензодиазепинов) на ГАМК-рецепторный комплекс значительно облегчается и усиливается передача тормозных сигналов в синапсах ЦНС. Таким образом, в умеренных дозах бензодиазепины усиливают эффективность тормозной передачи в мозге там, где она физиологически необходима и включена в данном месте и в данный момент. Исследования нейрохимиков показали, что это прежде всего ограничивающие на основе принципа обратной связи короткоаксонные вставочные нейроны на разных уровнях ЦНС (прежде всего в лимбической эмоциогенной системе, в коре мозга и мозжечка); считают, что от 30 до 50 % всех синапсов мозга являются тормозными ГАМК-эргическими (Haefely W. et al., 1983). Если учесть тормозные синапсы мозга с иной передачей (пептидергические, пуринергические, серотониновые и др.), процент этот существенно возрастает. Иными словами, в ЦНС на разных ее уровнях существует мощная и разветвленная (коротко- и длинноаксонная) тормозная система, предназначенная для ограничения избыточных возбуждающих сигналов, дифференцировки и выявления существенных сигналов. Именно ее использование при чрезвычайной активации афферентных систем в условиях шокогенной травмы представляет собой реальный фармакологический путь защиты мозга и организма в целом.

На основании фармакологического анализа сейчас выделяют по меньшей мере два типа БР. Рецепторы I типа в основном локализованы в лимбической системе и, видимо, в коре мозга. С их активацией связывают анксиолитический эффект и противосудорожное действие, тогда как БР II типа ответственны за седативные свойства, гипнотический эффект, очевидно, не несут столь избирательной функции и с ними могут взаимодействовать и барбитураты. Есть основания полагать, что потенцирование анальгезии и наркоза, наблюдаемое иногда угнетение дыхательного центра также обусловлено взаимодействием препаратов с рецепторами II типа (Gee K. W. et al., 1984). Эти свойства бензодиазепинов

(за исключением угнетения дыхания) при шокогенной травме не являются излишними и при умеренном проявлении полезны. Бензодиазепиновые препараты несколько различаются между собой по спектру фармакологической активности. Важным достоинством их является способность одновременно служить не только средствами профилактики шока на догоспитальном этапе оказания помощи, но и препаратами промедикации и даже наркоза в клинике. Именно на этих свойствах бензодиазепинов (чаще используется сибазон — седуксен, диазепам) построен один из современных вариантов «сбалансированной анестезии» (транквилоанальгезия, атароанальгезия). По сути данный метод отличается от нейролептанальгезии лишь заменой нейролептика на анксиолитик. Однако он дает определенный выигрыш не только в безопасности, но обладает рядом дополнительных полезных свойств: меньшая угроза гипотензии (отсутствуют периферические альфа-адренолитические эффекты). Однако на основе сибазона (как и дроперидола) построить полное хирургическое обезболивание не удастся: у него недостаточно выражены гипнотические свойства. Не подходит для этого и фенозепам.

Одним из наиболее перспективных препаратов для проведения пострадавшего через все этапы оказания медицинской помощи, включая неотложную хирургическую, считают рогипнол (флунитрозепама), который обладает для этого необходимыми качествами (табл. 15.5). Однако все три вещества — сибазон, фенозепам и рогипнол — обладают значительной длительностью действия ($T_{0,5}$ от 19 до 60 ч), что делает их эффект неуправляемым и устранение избыточной или остаточной посленаркозной депрессии представляет значительные трудности. Депрессия, вызванная бензодиазепинами, неспецифически и лишь частично снимается антагонистами аденозина (теофиллин или эуфиллин). В последние годы получен и успешно испытан в клинике специфический антагонист бензодиазепинов (анексате или флумазенил) — имидазольное производное бензодиазепина (Haefely W. et al., 1983; Scollo-Lavizzarin G., 1983). Препарат малотоксичен, надежен и снимает все эффекты бензодиазепинов на срок 3–5 ч. Таким образом, проблеме купирования избыточного психо-

Т а б л и ц а 15.5
Сравнительная активность диазепама (сибазона) и рогипнола
(по Bergmann H., 1978)

Эффекты	Диазепам	Рогипнол
Анальгезия	—	—
Потенцирование анальгетиков	+	++++
Седативное действие	+	+++
Гипнотический (общее анестезирующий эффект)	—	++
Амнезия	+	++
Противосудорожный эффект	+	+++

депрессивного действия бензодиазепинов можно считать принципиально решенной.

Умеренный психоседативный эффект препаратов этой группы, не сопровождающийся дополнительными нарушениями гемодинамики, напротив, защищающий ее от негативных центральных влияний, может быть полезен при кардиогенном шоке, у ажитированных пострадавших с механическими травмами и ожогами. К недостаткам сибазона, фенозепама и рогипнола следует отнести нерастворимость в воде. Применение растворов на пропиленгликоле сопровождается раздражением тканей и может быть причиной флебитов (3–5 %). Возможность получения водорастворимых бензодиазепинов, лишенных раздражающих свойств, была продемонстрирована на примере мидазолама (Pieri L., 1983; Gemperle M., Kapp W., 1983) и открыла путь для дальнейших поисков.

Таким образом, по механизму действия и сумме фармакологических свойств производные бензодиазепа сегодня лучше других стресспротективных средств удовлетворяют требованиям клиники в качестве необходимого компонента комплексной профилактики шока на догоспитальном этапе, при ранней терапии его в реанимационном отделении, а также как компонент сбалансированной анестезии при проведении неотложных хирургических вмешательств. Открытие специфического антидота к бензодиазепинам делает их применение более безопасным.

Еще один подход к профилактике и терапии шока нейротропными средствами связан с применением прямых агонистов ГАМК-рецепторов (оксибутират натрия, фенибут, пантогамма и др.). В отличие от собственно ГАМК они хорошо проникают через ГЭБ и создают в мозге необходимые концентрации, а в отличие от бензодиазепинов вызывают не «выборочное включение» ГАМК-рецепторов там, где это физиологически оправдано в данный момент, а повсеместную активацию их пропорционально дозе, подменяя естественный медиатор. Это дает разную градацию психоседативного эффекта от седации до наркоза; стресспротективный эффект проявляется на фоне седации и менее избирателен, чем при введении бензодиазепинов.

В экспериментах и клинике лучше других изучено противошоковое действие натрия оксибутирата (Лабори А., 1970). Оно проявляется отчетливо в меньших наркотических и близких к ним дозах. В этих дозах препарат оказывает и отчетливое антигипоксическое действие за счет формирования в клетках редоксипары вследствие частичного превращения оксибутирата в по-уальдегид янтарной кислоты (Кондрашова М. Н. и др., 1973). Антигипоксические свойства оксибутирата вносят определенный вклад в противошоковый эффект. В целом же стресспротективное действие натрия оксибутирата не является столь избирательным, как у бензодиазепинов, а противошоковые и антигипоксические свойства коррелируют скорее с общеседативными и гипнотическими.

15.1.2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Необходимость надежного обезболивания при травматическом и кардиогенном шоке давно установлена практикой и дополнительной аргументации не требует. Важно лишь подчеркнуть, что этот путь профилактики и ранней терапии шока диктуется не только соображениями гуманности, но является способом ограничения или устранения действия одного из главных пусковых факторов в патогенезе шока. Поэтому от успешности ликвидации болевого синдрома зависит не только результативность всего комплекса профилактических и лечебных мероприятий, но и дальнейшее течение патологии, предупреждение расстройств в постшоковом периоде. Применение местных анестетиков при травмах на догоспитальном этапе (проводниковая анестезия) обычно ограничена условиями оказания помощи и квалификации врача и, в принципе, приемлемо лишь при локальных повреждениях (травмы конечностей). Высокоэффективный метод эпидуральной анестезии реально применим лишь в клинике как дополнение к общей «сбалансированной анестезии» и особенно для ликвидации болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде. Не отказываясь от местной анестезии там, где она целесообразна и выполнима, следует отметить, что в большинстве случаев она не решает проблему (политравма, ожоги, инфаркт миокарда и т. д.).

Разработка сильных анальгетиков, в большей или меньшей мере свободных от недостатков хорошо известных средств, интенсивно ведется во всем мире. Она достигла нового уровня благодаря открытию опиатных рецепторов — точки приложения морфина и его аналогов — и эндогенных лигандов к этим рецепторам — энкефалинов и эндорфинов. Дифференциация опиатных рецепторов (ОР) на несколько функционально и пространственно различающихся субпопуляций (мю-, каппа-, дельта-, сигма-, эпсилон-ОР), синтез многочисленных (преимущественно пептидных) агонистов и антагонистов с относительно высокой избирательностью действия на отдельные типы ОР позволяет анализировать роль этих ОР в патогенезе гемодинамических нарушений при шоке, в анальгезирующем и побочных эффектах синтетических анальгетиков. Пока эти исследования еще не привели к созданию «идеального» противошокового препарата, но определенный успех достигнут, а размах исследований позволяет оптимистически смотреть в будущее.

Главными критериями пригодности анальгетика для профилактики и терапии шока являются: а) надежность и полнота анальгезирующего действия при болях разной модальности (висцеральных, исходящих с кожных покровов и т. д.); б) отсутствие собственного негативного действия на гемодинамику и способности усиливать имеющиеся нарушения на фоне гиповолемии (приме-

нение на догоспитальном этапе до компенсации кровопотери), защита сердечно-сосудистой системы от рефлекторных влияний, вызванных действием повреждающего фактора и хирургической агрессией при неотложной операции; в) отсутствие угнетающего влияния на дыхательный и активирующий — на рвотный центры, бронхоспазмирующего, аллергенного и спазмогенного (на желчные и мочевыводящие пути, кишечник) действия; г) отсутствие наркологической опасности, эйфоризирующего действия; умеренный психоседативный эффект допустим; д) риск применения препарата должен быть минимален, а к анальгетику должны иметься надежные антагонисты.

Один из подходов к созданию сильных анальгетиков, лишенных отрицательного влияния на систему кровообращения, возник на основе изучения различий в действии эндогенных пептидов: мет-энкефалина (преобладает активация мю- и дельта-ОР) и бета-эндорфина (преобладает активация каппа-ОР). С помощью различных приемов исследования было установлено, что ряд негативных изменений гемодинамики (уменьшение АД, брадикардия, кардиодепрессивный эффект и др.) обусловлен наличием каппа-ОР в гипотензивных зонах ствола мозга, в вегетативных ганглиях, на пресинаптических окончаниях сосудосуживающих волокон, в хеморецептивных зонах каротидных синусов, афферентных окончаниях блуждающих нервов, в рецепторах растяжения легких. В конечном счете, в результате активации каппа-ОР эндорфинами и синтетическими каппа-агонистами возникают депрессорные рефлексы системы кровообращения, снижается тонус и освобождение норадреналина на окончаниях симпатических волокон и мозговым веществом надпочечников (Laubie M., Schmitt H., Jong de W. et al., 1982).

При септическом шоке, когда болевая стимуляция симпатической системы часто отсутствует, а уровень бета-эндорфина в спинно-мозговой жидкости и плазме крови возрастает в 10 и более раз, развиваются расстройства гемодинамики по типу коллапса. Универсальный антагонист опиатов и эндогенных противоболевых пептидов, налуксон, в эксперименте (эндотоксический шок) оказывает четкое нормализующее действие на кровообращение и значительно повышает выживаемость животных; при геморрагическом шоке его действие менее надежно. Попытки применения нолаксона в клинике при септическом и анафилактическом шоке также дали положительные, но более скромные результаты, причем в основном на самом раннем этапе гемодинамических расстройств по типу коллапса (Zaloga G. P. et al., 1984). Частичный антагонист опиатов (каппа-агонист), налорфин, ухудшает гемодинамику в этих условиях. По этой же причине наркотические анальгетики группы каппа-агонистов (пентозацин, буторфанол, налбуфин и др.), видимо, менее перспективны в качестве обезболивающих средств на догоспитальном этапе и в острой фазе шока на фоне уменьшенных АД и ОЦК.

Напротив, с активацией мю-ОР связывают противоположные изменения гемодинамики (повышение АД, относительную тахикардию, усиление сократимости миокарда); соответственно, мю-антагонисты (морфин, бупренорфин, фентанил, суфентанил и др.) не оказывают отрицательного влияния на нарушенное кровообращение, в том числе при дефиците ОЦК, и обладают четким протективным действием на сердечно-сосудистую систему в условиях травмы, инфаркта миокарда, хирургических вмешательств (Pfeiffer N., Jilles P., 1984).

Несколько иные отношения имеют разные типы ОР в регуляции дыхания, согласно экспериментальным и клиническим данным, наиболее «чистые» каппа-агонисты не вызывают депрессию дыхательного центра, тогда как для мю-агонистов такое действие характерно. Предполагают, что существует два типа мю-ОР: мю₁-ОР, с активацией которых, собственно, связана анальгезия, мю₂-ОР, воздействие на которые анальгетиков морфинной группы приводит к угнетению дыхания. Если эти подтипы ОР окажутся фармакологически достаточно «различимыми», появится возможность создания очень селективных анальгетиков (Frege E., 1986; Frege E., Ciaramelli F., 1987).

Вопрос об участии различных типов ОР в психотропном действии сильных анальгетиков и связанной с ним наркологической опасности пока не получил сколько-нибудь убедительного однозначного решения. Судя по клиническим (не многолетним пока) данным, «чистые» каппа-агонисты наименее опасны в этом отношении и практически не угнетают дыхание. При удовлетворительном состоянии гемодинамики они могут оказаться препаратами выбора при лечении длительного болевого синдрома (ожоги) и в послеоперационном периоде. Однако по сумме свойств (анальгезирующая активность, влияние на гемодинамику) для прифилактики и комплексной терапии травматического и кардиогенного шока наиболее удовлетворяют требованиям мю-агонисты. Из них морфин достаточно хорошо проверен опытом реаниматологии и может считаться своего рода эталоном.

Для практического применения в шокогенных ситуациях необходимы достаточно надежные анальгетики двух типов. Во-первых, препараты с продолжительностью действия 6–8 ч (морфин действует примерно 4 ч), малой склонностью вызывать эйфорию и зависимость от них, угнетать дыхание и, как подчеркивалось выше, протективным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Среди известных препаратов наибольший интерес представляет частичный мю-агонист (антагонизм в отношении морфина и ближайших аналогов) бупренорфин, который по анальгезирующей активности в 8–10 раз превосходит морфин, действует длительное (сублингвальные таблетки до 8–12 ч), обладает меньшим количеством побочных эффектов и менее склонен вызывать страсти (Latasch L., Christ R., 1986).

Второе направление разработки мю-агонистов состоит в получении наиболее мощных анальгетиков фентаниловой группы с максимально коротким и относительно управляемым действием, гипнотическим эффектом и протективными свойствами в отношении сердечно-сосудистой системы. Такие анальгетики (фентанил, суфентанил, лофентанил, альфентанил и др.) необходимы для обеспечения операции у пострадавших с шоком и составляют «стержень» сбалансированной анестезии. В настоящее время наиболее удачным, по-видимому, следует считать суфентанил, который в 600–1000 раз превосходит морфин по анальгезирующей активности, действует в течение 20–30 мин и относительно мало угнетает дыхание. Его рассматривают как один из наиболее «чистых» мю-агонистов с высоким протективным действием в отношении нормальной и нарушенной гемодинамики. Налоксон является надежным антагонистом суфентанила (Rosow С. Е., 1984). Собственно, анальгетики группы фентанила используются не только при хирургическом обезболивании, но вводятся пострадавшим с травмой и больным инфарктом миокарда на догоспитальном и госпитальном этапах лечения. Однако их эффект кратковремен. Сравнительная характеристика наркотических анальгетиков приведена в табл. 15.6.

Обстоятельного сравнительного изучения профилактического протившокового действия многих или даже большинства наркотических анальгетиков, различающихся между собой по спектру действия на разные ОР и клиническим свойствам, никем не проводилось. Ограниченные исследования наркотических анальгетиков на моделях шока дали довольно однотипные результаты (Шанин Ю. П. и др., 1983). В этих исследованиях хуже других показал себя промедол, что, вероятно, связано с его спазмолитическими свойствами и способностью ухудшать гемодинамику. Отношение препарата к каппа-ОР остается неясным.

Значительный, но пока теоретический интерес представляет синтез пептидных анальгетиков с высокой селективностью действия на отдельные типы ОР и их антагонистов. Этот синтез весьма способствует анализу роли ОР в развитии болевого синдрома и различных проявлений действия реальных непептидных анальгетиков, но пока не привел к получению коммерческих препаратов, способных заменить существующие средства.

Оказание хирургической помощи пострадавшим с обширными ранами и политравмой, особенно лицам пожилого возраста, наилучшим образом обеспечивается внутривенным наркозом оксибутиратом натрия или кетаминотом с ганглиолитиками (Костюченко А. Л., Дьяченко П. К., 1998). Опыт применения кетамина на догоспитальном этапе показал возможность его использования в условиях скорой помощи и высокую эффективность у пострадавших с тяжелой травмой и шоком. Кетамин не только сильный анестетик, но и единственный внутривенный анестетик, который вызывает стимуляцию сердечно-сосудистой системы. Кетамин

Т а б л и ц а 15.6
Сравнительная характеристика наркотических анальгетиков
(По Б. Г. Катцунгу, 1998)

Родовое название	Торговое название	Примерная доза, мг	Активность при энтеральном введении в сравнении с парентеральным	Продолжительность анальгезии, ч	Максимальная эффективность	Способность вызывать пристрастие
Морфин		10	Низкая	4–5	Высокая	Высокая
Гидроморфон	Дилаудид	1,5	Низкая	4–5	Высокая	Высокая
Оксиморфон	Нуморфан	1,5	Низкая	3–4	Высокая	Высокая
Метадон	Долофин	10	Высокая	4–6	Высокая	Высокая
Меперидин	Демерол	60–100	Средняя	2–4	Высокая	Высокая
Фентанил	Сублимейз	0,1	Применяется только парентерально	1–1,5	Высокая	Высокая
Суфентанил	Суфента	0,02	То же	1–1,5	Высокая	Высокая
Алфентанил	Алфента	Титруется	То же	0,25–0,75	Высокая	Высокая
Леворфанол	Лево-Дроморан	2–3	Высокая	4–5	Высокая	Высокая
Пропоксифен	Дарвон	60–120 ²	Применяется только энтерально	4–5	Очень низкая	Низкая
Пентазоцин	Талвин	3–50 ²	Средняя	3–4	Средняя	Низкая
Налбуфин	Нубаин	10	Применяется только парентерально	3–6	Высокая	Низкая
Бупренорфин	Бупренекс	0,3	То же	4–8	Высокая	Низкая
Буторфанол	Стадол	2	То же	3–4	Высокая	Низкая

значительно повышает мозговой кровоток, а также потребность в кислороде и внутричерепное давление, поэтому этот препарат, как и большинство ингаляционных анальгетиков, потенциально опасен при повышении внутричерепного давления. При использовании кетамина возникают нарушения ориентации, сенсорные и осязательные иллюзии, красочные сны. Введение кетамина на фоне предварительной премедикации диазепамом (0,2–0,3 мг/кг внутривенно) снижает риск возникновения этого феномена (Катцунг Б. Г., 1998).

15.1.3. СРЕДСТВА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ВНУТРИЦЕНТРАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ И РЕГУЛЯТОРНЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА

Совокупность факторов, ведущих к развитию шока, прямо или косвенно приводит к разрушению или значительным изменениям регуляторных функций мозга, что особенно сказывается в ближайшем постшоковом периоде травматической болезни и при наличии черепно-мозговой травмы. Возможности фармакологического вмешательства в эти процессы лишь начинают изучаться и в первом приближении нашли свое отражение в разработке так называемых ноотропных средств (пирацетам или ноотропил, этирацетам, анирацетам, пиридитол и др.). Механизм действия ноотропов, видимо, независим от определенного (изученного) типа химической передачи импульсов в мозге, хотя имеются данные о косвенной активации дофаминергических систем. Лучше других препаратов этой группы исследован в эксперименте и клинике парацетам, который представляет собой циклическую форму ГАМК. Однако в организме разрыва кольца не происходит и препарат выделяется в основном в неизменном виде, не реагируя с ГАМК-рецепторами. В эксперименте этирацетам примерно в 10 раз активнее (по дозам).

Пирацетам отличается очень низкой токсичностью и преимущественным влиянием на высшие функции мозга. Он улучшает восприятие и межполушарную информацию, память, тормозной корковый контроль за работой нижележащих структур мозга, способствует восстановлению нормальных регуляторных функций ЦНС, нарушенных в результате стресса, ишемии и других чрезвычайных воздействий. Считается, что главным в действии пирацетама является активация энергетики и пластических процессов в мозге. Под влиянием препарата улучшается использование мозгом глюкозы и кислорода, растет включение ^{32}P в макроэрги и фосфолипиды, увеличивается энергетический потенциал, активируются синтезы РНК, белков и фосфолипидов в мозговой ткани, улучшается мозговой кровоток, хотя на системную гемодинамику пирацетам не оказывает действия (Машковский М. Д. и др., 1982). Практический опыт применения пирацетама при инсультах и черепно-мозговых травмах как в остром периоде, так и восстановительном достаточно велик и положителен; он широко представлен в литературе. Использование пирацетама при шоке специально не подвергалось оценке, исключая повреждения, сочетающиеся с черепно-мозговой травмой (Пельцер М., Клотт-Буковская М., 1984). Между тем, назначение ноотропов в ближайшем постшоковом периоде травматической болезни должно представлять наибольший интерес именно благодаря нормализующему действию препаратов на нарушенные внутрицентральные отношения и тормозной корковый контроль за хаотически работающими структурами ствола мозга.

Аналогичное, но более выраженное действие восстановительного характера могут оказывать и некоторые препараты из группы актопротекторов (бемитил, алмид и др.). Подобно ноотропам они существенно улучшают корковый контроль за работой ниже лежащих центров и активируют пластические процессы в ЦНС и других органах.

Таким образом, использование ноотропных препаратов и актопротекторов представляет собой новый подход к терапии центральных нарушений регуляции в постшоковом периоде травматической болезни, особенно при сочетанных черепно-мозговых шокогенных травмах.

15.2. СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ТОНУСА СОСУДОВ

Изменения тонуса сосудов в ответ на болевой синдром, уменьшение ОЦК и сердечного выброса (СВ), гипоперфузию органов неодинаково выражены в различных органах и тканях и влияют на течение и исход шока. Отношение клиницистов к вазопрессорам при травматическом шоке претерпело значительную эволюцию. Поскольку диагноз шока, его тяжесть и в существенной мере прогноз определяли в первую очередь по уровню артериальной гипотензии и ее динамике, решение проблемы применения вазоактивных препаратов при шоке казалось однозначным: с помощью инфузионной терапии и введения вазопрессоров необходимо восстановить АД до «нормального» уровня. Синтез эфедрина, адреналина, мезатона или фенилэфрина и ряда других вазопрессоров создал такую возможность. Предполагалось, что с восстановлением АД самостоятельно нормализуются кровоснабжение органов и обмен веществ, а процесс в целом примет обратное развитие. Однако чаще всего этого не происходило, стабилизация АД оказывалась преходящей, нарушения обмена веществ прогрессировали и смертность пострадавших с шоком оставалась высокой. Все это привело к разочарованию в вазопрессорной терапии. Более того, осторожное применение в многочисленных экспериментах сосудорасширяющих веществ (ганглиолитики, адренолитики) часто давало лучшие результаты, свидетельствуя о необходимости улучшения микроциркуляции даже при относительно низком уровне АД. Вопрос о выборе и тактике применения вазоактивных веществ при шокогенной травме оказался весьма запутанным.

В настоящее время экспериментальные исследования и клинический опыт анестезиологов-реаниматологов позволяют более обоснованно подойти к выбору вазопрессоров или вазодилататоров, определить место, время и режим их рационального применения при разных видах шока.

Применение вазопрессоров при шоке любого происхождения всегда является вынужденным и имеет характер симптоматической терапии. При разновидностях шока, протекающих на фоне коллапса вследствие снижения тонуса симпатико-адреналовой системы (септический шок) или из-за освобождения эндогенных вазодилататорных субстанций с быстрым катастрофическим уменьшением АД (анафилактический шок) при близком к нормальному ОЦК, своевременное применение вазопрессоров является спасительной мерой. При травматическом, ожоговом и кардиогенном шоке сильнейший стресс, болевая импульсация, выраженный дефицит ОЦК и/или уменьшение СВ с гипоперфузией органов, напротив, ведут к максимальному напряжению симпатико-адреналовой системы, и артериальная гипотензия на этом фоне чаще отражает недовосполнение дефицита ОЦК или несостоятельность насосной функции сердца.

В подобных условиях применение вазопрессоров имеет весьма строгие показания и не всегда приемлемо. Оно должно удовлетворять ряду условий: 1) предварительная компенсация дефицита ОЦК является обязательной и снижает потребность в вазопрессоре в 4–8 раз; восстановление и стабилизация АД при этом достигаются при меньших нарушениях микроциркуляции и транспиллярного массопереноса; по крайней мере частичная компенсация дефицита ОЦК должна осуществляться и на догоспитальном этапе в специализированных машинах скорой помощи; 2) показанием к введению вазопрессора является невозможность поднять и стабилизировать АД на безопасном уровне с помощью адекватной инфузионной терапии вследствие глубоких нарушений регуляции тонуса сосудов; применение вазопрессора должно быть по возможности кратковременным; 3) на догоспитальном этапе оказания помощи при невозможности проведения инфузионной терапии раствор вазопрессора вводят внутримышечно при критическом снижении уровня АД, когда резко нарушается кровоснабжение жизненно важных органов.

Критическим считается уменьшение систолического (с) АД (у нормотоников) до 80 мм рт. ст., а среднего (ср) АД до 60 мм рт. ст. и более. Когда АД_{ср} достигает этих цифр, наблюдается острое прогрессирующее уменьшение мозгового, коронарного и почечного кровотока, симптомы кислородного голодания головного мозга с расстройствами дыхания, регуляции тонуса сосудов и деятельности сердца, олигурией или анурией. Разумеется, эти цифры являются ориентировочными, и индивидуальные клинические проявления артериальной гипотензии могут возникать и при меньших ее степенях и требовать применения вазопрессора наряду с инфузионной терапией, объемы которой также различаются в зависимости от генеза шока, величины уменьшения ОЦК и функции миокарда. Вливание раствора вазопрессора в вену произво-

дится под мониторным контролем АД, причем скорость вливания устанавливается таким образом, чтобы АДс стабилизировать на цифрах 95–105 мм рт. ст. (для нормотоников). Такой уровень АДс обеспечивает необходимый объемный кровоток в регионарных мозговых и коронарных артериях и при компенсированном дефиците ОЦК не сопровождается грубыми нарушениями микроциркуляции, повышением давления крови в малом круге кровообращения и значительной дополнительной нагрузкой на левый желудочек для преодоления возросшего ОПС. Показатели объемной скорости мозгового и коронарного кровотока, систолического объема (СО) и СВ обычно достигают максимума именно при АДс 95–105 мм рт. ст. и не растут более с его увеличением.

Таковы в общих чертах показания к применению вазопрессоров при гиповолемическом, кардиогенном, анафилактическом и септическом шоке. Различия касаются в основном скорости и сроков вливания раствора вазопрессора, объема инфузионной терапии и зависят от индивидуального клинического течения шока.

В настоящее время фармакология располагает несколькими группами вазопрессоров, действие которых основано на физиологических механизмах регуляции тонуса сосудов. Если исключить группу недостаточно надежных вазопрессоров центрального действия (активирующих сосудодвигательный центр — кофеин, кордиамин, сульфокамфокаин и др.), то, как правило, высокий эффект остальных препаратов обусловлен их взаимодействием со специализированными рецепторами сосудистой стенки и миокарда, лигандами которых (эндогенными или синтетическими) они являются. Эндогенные лиганды в медицинской практике — синтетически воспроизведенные вещества со свойствами физиологических регуляторов.

Актуальные вазопрессорные средства (табл. 15.7) довольно сильно различаются между собой по нескольким практически важным критериям, определяемым родством к тому или иному типу рецепторов: по относительной избирательности действия на сосудосуживающие и сосудорасширяющие рецепторы, по кардиостимулирующему эффекту, преобладающему влиянию на тот или иной отдел сосудистого русла и другим свойствам. Основную группу вазопрессоров составляют адреномиметические и близкие по структуре и функциональным характеристикам дофаминиметические вещества. Ограниченное место в ряду вазопрессоров занимают пептидные вещества.

Многочисленные исследования фармакологов позволили дифференцировать адрено- и дофаминергические рецепторы в структурах сердечно-сосудистой системы, в других органах и свободных клетках (например, в тромбоцитах) на ряд функционально значимых подтипов и получить селективные синтетические лиганды к отдельным подтипам этих рецепторов. Это обстоятельство весьма затрудняет восприятие проблемы, но оно практичес-

Т а б л и ц а 15.7

Сравнительная характеристика сосудосуживающих (вазопрессорных) средств

Фармакологические сдвиги	Норадреналин, метараминол	Мезатон, фетанол	Дофамин	Эфедрин	Ангиотензин
Активация альфа-АР	++++	+++	++	++ [*]	++ [*]
Активация бета-АР	++	0	+++	++ [*]	0
Дофаминовые Р	0	0	++++	0	0
Ангиотензиновые Р	0	0	0	0	++++
Сосудосуживающее действие	++++	++	++	++	++++
Кардиостимулирующее действие	+	0	+++	++	0
Общее периферическое сопротивление сосудов	++++	+++	+	++	++++
Давление в легочных сосудах	++	++	-0+	+0	++
Кровообращение в почках	----	---	++	-	--
Частота сердечных сокращений	-+	-	+	++	-
Минутный объем кровообращения	+	-	++	+	-
Аритмогенный эффект	++	-0	+	+	0

* Непрямое действие за счет высвобождения норадреналина из нервных окончаний.

ки важно, поскольку вооружает врача средствами с относительно избирательным действием на те или иные элементы сердечно-сосудистой системы. Для оценки фармакологических подходов к лечению пострадавших с шоком вазопрессорными средствами катехоламиновой группы важно предварительно рассмотреть основную локализацию и роль объекта воздействия таких средств, избирательно реагирующих на них рецепторов с учетом деления последних на подтипы.

Альфа-адренорецепторы гладкомышечных клеток стенки сосудов. Именно через эти рецепторы осуществляется физиологическое обеспечение ОПС, тонуса резистивных и (значительно слабее) емкостных сосудов; их гиперактивация при высоком симпатическом тоне, стрессе, кровопотере и болевом синдроме ведет к централизации кровообращения, повышению давления крови (до «заклинивающего») в сосудах малого круга, расстройствам микроциркуляции, гипоксическим сдвигам обмена и ацидозу, резкому возрастанию ОПС и вторичному ухудшению работы сердца. Вместе с тем, через альфа-адренорецепторы (альфа-АР) при шоке осуществляется поддержание АД на безопасном уровне, обес-

печение кровоснабжения головного мозга и миокарда ценой уменьшения кровотока, развития сладжинга и микротромбозов в других органах. Норадреналин и адреналин, а в больших дозах и дофамин являются физиологическими лигандами альфа-АР.

Альфа₁-АР — составляют главный фонд постсинаптических АР в области окончаний норадренергических волокон в артериальном русле («иннервированные» АР) и обладают повышенной чувствительностью к норадреналину (НА), освобождаемому окончаниями симпатических волокон. НА — основной регулятор тонуса резистивных сосудов с «тотальным» сосудосуживающим действием. Через альфа₁-АР лишь в умеренной степени реализуется положительное инотропное действие симпатической иннервации на сердце (не сопровождающееся повышением ЧСС и аритмогенным эффектом). Полагают, что в емкостных сосудах альфа₁-АР расположены главным образом внесинаптически и реагируют преимущественно на гуморальные факторы регуляции (адреналин, норадреналин, дофамин). Альфа₁-АР не связаны с аденилатциклазой гладкомышечных клеток, и, видимо, ионы Са являются основным сопрягающим фактором функциональных ответов клеток.

Альфа₂-АР — в артериальном русле располагаются преимущественно внесинаптически, т. е. на свободных от синапсов поверхностях гладкомышечных клеток («гормональные» или «не иннервируемые» АР); их реактивность к гуморальным факторам регуляции выше, чем к медиатору (например, чувствительность к адреналину крови на порядок выше, чем к норадреналину). В эксперименте на крысах установлено, что функциональное значение альфа₁-АР в физиологических реакциях на системном уровне в 5 раз больше, чем альфа₂-АР — в аорте. Однако в периферическом кровеносном русле эти отношения могут изменяться. Полагают, что в венах альфа₂-АР имеют преимущественно пресинаптическую локализацию (в противоположность артериям).

Функциональная роль альфа₁- и альфа₂-АР в кровеносном русле одинакова — через те и другие реализуется сосудосуживающее действие симпатoadреноловой системы. Однако этим значение альфа₂-АР не ограничивается. Активация этого типа рецепторов ведет к провокации или усилению агрегации тромбоцитов, они оказывают тормозное влияние на тонус полых органов, суживают бронхи, модулируют функцию панкреатических клеток, меланокитов, жировой ткани, клеток почечных канальцев. Наконец, альфа₂-АР участвуют в сложной и многокомпонентной регуляции освобождения НА симпатическими окончаниями и адренергическими терминалями в ЦНС. Для этого в пресинаптических мембранах имеются тормозные альфа₂-АР, через которые по принципу обратной связи ограничивается освобождение медиатора (Exton J. H., 1985; Ruffolo R. R., 1985).

В практической деятельности реаниматолог использует вазопрессорные свойства альфа-адреномиметиков, причем существующие препараты дают одинаковый конечный результат независи-

мо от того, на какой подтип рецепторов действует. Реакция отделов сосудистого ложа зависит скорее от плотности альфа-АР, которая уменьшается в следующем порядке: сосуды кожи и подкожной клетчатки, слизистых — почек — органов брюшной полости — скелетных мышц — легких — мозга — сердца. Таким образом, общее перераспределение кровотока происходит в соответствии с градиентом плотности альфа-АР в кровеносных сосудах. В пределах участка одной и той же сосудистой области наибольшей реактивностью к альфа-адреномиметикам обладают прекапилляры, затем в порядке убывания следуют метартериолы, артериолы, артерии, венулы, вены.

Реактивность венозной части сосудистого ложа к адреномиметикам по крайней мере в 10 раз ниже (наиболее активен НА), чем артерий. Поэтому рассчитывать на вытеснение венозной крови при депонировании и ее возврат в активную циркуляцию при вливании раствора адреномиметика в реально возможной концентрации не приходится. Пептидный вазопрессор — ангиотензин избирательно действует только на прекапиллярное ложе, где для него имеются специфические ангиотензивные рецепторы. По сосудосуживающей активности на тест-объектах он в 2–4 раза превосходит НА и эффективен на фоне блокады альфа-АР и при рефрактерности их к катехоламинам. Частично сосудосуживающее действие ангиотензина объясняют вытеснением НА из его депо в нервных окончаниях.

Бета-адренорецепторы играют ведущую роль в регуляции работы сердца и регионарного кровообращения в некоторых органах. Выделяют два функционально различимых подтипа бета-АР.

Бета₁-АР — этот тип АР в основном локализован в постсинаптических мембранах проводящей и сократимой ткани сердца («иннервированные» бета₁-АР) и высокочувствителен к освобождаемому синаптическими окончаниями норадреналину и к адреналину (захват из крови и выделение терминалями при поступлении импульса). Через бета₁-АР реализуется «подстройка» работы сердца к текущим нагрузкам. Последняя осуществляется симпатической иннервацией; в стрессовых и ряде иных ситуаций симпатическая стимуляция миокарда может быть неадекватно большой и вести к резкому увеличению расхода энергетических ресурсов и О₂-запроса со всеми вытекающими последствиями, особенно опасными при ограничении коронарного кровотока. В этих случаях (начальная фаза инфаркта миокарда) иногда прибегают к введению бета-адренолитиков. Некоторые подробности фармакологических воздействий на этот тип АР с помощью избирательных бета₁-адреномиметиков и бета-адреноблокаторов будет изложен ниже. Через бета₁-АР улучшается проводимость импульсов в атриовентрикулярном узле и в системе волокон Гиса-Пуркинье.

Бета₂-АР имеют более широкое распространение, чем предыдущий подтип АР и представлены главным образом внесинап-

тическими («не иннервированными», «гормональными») рецепторами; локализируются также в пресинаптических мембранах норадренергических терминалей, где (в отличие от альфа₂-АР) играют роль активирующих ауторецепторов, усиливая освобождение НА и интенсивность симпатических влияний. В стенке сосудов бета₂-АР несут функцию, противоположную альфа-АР, т. е. вызывают гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток и расширение сосудов. Наибольшую плотность и реальное значение в регуляции регионарного кровотока бета₂-АР, по-видимому, имеют в коронарных, церебральных сосудах и артериях скелетных мышц; в меньшем количестве представлены они в мезентериальных, легочных сосудах и, вероятно, практически отсутствуют в сосудах кожи. Этот подтип бета-АР имеется также в мембранах кардиомиоцитов, и поэтому селективные бета₂-адреномиметики оказывают умеренное кардиостимулирующее действие при одновременном снижении ОПС (за счет расширения мышечных сосудов), что облегчает работу сердца.

Однако есть данные, еще не нашедшие удовлетворительного объяснения, что ЧСС при этом растет сильнее, чем при использовании селективных бета₁-адреномиметиков. Через бета₂-АР осуществляется разносторонняя регуляция обмена веществ, особенно в печени и в жировой ткани. В плане терапии шока наибольший интерес представляет способность бета₂-адреномиметиков расширять бронхи и снимать бронхоспазм (при анафилактическом шоке), увеличивать продукцию легочного сурфактанта и мукоидов, дренажную функцию эпителия бронхов, а также тормозить агрегацию тромбоцитов. Полагают, что в большинстве случаев или повсеместно бета₂-АР мембран ассоциированы с аденилатциклазой, в результате чего при их активации образуется вторичный внутриклеточный медиатор цАМФ. Именно он опосредует клеточные ответы на стимуляцию.

При оценке различных сторон фармакодинамики и выборе вазопрессоров имеет значение не только их влияние на сосудосуживающие альфа-АР, но также наличие и степень сопутствующего воздействия на бета-АР. Последнее сопровождается более или менее выраженной стимуляцией сократимости миокарда, способствующей преодолению возросшего ОПС и восстановлению АД при смешанном (сосудистом и сердечном) генезе гипотензии. В последнем случае вещества с «чистым» альфа-адреномиметическим действием ухудшают условия работы сердца из-за значительного повышения ОПС и могут провоцировать недостаточность левого желудочка. С другой стороны, избыточная стимуляция работы сердца альфа-бета-адреномиметиком с ярко выраженным бета-миметическим компонентом (адреналин), особенно при сильно возросших ЧС и O₂-запросе миокарда, может привести к истощению функционального резерва сердца и нарушениям ритма, имеющим иногда трагические последствия.

Дофаминовые рецепторы. Дофамин является непосредственным биохимическим предшественником норадреналина, однако

и в ЦНС и на периферии имеются дофаминергические терминалы нейронов, синтез медиатора в которых идет только до дофамина. Последний высвобождается окончанием в качестве медиатора при поступлении нервного импульса. Соответственно, в мембранах воспринимающих клеток имеются специализированные дофаминовые рецепторы (ДР); регуляторные рецепторы к дофамину локализованы и в пресинаптических окончаниях разных терминалей. ДР подразделяют на два основных типа (имеется тенденция выделить в ЦНС и другие типы, однако вопрос о корректности их выделения остается спорным).

ДА₁-Р — постсинаптические рецепторы ассоциируются с аденيلاتциклазой, т. е. действие дофамина на функции соответствующих клеток опосредуется через вторичный внутриклеточный медиатор цАМФ. Вследствие гиперполяризации мембран гладкомышечных клеток дофамин через ДА₁-Р вызывает расширение сосудов почек (наиболее отчетливо), мезентериальных, коронарных и мозговых сосудов; одновременно возрастает тонус сосудов скелетных мышц, кожи и подкожной клетчатки (крупных депо крови) и ряда других. Таким образом, дофамин оказывает наиболее выгодное с точки зрения перераспределения кровотока вазопрессорное действие. Не случайно он рассматривается сегодня как оптимальный вазопрессор при шоке и острых гипотензиях различного происхождения.

Имеются достаточно веские основания считать, что дофамин, структурно близкий к норадреналину и адреналину, подобно последним обладает относительно избирательным сродством к собственным рецепторам. При увеличении концентрации (дозы) его фармакологические эффекты не ограничиваются активацией ДА₁-Р. Он начинает последовательно активировать бета₁-АР миокарда (кардиостимулирующее действие, частично устраняется введением бета₁-адренолитика), а затем и альфа₁₋₂-АР стенки сосудов (основное вазопрессорное действие). Распространенному спазму сосудов, характерному для активации альфа-АР, противодействует (до определенной степени) активное сосудорасширяющее влияние дофамина на почечные, коронарные, мозговые и, в меньшей мере, — на мезентериальные (большая плотность альфа-АР) артерии.

Таким образом, в зависимости от скорости вливания раствора дофамина удастся получить несколько градаций фармакологического эффекта: 1) «чисто» дофаминовый, включающий расширение указанных выше сосудистых областей, очень умеренную кардиостимуляцию и также умеренный вазопрессорный эффект; 2) выраженное кардиостимулирующее действие с другими выгодами (по сравнению с изопроterenолом или орципреналином) особенностями, которые будут подробнее рассмотрены в одном из последующих разделов главы; 3) значительный вазопрессорный эффект с преобладанием альфа-миметического типа на фоне кардиостимуляции (Goldberg L. J., 1985).

ДА₂-Р — локализованы в пре- и постсинаптических мембранах воспринимающих клеток, нервных терминалях, не ассоциированы с аденилатциклазой. В соматических тканях оказывают главным образом стимулирующее влияние на синтез и освобождение медиаторов (тормозят выброс НА в синаптических окончаниях, ацетилхолина — в холинергических, в частности — в сфинктерах пищевода и желудка). В практике реаниматологии, в том числе при лечении шока (особенно кардиогенного), представляет интерес тот факт, что дофаминовые рецепторы, в большей мере ДА₂-Р, вовлекаются в реализацию акта рвоты как в триггер-зоне рвотного центра, так и на уровне сфинктеров пищевода и желудка. Соответственно, дофаминолитики центрального (галоперидол, диметпромид) и даже чисто периферического (домперидон или мотилий) действия являются высокоэффективными противорвотными средствами, причем препараты типа миметпромида и домперидона снимают тормозное действие дофамина (через ДА₂-Р) на высвобождение ацетилхолина и восстанавливают тонус нижнего сфинктера пищевода. Тем самым они (в комбинации с антацидом или циметидином) предупреждают регургитацию желудочного содержимого и попадание в дыхательные пути соляной кислоты, разрушающей легочную ткань; на почве этих повреждений развиваются аспирационные (чаще вызванные неклостридиальными анаэробами) пневмонии с тяжелым течением. Указанная профилактика расценивается как достаточно надежная при urgentных операциях, которым могут подвергаться больные в состоянии шока.

Таким образом, основу вазопрессорной терапии составляют лекарственные средства, химически воспроизводящие естественные медиаторы симпатической иннервации (норадреналин, дофамин, адреналин), их близкие синтетические аналоги (мезатон или фенилэфрин, эфедрин, фетанол, метараминол, метоксамин или вазоксил), а из пептидных гормонов — ангиотензин и вазопрессин. Они обладают разной степенью сродства к различным типам и подтипам катехоламиновых рецепторов, либо (пептиды) действуют на свои рецепторы. В зависимости от функциональной роли и локализации рецепторного аппарата гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов и преимущественного взаимодействия вазопрессоров с соответствующими рецепторами формируется общая картина влияния веществ на кровообращение в отдельных сосудистых областях (см. табл. 15.6).

15.2.2. СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЕ СРЕДСТВА (ВАЗОДИЛЯТАТОРЫ)

Положительное действие вазодилататоров на течение и исход травматического и ожогового шока было отмечено в экспериментальных исследованиях сравнительно давно и расценивалось вначале как своего рода парадокс. В качестве вазодилататоров обыч-

но фигурировали нейролептики с их центральным и периферическим альфа-адренолитическим действием (аминазин, тизерцин и др.), ганглиоблокирующие средства (пентамин, гексоний), альфа-адренолитики с периферическим эффектом (феноксibenзамин, фентоламин). Изучение характера и важности микроциркуляторных расстройств в патогенезе травматического шока позволило объяснить этот парадокс: вазодилататоры, вводимые в малых дозах даже на фоне имеющейся умеренной гипотензии, способны предотвратить или ослабить глубокие нарушения микроциркуляции в органах, возникновение микротромбозов и очагов гипоксической гибели клеток.

Главным условием применения вазодилататоров при шоке (в еще большей мере, чем вазопрессоров) является полноценная компенсация дефицита ОЦК и отсутствие критической гипотензии. Введение вазодилататора при выполнении данного условия преследует цели: а) ослабить реактивный спазм сосудов в системе микроциркуляции, явления сладжинга, централизацию кровообращения, улучшить питание органов (стенки кишечника, печени, почек, надпочечников и др.), снизить вероятность возникновения стазов и микротромбозов, уменьшить лактацидемию и ацидоз, гипоксическую гибель клеток; б) снизить ОПС и облегчить тем самым работу левого желудочка сердца. Разумеется, применение вазодилататоров должно быть предельно осторожным, чтобы не привести к опасному снижению уровня АД.

Особое значение приобрело применение вазодилататоров в терапии инфаркта миокарда, в профилактике и лечении кардиогенного шока, если он протекает на фоне высокого давления в сосудах малого круга кровообращения, начинающегося отека легких, высокого давления наполнения левого желудочка и конечного диастолического давления в нем при относительно безопасном или повышенном уровне АД. Основные цели применения вазодилататора: а) снизить энерготраты левого желудочка и его O_2 -запрос и за счет этого уменьшить степень гипоксии, размеры зоны глубокой ишемии и формирующегося некроза; б) уменьшить давление наполнения левого желудочка и конечное диастолическое давление в нем, увеличить коронарный кровоток и изменить его распределение в пользу наиболее уязвимых субэндокардиальных областей; в) разгрузить малый круг кровообращения, понизить давление в капиллярах легких, предупредить или приостановить развитие отека легких; г) снизить ОПС и характерные для шока изменения микроциркуляции и обмена веществ; д) за счет разрешения функционально-метаболического «конфликта» при острой сердечной недостаточности миокардиального генеза постепенно восстановить безопасный уровень СВ (редукция его на 30 % ведет к развитию кардиогенного шока), предупредить развитие кардиогенного шока или способствовать его более благоприятному течению.

Таким образом, цели применения и выбор сосудорасширяющих средств при травматическом и кардиогенном шоке довольно существенно различаются, хотя нередко для достижения цели используют одинаковые вещества. По преимущественному действию на основные отделы сосудистого русла вазодилататоры можно классифицировать следующим образом: 1) вещества, преимущественно снижающие «преднагрузку», т. е. венозный возврат крови к сердцу за счет депонирования ее в крупных емкостных сосудах: нитроглицерин (в экстренных случаях капельно в вену) вследствие наиболее управляемого эффекта и наибольшей направленности действия на посткапиллярное русло считают препаратом выбора в данной группе; 2) вещества, снижающие преимущественно «постнагрузку», т. е. тонус резистивных сосудов, в результате чего улучшается микроциркуляция, понижаются ОПС и нагрузка на левый желудочек: альфа-адренолитики фентоламин (реджитин), празозин (селективный альфа₁-адренолитик), нейролептики с периферическим альфа-адренолитическим компонентом (дроперидол, аминазин, тизерцин), новые спазмолитики из группы блокаторов кальциевых каналов в гладкомышечных волокнах стенки сосудов и полых органов (нифедипин или коринфар и др.); 3) препараты, понижающие тонус как пре-, так и посткапиллярного ложа, т. е. уменьшающие одновременно «пред-» и «постнагрузку»: ганглиоблокирующие средства (гигроний, арфонад, пентамин и др.) и миотропные вазодилататоры типа нитропруссиды натрия с высокой управляемостью эффектом (Blakey C., Tinkler J., 1983).

Таким образом, фармакология располагает рядом возможностей для осуществления вазодилататорной терапии шока и предоставляет достаточно широкий выбор препаратов с дифференцированным действием (табл. 15.8). В зависимости от состояния гемодинамики и патогенеза шока осуществляется выбор конкретного препарата и темпа вливания раствора в вену. Во всех случаях предпочтение отдается веществам с максимально управляемым действием. Например, с целью профилактики и лечения кардиогенного шока с преобладанием первичной несостоятельности левого желудочка, высоким «заклинивающим» давлением в легочных капиллярах, высоким давлением наполнения левого желудочка и конечного диастолического давления в нем, угрозой отека легких предпочтение обычно отдают нитроглицерину, который обеспечивает достаточную управляемость эффектом ($T_{0,5} \cong 1$ мин). При нормальном или повышенном ЦВД (обычный вариант течения инфаркта; низкое ЦВД свидетельствует об уже имеющемся венозном депонировании крови и применение нитроглицерина здесь не показано) индивидуально подобранный темп вливания раствора нитроглицерина не должен сопровождаться уменьшением АД более, чем на 10–20 мм рт. ст. в границах безопасного уровня. Эмпирически подобранная начальная скорость инфузии составляет 15 мкг/мин; в зависимости от реакции больного она

Т а б л и ц а 15.8

Сравнительная характеристика сосудорасширяющих средств

Препарат	Механизм действия	Начальные дозы или темп в/в введения	Венозный возврат	АД _ф *	ЧСС	ОПС	Давление в легочных капиллярах	Давление наполнения лев. желудочка	СО	СВ	Коронарный кровоток	Потребление О ₂ сердцем
Нитроглицерин	Миотропный, активация синтеза ПГ	15 мкг/мин	↓↓↓	↓	↑	↓	↓↓	↓↓↓	↓	↑	↑	↓↓
Фентоламин	Неселективный альфа-адренали-тик	0,3–0,5 мг/мин суммарная доза 25–50 мг	↓	↓	↑	↓↓↓	↓	↓	↑	↑	↑	↓
Гигро-ний, арфонад	Ганглио-блокаторы	0,05–0,1 % 30–60 капле-ль в мин	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓	↓	↓↓	↓	↓	↓	↓
Нитропруссид натрия	Миотропный	15–20 мкг/мин	↓↓	↓	0	↓	↓	↓↓	↑	↑	↑	↓

* В дозах и концентрациях, не снижающих АД_ф меньше критических величин (оптимальное уменьшение АД на 10–15 мм рт. ст.).

увеличивается на 5–10 мкг/мин каждые 10–15 мин, пока не достигает оптимальной (в среднем 50 мкг/мин). Описанная тактика применения нитроглицерина у больных инфарктом миокарда с высоким давлением наполнения левого желудочка эффективна и способствует профилактике кардиогенного шока, если лечение начато в пределах 2–4 ч (не позднее 6–8 ч) от начала появления болей и проводится на протяжении не меньше 48 ч (Sozkin E. M. et al., 1984).

Иные задачи преследует использование сосудорасширяющих средств в условиях травматического шока. Депонирование крови и переливаемых кровезаменителей в емкостных сосудах здесь уже имеет место, а детально изученные в последние десятилетия расстройства периферического кровообращения в основном связаны

с гиперактивностью вазопрессорной системы, включая симпатoadреналовую, ангиотензиновую и другие. Поскольку расстройства периферического кровообращения при шоке обусловлены преимущественно спазмом резистивных сосудов, фармакологическое воздействие должно быть направлено на это звено патогенеза. Поэтому предпочтение отдают препаратам, более избирательно влияющим на прекапиллярный отдел сосудистого русла, т. е. на «постнагрузку» альфа-адренолитическим средствам и спазмолитикам миотропного действия, антагонистам кальция. Из первой группы средств используют малые дозы нейролептиков, в основном дроперидол (2–4 мг в вену однократно), реже аминазин (0,1–0,15 мг/кг) или тизерцин (0,05–0,1 мг/кг). Снижение тонуса резистивных сосудов при применении нейролептиков достигается не только за счет периферического альфа-адренолитического действия, но и вследствие их угнетающего влияния на центры, формирующие вегетативный и эндокринный ответы на травму, психо-эмоциональные реакции. Более прогрессивным считают назначение альфа-адренолитика с преобладающим или «чистым» периферическим действием — фентоламина (реджитин), который вводят в вену дробно или капельно (0,3–0,5 мг/кг) в суммарной дозе 25–50 мг. Фентоламин оказывает умеренное стимулирующее действие на миокард и, подобно нейролептикам, склонен усиливать тахикардию. Последнее обстоятельство обусловлено не только блокадой альфа₁-, но и альфа₂-адренорецепторов. В кардиостимулирующих симпатических окончаниях пресинаптические тормозные альфа₂-адренорецепторы ограничивают поток импульсации к сердцу, и их выключение неселективными альфа-адренолитиками способствует симпатической гиперактивации — тахикардии, нарушениям сердечного ритма при умеренном положительном инотропном эффекте. Этого недостатка лишены селективные альфа₁-адренолитики типа празонина. Их действие избирательно направлено на устранение спазма резистивных сосудов и, теоретически, они должны быть наиболее пригодны для вазодилататорной терапии при шоке.

В многочисленных клинических наблюдениях показана предпочтительность применения альфа₂-адренолитиков в лечении острой и застойной сердечной недостаточности. Однако при травматическом шоке ни в эксперименте, ни в клинике оценка их применения не известна. Не получили достаточной оценки и миотропные спазмолитики типа нитропрусида натрия, хотя высокая скорость инактивации последнего ($T_{0,5}$ порядка 1–3 мин) обеспечивает хорошую управляемость эффектом. Следует, однако, отметить, что как и ганглиолитики (пентамин и др.), эффективность которых показана (Дьяченко П. К., 1968) в профилактике и ранней терапии шока (травматического, ожогового), нитропрурид натрия снижает одновременно и пост-, и преднагрузку, что потенциально может увеличить депонирование крови в емкостных сосудах и уменьшить эффективность инфузионной терапии.

Из сосудорасширяющих средств с преимущественным влиянием на резистивные (особенно спазмированные) сосуды в последние годы пристальное внимание исследователей привлекают антагонисты кальция (АК). Наибольший интерес при шоке представляют АК, блокирующие специализированные ионные каналы в мембранах клеток, эндоплазматической сети, митохондрий, через которые в фазе возбуждения осуществляется поступление в цитозоль ионов кальция. Последние связываются с белками-носителями (кальмодулины и др.) и играют роль универсальных внутриклеточных вторичных медиаторов, обеспечивая сопряжение процесса возбуждения мембраны с функцией внутриклеточных структур (сократимых белков, секреторного аппарата и т. п.). Полагают, что АК связываются с рецепторами в «медленных» кальциевых каналах (медленный вход Ca^{2+} по сравнению с быстропроводящими ионными каналами для Na^+), причем эти рецепторы в разных клетках неоднородны, что позволяет получить вещества, отличающиеся селективным действием (Zakhari S., 1986; Fleckenstein A., 1985).

Практическое значение сегодня имеют препараты группы верапамила (верапамил, сенсит и др.) с преобладающим действием на «медленные» кальциевые каналы в проводящей ткани сердца и кардиомиоцитах (снижение O_2 -запроса миокарда, противоаритмический эффект) и группы нифедипина (нифедипин или фенигидин, лидофлазин, флунаризин и др.). В действии АК последней группы преобладает влияние на ионные каналы кальция в гладкомышечных элементах сосудов и полых органов, в результате чего устраняется их спазм нейрогенной или гуморальной природы. Имеется значительный экспериментальный материал, свидетельствующий о способности препаратов группы нифедипина оказывать защитный эффект на миокард и сокращать зону некроза при остановке венозного кровообращения и реперфузии сердца (Витолина Р. О. и др., 1987; Goldfraind T. et al., 1986; Lin G. S., et al., 1986). Положительный эффект нифедипина и его аналогов объясняют несколькими причинами: а) предупреждением перегрузки клеток ионами Са в период ишемии, вследствие чего понижаются O_2 -запрос миокарда, электрическая нестабильность и вероятность возникновения эктопических очагов возбуждения, нарушения обменных процессов, включая энергопродукцию в митохондриях; б) расширением венечных сосудов (АК особенно эффективны при коронарораспазме) и снижением ОПС; в) торможением агрегации тромбоцитов и склонности к образованию микротромбов; г) уменьшением захвата ионов кальция эритроцитами со снижением эластичности их мембран, изменением формы и развитием ригидности, ухудшением текучести крови в капиллярах. Сочетание этих свойств АК группы нифедипина может быть полезным не только при ишемии миокарда, но и при нарушениях микроциркуляции в процессе развития травматического шока.

Таким образом, достижения фармакологии предоставляют врачу выбор сосудорасширяющих средств с разными механизмами действия и разным влиянием на показатели гемодинамики и систему микроциркуляции.

15.3. СРЕДСТВА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И КОРРЕКЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проблема поддержания сократительной деятельности сердца и, в определенной мере, управления ею является ключевой при кардиогенном шоке, однако нередко она возникает и в ходе терапии шока любого генеза у пострадавших с больным, ослабленным или «изношенным» сердцем, страдающих ишемической болезнью сердца, при массивном освобождении микробных токсинов, воздействии на миокард химических факторов анафилаксии и т. п. Общая стратегия лекарственной профилактики и терапии острой сердечной недостаточности (ОСН) не сводится к дополнительному использованию резерва сердца путем стимуляции миокарда и предполагает: 1) создание условий, облегчающих работу сердца: допустимое при данном состоянии гемодинамики пред- и/или постнагрузки со снижением ОПС, давления в сосудах малого круга, давления наполнения камер левого сердца, работы левого желудочка и общего O_2 -запроса сердца; 2) применение бета-адреноблокаторов (бета-адренолитиков) с целью уменьшения симпатической гиперактивации, ведущей к быстрому истощению резерва сердца, углублению гипоксии и нарушениям ритма; 3) использование лекарственных средств, улучшающих доставку кислорода (коронародилататоры, кислородотерапия, в том числе оксигеногипербаротерапия) и энергетический статус миокарда (креатинфосфат, реполяризующий раствор, рибоксин); 4) применение кардиотонических и кардиостимулирующих средств при выраженном уменьшении сократительной работы левого желудочка, которое не удастся предупредить иными способами.

Первый подход к профилактике и лечению ОСН имеет строгие показания, реализуется с помощью сосудорасширяющих средств и был рассмотрен выше. Второй подход предполагает использование бета-адренолитиков, в основном, анаприлина (индерал, обзидан, пропранолол) в начальной стадии инфаркта миокарда, когда вследствие психоэмоционального напряжения и более обычно резко возрастает симпатoadреналовая активация сердца (рост ЧСС, кислородного запроса, углубление гипоксии миокарда в зоне ишемии и пограничной зоне, возникновение аритмий и т. п.). Неоправданным состоянием гемодинамики гиперкинетический тип кровообращения часто выявляется в начальной фазе инфаркта миокарда, создает дополнительную нагрузку на пораженный левый желудочек, ускоряет развитие и углубляет последующую ОСН.

В этих условиях раннее (в первые 6 часов после появления признаков инфаркта миокарда) применение анаприлина (ориентировочная доза 0,1 мг/кг в вену) снижает на 20–30 % ЧСС, на 20–25 % уменьшает зону некроза (по клиническим показателям), вдвое сокращает частоту возникновения фибрилляции желудочков в первые 48 часов и последующую смертность больных, перенесших острую фазу инфаркта миокарда. Применение бета-адренолитиков (селективный бета₁-адренолитики (АЛ) не имеют очевидных преимуществ перед анаприлином или даже уступают ему) показано при АД_с не менее 110 мм рт. ст. и ЧСС не ниже 60 в минуту. Наличие брадикардии, блоков проведения является противопоказанием, в подобной ситуации бета-АЛ могут усугубить блок и провоцировать слабость синусового узла (Norris R. M., 1985, 1986). При шоке иного происхождения, по-видимому, нет патофизиологических обоснований для применения бета-АЛ. Более того, их введение может осложнить течение процесса.

Кардиотонические и кардиостимулирующие средства используются при снижении производительности сердца, если его не удалось предупредить иными способами нередко в сочетании с сосудорасширяющими средствами. В связи с открытием и введением в практику лечения ОСН ряда новых кардиотропных препаратов, занимающих промежуточное положение между типичными кардиотоническими (сердечные гликозиды) и кардиостимулирующими (изопротеренол, адреналин) средствами, границы между этими группами стали менее четкими. Хотя первичный механизм действия препаратов этих групп существенно различается, их положительный инотропный эффект, ради которого они, собственно, и применяются для лечения ОСН, одинаков и, в конечном счете, определяется увеличением количества ионов кальция, поступающих в кардиомиоциты извне (порядка 10–15 %) и освобождаемых из саркоплазматических депо и митохондрий (порядка 85–90 %) в фазу возбуждения (деполяризации) клеточной мембраны. Поскольку многие кардиотропные средства, медиаторы и гормоны оказывают влияние на этот процесс, имеет смысл рассмотреть его несколько подробнее.

Ионам кальция отводят роль универсального сопрягающего фактора, который в различных тканях, в том числе в миокарде, реализует возбуждение мембраны в соответствующий клеточный ответ. Поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты осуществляется по медленно проводящим («медленным») ионным каналам двух типов. Потенциал-зависимые кальциевые каналы (1 тип) открываются вслед за распространением волны возбуждения мембраны, обусловленной последовательным «взрывным» открытием быстро проводящих натриевых каналов и входящим натриевым током (фазы 0 и 1 электрического цикла). Увеличение концентрации ионов натрия в толще мембраны и в цитозоле, по-видимому, является главным стимулом, открывающим медленно проводящие потенциалзависимые кальциевые каналы; начальное поступление Ca^{2+} в цитозоль приводит к массивному выходу его из внут-

риклеточных депо (фаза 2 электрического цикла). Полагают также, что в процессе деполяризации клеточной мембраны от ее липидов может отщепляться инозинтрифосфат (ИТФ) — химический посредник, открывающий кальциевые каналы в саркоплазматической сети. В цитозоле кардиомиоцитов ионы кальция (концентрация их в области миофибрилл растет на порядок и более) специфически связываются с белком актомиозинового комплекса тропонином. Последний меняет свою конформацию, вследствие чего снимается препятствие для взаимодействия актина и миозина, скачкообразно возрастает от близкой к нулю до пиковой АТФ-азная активность миозина и способность комплекса переводить энергию химической связи АТФ в механическую работу сердца.

Второй этап медленнопроводящих мембранных каналов для ионов кальция называют гормоно- или медиаторзависимыми, поскольку они сопряжены с адренорецепторами (возможно, и с другими факторами гуморальной регуляции) и опосредуют стимулирующее влияние симпато-адреналовой системы на работу сердца. Взаимодействие рецептора с агонистом (норадреналин, адреналин и их аналоги) приводит к активации аденилатциклазы, образованию в кардиомиоцитах цАМФ, которая связывается с неактивной протеинкиназой и переводит ее в активную форму. Последняя фосфорилирует один из белков кальциевого канала, в результате чего канал открывается и пропускает в цитозоль в соответствии с градиентом концентрации ионы кальция. Гормонозависимые медленно проводящие каналы в клеточной мембране, саркоплазматической и митохондриальной мембранах оказывают усиливающее, модулирующее влияние на функцию потенциалзависимых каналов и в 2–4 раза увеличивают входение Ca^{2+} в сердечные волокна. В синусовом узле это приводит к возрастанию автоматизма и ЧСС, в проводящей системе — к улучшению проводимости (до определенной степени; перегрузка клетки Ca^{2+} ухудшает проводимость), а при наличии предпосылок (например, гипоксии) — к возникновению гетеротропных очагов возбуждения, в кардиомиоцитах — к усилению сокращений сердца. Вagusные влияния через М-холинорецепторы мембраны тормозят функцию аденилатциклазы и таким путем задерживают вход Ca^{2+} через гормонозависимые каналы и дальнейшую цепь реакций (Berridge M. J., 1985; Hurwitz L., 1986).

Многие кардиотропные средства оказывают свое влияние на силу и частоту сердечных сокращений, другие свойства миокарда (проводимость, метаболические сдвиги, O_2 -запрос) за счет изменения проводимости кальциевых каналов и поступления Ca^{2+} в цитозоль. Эти влияния могут быть как позитивными — увеличение входа иона (положительный инотропный и хронотропный эффекты), так и негативными — ингибирование входа Ca^{2+} (противоаритмический и кардиопротективный эффекты). Обе группы средств находят применение в неотложной кардиологии и реа-

ниматологии. Механизм действия препаратов на проводимость кальциевых каналов различен, что и определяет их свойства (табл. 15.9).

В настоящем разделе главы рассматриваются свойства и общие принципы применения препаратов с положительным инотропным действием для профилактики и лечения ОСН при шоке разного генеза. Эти препараты существенно различаются по влиянию на работу сердца и системную гемодинамику. При их клинической оценке важное значение придают следующим критериям: 1) быстрота наступления и надежность позитивного инотропного эффекта, его дозозависимость (регулируемость); 2) степень

Т а б л и ц а 15.9
Действие препаратов на проводимость кальциевых каналов

Группы лекарственных средств	Механизм действия
<i>Усиливают входение ионов кальция в цитозоль</i>	
Сердечные гликозиды	Тормозят $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -АТФ-азу мембран, увеличивают обмен Na^+ на Ca^{2+} , входение внеклеточного Ca^{2+} и его освобождение саркоплазматической сетью преимущественно по потенциалзависимым каналам
Бета-адреномиметики	Избирательно активируют гормонозависимый вход Ca^{2+} , сопряженный с функцией аденилатциклазы и цАМФ; являются агонистами бета-АР в синусном узле, проводящей и сократимой ткани сердца
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Задерживают инактивацию цАМФ в волокнах сердца, усиливают и удлиняют его влияние на проведение Ca^{2+} через гормонозависимые каналы
Агонисты кальция *	Связываются по специфическим рецепторам кальциевых каналов и открывают их для Ca^{2+}
<i>Тормозят входение ионов кальция в цитозоль</i>	
Агонисты кальция	Взаимодействуют с белком-рецептором кальциевых каналов, препятствуют их открытию и тормозят входение Ca^{2+} через гормонозависимые и (слабее) потенциалзависимые каналы
Бета-адренолитики (бета-адреноблокаторы)	Избирательно блокируют синаптические и внесинаптические бета-АР, препятствуют активирующему влиянию симпатoadреналовой системы на вход Ca^{2+} через гормонозависимые каналы
М-холиномиметики, антихолинэстеразные средства	Ингибируют аденилатциклазу гормонозависимых каналов и образование цАМФ, активирующего вход Ca^{2+}
Противоаритмические средства группы хинидина, местные анестетики, большие дозы барбитуратов	Тормозят вход Na^+ по «быстрым» каналам и вторичное открытие кальциевых каналов, оказывают более слабое прямое ингибирующее влияние на вход Ca^{2+}
* Перспективная группа веществ, интенсивно изучаемых фармакологами; препаратов с кардиоселективным агонистическим действием на проводимость кальциевых каналов пока не выявлено.	

повышения O_2 -запроса миокарда, что особенно важно при наличии в нем очага ишемии; 3) влияние на ЧСС в дозах, обеспечивающих необходимый инотропный эффект; 4) характер влияния на тонус сосудов в целом (ОПС) и в отдельных областях (мезентериальные, легочные, почечные, венечные сосуды); 5) влияние на проводимость импульсов в сердце, особенно при дефектах проведения, аритмогенной опасности препарата.

При выборе и использовании лекарственных средств с положительным инотропным действием при шоке или угрозе шока разного генеза необходимо иметь в виду взаимосвязь различных сторон фармакодинамики препаратов. В любом случае инотропный эффект сопровождается дополнительным расходом макроэргов и, как следствие этого, повышением O_2 -запроса сердца, мобилизацией (до истощения) его функционального и биохимического резервов. Однако степень роста O_2 -запроса и вероятность истощения резервов в большей мере зависит от повышения ЧСС, чем от инотропного эффекта. Поэтому усиление сократительной работы сердца при одновременном снижении исходно высокой ЧСС может сопровождаться относительным понижением потребления O_2 левым желудочком, а КПД сердца будет возрастать. Понижению O_2 -запроса способствует уменьшение нагрузки, т. е. одновременное с инотропным вазодилататорное действие препарата (активация сосудистых бета₂-АР, сочетание с вазодилататором), тогда как сосудосуживающий эффект и увеличение ОПС (активация сосудистых альфа-АР) дадут дополнительный к инотропному действию прирост потребления O_2 . При кардиогенном шоке и угрозе его развития важное значение приобретает способность инотропного средства расширять венечные сосуды, улучшать кровоток в ишемизированной и пограничной зонах миокарда, снижать конечно-диастолическое давление левого желудочка (КДДЛЖ) и нагрузку на пораженное сердце, минимальная аритмогенная опасность.

15.3.1. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ БЫСТРОГО ДЕЙСТВИЯ

Эти лекарственные средства традиционно рассматриваются как одно из первых назначений врача при ОСН разного генеза. Механизм действия принято объяснять избирательным ингибированием $Na^+ + K^+$ -АТФ-азы мембран (рецептор гликозидов, а также предполагаемого эндогенного регулятора силы сокращений), в результате чего возрастает внутримембранный обмен Na^+ на Ca^{2+} и увеличивается вход последнего в клетку извне и из депо в саркоплазматической сети. Ряд факторов не укладывается в классическую теорию, но она пока остается ведущей. Сердечные гликозиды усиливают поток Ca^{2+} через потенциалзависимые каналы и, видимо, мало влияют на гормонозависимые. Прямого действия на бета-АР не оказывают, поэтому их влияние на ЧСС носит вторич-

ный и неоднозначный характер (рефлекторная активация вагусных влияний, высвобождение НА окончаниями симпатических волокон). Урежение ЧСС более типично, особенно для гликозидов дигиталиса. Малая терапевтическая широта, отрицательное влияние на проводимость в атриовентрикулярном узле и в волокнах Гиса—Пуркинье (при наличии предпосылок) хорошо известны, как и высокая аритмогенная опасность. Различные нарушения сердечного ритма — наиболее частое осложнение при передозировке препаратов и снижении к ним толерантности больного, а также при сочетании их с рядом лекарственных средств (табл. 15.10).

Т а б л и ц а 15.10
Факторы, снижающие переносимость
сердечных гликозидов
и провоцирующие развитие осложнений

Патофизиологические*
Пожилой возраст больного
Гипокалиемия
Гиперкальциемия
Гипомагниемия
Дыхательный и метаболический алкалоз
Высокая температура тела
Гипоксемия
Гипотиреодизм
Легочное сердце
Инфаркт миокарда
Лекарства, опасные в сочетании с сердечными гликозидами
Бета-адреностимуляторы, эуфиллин
Циклопропан, галогенидсодержащие препараты
Общие анестетики
Дитилин
Препараты кальция
Хинидин и аналоги**
Амиодарон**
Антагонисты кальция**
Верошпирон
* По неизвестным причинам сердечные гликозиды хуже переносятся мужчинами, чем женщинами, а больными с А, В и АВ группами крови хуже, чем с 0 группой.
** Вытесняют гликозиды из мест связывания в тканях и клетках крови и увеличивают концентрацию активного препарата в сыворотке.

Положительный инотропный эффект сердечных гликозидов выражен не ярко, наступает не сразу и сравнительно медленно достигает пика, но продолжается долго и практически не зависит от дозы. Их позитивное влияние на гемодинамику и выживаемость доказано при травматическом, ожоговом и токсическом шоке в эксперименте (Кочетыгов Н. И., 1984). В связи с особенностями фармакокинетики сердечные гликозиды в большей мере нужно рассматривать как средства профилактики ОН при этих видах шока, чем лечения, особенно в крайне острых критических ситуациях.

Эффективность гликозидов при инфаркте миокарда и кардиогенном шоке проблематична, т. к. имеются данные об увеличении зоны некроза при их применении, а опасность аритмий и блокад проведения резко возрастает. По мнению большинства клиницистов, применение сердечных гликозидов при кардиогенном шоке и для его профилактики у больных с инфарктом миокарда ненадежно и рискованно. Единственное показание — наличие

синусовых тахикардий и мерцания предсердий. В подобных случаях предпочтение отдается препаратам дигиталиса, хотя и имеются экспериментальные данные об их умеренном коронаросуживающем действии.

При решении вопроса о назначении сердечных гликозидов при шоке иного происхождения должны быть исключены факторы, снижающие толерантность к этим средствам (чаще наблюдается гипокалиемия), а фаза насыщения достигается внутривенным введением дробных доз, что несколько уменьшает вероятность осложнений, но не гарантирует от них. Для устранения возможных аритмий наготове должен быть реполяризующий раствор или раствор панангина.

15.3.2. АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Эти средства составляют основу инотропной терапии тяжелой ОШН при шоке любого генеза. Действие их первично направлено на гормоно (медиатор)-зависимый вход Ca^{2+} и сопряжено с вовлечением в реакцию клеток аденилатциклазного механизма. Положительный хроно-, дромо- и инотропный эффекты адреномиметиков обусловлены их взаимодействием с бета-АР (табл. 15.11). Представления о роли немногочисленных миокардиальных альфа-АР противоречивы и, по-видимому, рецепторы этого типа не играют существенной роли в регуляции силы и частоты сердечных сокращений.

Препараты с неселективным альфа-бета-адреномиметическим действием (норадреналин, метараминол и др.) за счет активации бета-АР оказывают положительный инотропный эффект, но он в значительной степени обесценивается более сильным влиянием этих средств на альфа-АР сосудов, приводящим к резкому подъему ОПС и увеличению нагрузки на сердце. В качестве кардиотропных препаратов они сейчас почти не используются, но при лечении ими острых гипотензий их инотропное действие является полезным и должно учитываться, как и обычно вызываемая рефлекторная брадикардия.

Основное место в терапии ОШН принадлежит адрено- и дофаминомиметикам с выраженным селективным действием на бета-АР. Соотношение положительного инотропного и хронотропного действия определяются степенью активации клеток синусного узла и сократимой ткани, а также подтипом бета-АР, на который влияние препарата преобладает. Степень избирательности действия адреномиметиков на бета₁- и бета₂-АР относительна и при увеличении темпа вливания (дозы, концентрации) препаратов различия между ними могут стираться. В целом же селективные бета₁-адреномиметики в большей мере активируют силу сердечных сокращений, чем их частоту, и оказывают более экономный кардиостимулирующий эффект по сравнению с бета₂- и неселективными бета₁-бета₂-адреномиметиками.

Т а б л и ц а 15.11
Влияние адреномиметических средств на работу сердца
и основные показатели гемодинамики*

Показатель	Альфа-бета-АМ		Неселективные бета-АМ	Селективные бета ₁ -АМ	Селективные бета ₂ -АМ	Дофаминомиметики
	НА, метараминол	А	Изопротеренол, орципреналин	Добутамин, преналтерол и др.	Салбутамол, тербуталин и др.	Дофамин, ибопамин и др.
Частота сердечных сокращений	++	+++	++++	0+	++	0+
Индекс систолического объема сердца	+	++	++++	+++	++	+++
Индекс минутного объема сердца	+	+++	+++	+++	++	+++
Потребление О ₂ миокардом	++	+++	++++	0+	+	+
Коронарный кровоток	++	++	++	+	++	+
Проводимость в А-V узле	+	+	++	+	+	0+
Аритмогенная опасность	+++	+++	++++	0+	+	+
Систолическое АД	+	+++	+++	++	+	++
Диастолическое АД	+++	-	--	0+	--	-0++
Давление в легочных капиллярах	+++	++	-	-0+	--	++
Давление наполнения левого желудочка	++	++	-	0-	-	++
Конечное диастолическое давление в левом желудочке	++	--	---	---	--	-
Почечный кровоток	---	--	+	0+	0-	+++
Кровоток во внутренних органах	---	--	++	0	++	++-
Общее периферическое сопротивление сосудов	+++	+	--	-	--	-0+

* Направленность действия ряда адреномиметиков может изменяться при увеличении темпа вливания (дозы).

В соответствии с преобладанием действия на тот или иной подтип бета-АР адреномиметики делят на следующие подгруппы.

— Неселективные бета₁-бета₂-адреномиметики — изопротеренол (изадрин), орципреналин (алупент), адреналин (дополнительно активирует альфа-АР). Обладают ярко выраженным кардиостимулирующим действием с положительным хронотропным (не-

сколько преобладает), инотропным и дромотропным эффектами, значительно увеличивают O_2 -запрос миокарда, легко провоцируют или усиливают нарушения ритма и увеличивают зону некроза при ишемии миокарда. Они различаются по влиянию на тонус сосудов: первые два препарата вследствие активации сосудорасширяющих бета₂-АР снижают тонус сосудов и ОПС, могут также снизить среднее и диастолическое АД и вторично — коронарный кровоток. Препараты расширяют бронхи и уменьшают «заклинивающее давление» в капиллярах легких. В целом отличаются высокой надежностью инотропного действия, но и максимальной его ценой для сердца, обладают довольно кратковременным (управляемым) эффектом. Адреналин остается средством выбора в начале терапии анафилактического шока; вслед за ним в вену вводятся массивные дозы глюкокортикоида.

— Селективные бета₁-адреномиметики — добутамин, преналтерол, ксаметерол и др. Положительный инотропный ответ (увеличение СИ, dp/dt левого желудочка, снижение конечно-диастолического давления левого желудочка — КДДЛЖ) не сопровождается значительным приростом ЧСС и O_2 -запроса сердца; опасность развития аритмий меньше, чем при применении препаратов предыдущей группы. В эксперименте и клинике лучше изучен добутамин, который обладает также несильным активирующим влиянием на альфа-АР сосудов, в связи с чем не снижает АД, напротив, способствует его восстановлению и поддержанию без существенного роста ОПС. Действует дольше изопротеренола и управляемость эффектом хуже. Как подчеркивалось, селективность действия препаратов группы относительна: соотношение бета₁- / бета₂-адреномиметического действия составляет 1/2. При увеличении темпа вливания (дозы) растет ЧСС и АД.

— Селективные бета₂-адреномиметики — салбутамол, тербуталин, фенотерол и др. Соотношение бета₂/бета₁-миметической активности 1/3. По-видимому, вследствие меньшего представительства бета₂-АР в предсердиях и желудочках сердца человека (порядка 1/3 общего числа бета-АР) препараты этой подгруппы оказывают менее отчетливый позитивный инотропный эффект, который к тому же сопровождается выраженным увеличением ЧСС. За счет активации бета₂-АР эти препараты вызывают расширение сосудов со снижением ОПС и АД. В значительно меньших дозах (в 10–20 раз меньше кардиотропных) они оказывают сильный бронхорасширяющий эффект (предпочтительны при астматическом статусе, при анафилактическом шоке с явлениями бронхоспазма). Для коррекции ОШН сейчас применяются ограниченно, из-за тахикардии и возможности нарушений ритма.

— Дофаминомиметики — дофамин (допамин), ибопамин и др. Положительный инотропный эффект обусловлен не столько активацией ДА-Р, сколько прямым воздействием на бета₁-АР и высвобождением НА из нервных окончаний при увеличении темпа вливания (дозы, концентрации). Влияние на бета₂-АР слабое (при

тестировании на бронхах в 2000 раз слабее адреналина). Дофамин сегодня, пожалуй, наиболее применяемое средство терапии ОСН при шоке разного генеза. Возможность последовательной активации дофаминовых, бета₁-АР сердца и сосудистых альфа-АР при увеличении темпа вливания позволяет с помощью одного препарата получить относительно селективное действие на нужные типы рецепторов или их суммарное возбуждение с соответствующими фармакологическими ответами. Положительный инотропный эффект сходен с таковым при введении бета₁-адреномиметиков, сочетается с дофаминимитическим влиянием на сосуды (расширение почечных и мезентериальных, сужение кожных и мышечных), а при дальнейшем ускорении вливания — с норадреналиноподобным. Прирост ЧСС небольшой, но возрастает с увеличением дозы, как и аритмогенная опасность (связывают с освобождением НА); в этом плане дофамин уступает добутамину. При использовании вазопрессорных доз растет ОПС и может увеличиваться «заклинивающее давление» в капиллярах легких. Помимо лечения ОСН дофамин применяют для усиления почечной функции, особенно в сочетании с фуросемидом. Действие дофамина достаточно хорошо управляемо. Ибофамин, используемый перорально, хорошо резорбируется и оказывает продленное действие. Он может быть использован для поддерживающей терапии в постшоковом периоде, однако клинический опыт его применения пока невелик.

Таким образом, фармакология располагает довольно большим арсеналом препаратов разного типа, применение которых составляет основу кардиостимулирующей терапии ОСН в особо критических ситуациях (Wetzel B., Haeuel N., 1984; Chatterjes K., 1985).

15.3.3. ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

Эмпирическое применение ингибиторов фосфодиэстеразы (ИФДЭ) группы метилксантинов, кофеина и теофиллина (растворимая форма — эуфиллин), хорошо известно, как и спазмолитиков с подобным же механизмом действия (папаверин, но-шпа и др.). Суть их действия состоит в продлении времени существования вторичного внутриклеточного медиатора — цАМФ, который дефосфорилируется ФЭД и превращается в аденозин. Последний частично дезаминируется внутри клетки, а частично выходит из нее и воздействует на специализированные аденозиновые рецепторы тканей, оказывая довольно сложное фармакологическое действие (расширение мелких коронарных и мозговых сосудов, артерий системы микроциркуляции, повышение тонуса бронхов, отрицательный инотропный эффект, снижение возбудимости нейронов и т. п.). Роль аденозиновых рецепторов в физиологической регуляции и в патогенезе нарушений ряда функций сейчас подвергается интенсивному изучению. Метилксантины не только

задерживают образование аденозина из АМФ и цАМФ, но и блокируют аденозиновые рецепторы.

Таким образом, ИФДЭ усиливают и удлиняют действие цАМФ, образующегося в кардиомиоцитах и синусном узле в результате активации аденилатциклазы эндогенными А и НА, т. е. потенцируют эффекты симпато-адреналовой системы, реализуемые через гормонозависимые бета-АР. Физиологическое действие цАМФ в гладкомышечных клетках (сосуды, бронхи, полые органы) по функциональной направленности противоположно миокарду и сопровождается не активацией, а их расслаблением. Одновременно (важно при анафилактическом шоке) тормозится выход медиаторов аллергии из тучных клеток и лейкоцитов.

Соответственно ИФДЭ обладают сложным спектром фармакологического действия, направленность которого в целостном организме зависит от тканевой специфичности препаратов и, вероятно, от разной чувствительности изоферментов ФДЭ к разным ингибиторам. Различия эти пока не нашли удовлетворительного объяснения. Кофеин, как известно, обладает слабым кардиостимулирующим действием, а активация им сосудосуживающего центра и секреции А преобладает над прямым спазмолитическим эффектом. Кардиотропные и спазмолитические свойства достаточно ярко выражены у эуфиллина, в связи с чем он иногда используется при лечении ОСН, не сопровождающейся падением уровня АД (сердечная астма) и анафилактоидных реакций. Побочные эффекты эуфиллина связаны с отсутствием тканевой специфичности и хорошо знакомы клиницистам (тахикардия, аритмии, уменьшение АД, судороги). Рассмотрение группы ИФДЭ можно было бы опустить, если бы не получение и внедрение в практику реаниматологии в последние годы принципиально новых ИФДЭ с явным преобладанием позитивного инотропного действия над остальными свойствами. Число их довольно стремительно растет.

Кардиотропные ИФДЭ, амрион (кордемкур), милрион, феноксимон, сулмазон, пимобендан и др., относятся к производным бипиридина, бензимидазола и другим химическим классам. Наиболее изучены в эксперименте и клинике ампион и милрион, на примере которых можно оценить перспективность препаратов данной группы в лечении шока.

Механизм действия этих препаратов (и других ИФДЭ группы) не ограничивается ингибированием ФДЭ в кардиомиоцитах и увеличением входа Ca^{2+} в фазу возбуждения мембраны; по ряду данных они повышают сродство тропонина к Ca^{2+} и активируют реаккумуляцию Ca^{2+} саркоплазматической сетью и митохондриями, т. е. увеличивают и ускоряют обмен ионов кальция в разные фазы сердечного цикла. Последний феномен, возможно, обязан активации Ca^{2+} АТФ-азы мембран, осуществляющей обратный захват ионов, необходимый для расслабления кардиомиоцита. Этот механизм весьма важен для предупреждения накопления ионов

кальция в цитозоле и перегрузки ими клетки с проявлениями кардиотоксического действия избытка Ca^{2+} (повышение автоматизма и появление гетеротопных очагов возбуждения, особенно в пограничной с ишемической зоне, разобщение окислительного фосфорилирования, выход лизосомальных ферментов).

Положительное инотропное действие амринона и милренола сопоставимо с действием бета₁-адреномиметиков и превосходит сердечные гликозиды по силе и скорости наступления эффекта. Оно сохраняется на фоне рефрактерности к гликозидам и бета-адреномиметикам, частично проявляется и на фоне бета-блокады. При внутривенном введении больным с ОСН разного генеза амринон (он лучше изучен клинически) быстро повышает СИ, индекс ударной работы левого желудочка, понижает КДДЛЖ, давление в легочной артерии и правом предсердии, «заклинивающее давление» в легочных капиллярах, ОПС. При этом частота сердечных сокращений обычно не изменяется, как и среднее АД, O_2 -запрос миокарда. Эффект препарата при введении в вену развивается через 5 мин и длится примерно час. Препарат хорошо резорбируется и после внутривенного введения может поддерживаться пероральным приемом (наступление эффекта через два часа, продолжительность 4–6 часов). Амринон обладает довольно большой терапевтической шириной, но при использовании в больших дозах может давать теofilлин-подобные реакции (уменьшение АД, тахикардии, аритмии), вызывать преходящую тромбоцитопению. Есть сведения о высокой эффективности амринона у больных с ОСН различного генеза, однако опыт применения препарата при шоке недостаточен (Ward A. et al., 1983).

Применение инотропной терапии ОСН является вынужденной и весьма ответственной мерой. При недостаточной результативности лекарственной вазодилатации (является сейчас признанным методом лечения инфаркта миокарда и профилактики кардиогенного шока) или при наличии к ней противопоказаний (низкий уровень АД и давления наполнения левого предсердия) прибегают к инотропным средствам. Если же с их помощью восстановить и удержать АД и МОК не удается, дополнительно назначают вазопрессорные вещества (НА и др.) или заменяют инотропное средство тем, которое при увеличении темпа вливания оказывает вазопрессорное действие (дофамин, добутамин). Состояние функции сердца и гемодинамики, приводящее к необходимости вазопрессорной терапии, говорит о значительной вероятности неблагоприятного прогноза.

Принципы выбора и применения инотропных средств требуют некоторых комментариев.

1. Рациональная фармакотерапия предполагает мониторинг за уровнем АД, СИ (МОК), давлением в легочной артерии, ЦВД, ЧСС и правильностью ритма сердца.

2. Опорными критериями гемодинамики, в значительной мере свидетельствующими о создании условий для восстановления

и поддержания МОК на эффективном и безопасном (с минимумом вероятных осложнений) уровне, являются: поддержание АД_{ср} на уровне 75–85 мм рт. ст. (при АД_{ср} = 70 мм рт. ст. резко падает коронарная перфузия, усугубляется ишемия миокарда и растет зона некроза); поддержание давления в легочной артерии на уровне 16–18 мм рт. ст. (при давлении свыше 20 мм рт. ст. и низком МОК легко развивается отек легких); поддержание ЧСС на уровне 80–100 в 1 мин (у 30–40 % больных с кардиогенным шоком развивается брадикардия, требующая введения индивидуальных доз атропина (0,4–0,8 мг), ЦВД — на уровне, обеспечивающем достаточный, но не избыточный венозный возврат — 10–15 мм вод. ст., МОК — по возможности выше 2,5 л/мин.

3. В процессе терапии ОШН рациональным считается сочетание вазодилататорных средств с инотропными и смена последних в зависимости от динамики патологического процесса и текущего состояния кровообращения. Обоснования к выбору инотропного средства вытекают из их частной характеристики.

4. Наряду с терапией, направленной на восстановление нарушенных функций системы кровообращения, используются средства, корригирующие электролитный, кислотно-основной баланс, а также препараты, улучшающие энергетический обмен и способствующие восстановлению структуры сердца.

Эффективность применения и вазодилататорных средств (разгрузка сердца) и, тем более, инотропных и вазопрессорных средств имеет свои временные границы. Молодые пострадавшие с шоком любого (не кардиогенного) генеза, у которых ОШН не связана с тем или иным органическим поражением сердца и имеет обычно преходящий характер, хорошо поддаются кардиотропной фармакотерапии и лучше переносят ее, в том числе такое сильное кардиостимулирующее средство, как изопроterenол, с увеличением ЧСС при необходимости до 120–130 в мин. После устранения ОШН в ходе лечения шока может встать вопрос о предупреждении ее рецидива в постшоковом периоде. Разгрузочная терапия препаратами типа празозина или каптоприлом и применение сердечных гликозидов (средний темп фазы насыщения) считаются наиболее оправданными и безопасными. С той же целью на протяжении 5–7 дней могут использоваться ИФДЭ типа амринона.

Наиболее трудную проблему составляет лечение и профилактика ОШН и кардиогенного шока при инфаркте миокарда. Все исследователи подчеркивают, что наибольшие шансы на успех имеет фармакотерапия, начатая в первые 3–4 ч после появления первых симптомов инфаркта. Безуспешность фармакотерапии является показанием к применению внутриаортальной баллонной контрапульсации либо неотложного хирургического лечения. При лекарственной терапии инотропными и особенно вазопрессорными средствами возникает достаточно сложный узел проблем. Усиление сократительной работы сердца и повышение нагрузки на пораженный орган (рост ОПС, тахикардия) — высокая,

но неизбежная цена такой терапии для сердца. Вместе с тем, уменьшение МОК и диастолического АД сопровождается (при среднем АД = 70 мм рт. ст. и ниже) критическим ухудшением коронарного кровотока, углублением гипоксии и расширением зоны некроза миокарда, а также другими симптомами нарушения функции системы кровообращения — прежде всего расстройствами мозгового кровотока и выделительной функции почек. Поэтому восстановление диастолического АД и МОК и удержание их в оптимальных и безопасных границах покрывает увеличение O_2 -запроса миокарда при инотропной терапии и вынужденном введении вазопрессоров, если ЧСС и АД не превосходят названные выше критерии. В первые часы инфаркта миокарда до формирования зоны необратимого повреждения волокон в ответ на введение инотропных средств вовлекаются не только здоровые участки левого желудочка, но отчасти и поврежденная ткань. При этом формирование очага некроза может все же ускориться, а его размеры расти за счет пограничной зоны.

Искусство кардиолога состоит в выборе и удержании наиболее экономного и рационального режима инотропной и вазопрессорной терапии. Основная сократительная работа левого желудочка ложится все же на здоровые участки мышцы (а по прошествии 2–3 ч только на них), что ведет к неравномерности сокращений, а при избыточной стимуляции или значительном росте ОПС — к возможности образования аневризмы желудочка, разрыва стенки, отрыва папиллярной мышцы и другим тяжелым последствиям. Именно поэтому во всех случаях, где состояние гемодинамики позволяет это сделать, предпочтение отдается сегодня разгрузочному лечению вазодилататорами и диуретиками быстрого действия, а при необходимости — их сочетанию с правильно выбранными и точно дозируемыми инотропными препаратами (Geddes J. et al., 1978; Lollegen H. et al., 1987; Balakumara K., Hugenholtz P. G., 1986; Resnikov I., 1983).

15.3.4. СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА СЕРДЦА

Проблема срочной коррекции нарушенных фундаментальных свойств клеток сердца и органа в целом является весьма трудной задачей, и надежное решение ее пока не найдено.

Как известно, здоровое сердце потребляет сравнительно мало глюкозы (порядка 30 % энергетического обеспечения) и основными источниками энергии оказываются свободные жирные кислоты (СЖК) и лактат крови. Эти источники не являются самыми экономными в условиях гипоксии, между тем, именно в этих условиях в крови существенно увеличивается содержание лактата, а напряжение симпато-адреналовой системы при шоке и инфаркте миокарда ведет к выраженной мобилизации СЖК вслед-

ствие интенсивного липолиза (активируется КА и АКТГ) в адипоцитах жировой ткани. Таким образом, значительное увеличение концентрации лактата и СЖК в крови способствует большей экстракции их миокардом и доминированию этих источников над глюкозой в общем конечном пути окисления. К тому же собственный небольшой фонд гликогена в сердце расходуется быстро. СЖК с длинной цепью оказывают также повреждающее детергентное действие на мембраны сердечных волокон и органелл, суммирующееся с негативным влиянием перекисного окисления липидов мембран.

Следовательно, одна из задач улучшения энергетического обмена состоит в ингибировании липолиза в жировой ткани (отчасти достигается стресспротективными средствами) и «навязывании» сердцу более продуктивного в условиях гипоксии (выход АТФ на единицу потребленного O_2 на 15–20 % выше) энергообмена на основе глюкозы. Поскольку глюкоза имеет порог проникновения в миокард, она должна вводиться с инсулином. Последний также задерживает деградацию белков миокарда и способствует их ресинтезу. Если отсутствует почечная недостаточность, то в раствор глюкозы с инсулином добавляют хлорид калия, так как при ОСН разного генеза (общая гипоксия, длительная гипотензия, состояние после остановки сердца, инфаркт миокарда и т. п.) в миокарде падает содержание K^+ , что существенно способствует развитию аритмий и снижает толерантность к гликозидам и другим инотропным средствам. Применение глюкозо-инсулин-калиевого («реполяризирующего») раствора было предложено Г. Лабори (1970) и он получил весьма широкое распространение, в том числе при кардиогенном шоке и для его профилактики. Массивная нагрузка глюкозой осуществляется с помощью 30 %-ного раствора (выгоднее 40 %-ного, но он может вызывать флебиты) по 500 мл дважды в сутки со скоростью порядка 50 мл/ч. К 1 л раствора глюкозы добавляют 50–100 Ед инсулина и 80–100 мэкв калия; вливания производится под контролем ЭКГ. Для устранения возможной передозировки калия наготове должен иметься его антагонист — хлорид кальция. Иногда состав реполяризирующего раствора по инсулину и калию несколько видоизменяют. Вливание реполяризирующего раствора быстро приводит к 2–3-кратному увеличению экстракции сердцем глюкозы, устранению дефицита K^+ в миокарде, угнетению липолиза и поглощения СЖК сердцем, снижению их уровня в крови до низкого. В результате изменения спектра СЖК (увеличение доли арахидоновой и уменьшение содержания ингибирующей синтез простагличлина линолевой кислоты) в крови возрастает концентрация простагличлина, томосящего агрегацию тромбоцитов (см. 15.4). Отмечают, что 48-часовое применение реполяризирующего раствора в несколько приемов способствует уменьшению размеров очага некроза миокарда, повышает электрическую стабильность сердца, вследствие чего уменьшается частота и тяжесть желудочко-

вых аритмий, уменьшается также число эпизодов возобновления болевого синдрома и летальность больных в остром периоде (Opie L. H., 1986; Liedtke A. J., 1981; McCarty M. F., 1983; Bolli R., 1982; Buja L. M., Willerson J. T., 1987).

Использование глюкозо-инсулин-калиевого раствора является пока наиболее доступным и хорошо апробированным в клинике способом коррекции энергетического обмена сердца и восполнения внутриклеточного запаса калия. Еще больший интерес в критическом периоде представляет применение макроэргических соединений. В эксперименте и клинике (пока в немногочисленных наблюдениях) хорошо зарекомендовал себя креатинфосфат, являющийся, по-видимому, транспортной формой макроэргической фосфорной связи между внутри- и немитохондриальным АДФ. Хотя надежных измерений количества проникающего внутрь сердечных волокон экзогенного креатинфосфата не проведено (экзогенный АТФ в клетки практически не входит), эмпирический опыт показывает благоприятное действие вещества на течение, размеры и исходы инфаркта миокарда. Необходимо повторное введение в вену больших доз креатинфосфата (порядка 8–10 г на инъекцию). Хотя оптимальный режим применения креатинфосфата еще не отработан, данный прием коррекции энергетического дефицита сердца при ОСН считают перспективным («Creatine phosphate.», 1987).

Использование кислородотерапии в комплексном лечении ОСН является само собой разумеющимся, но рассмотрение ее выходит за рамки главы.

Выведение больного из состояния ОСН разного генеза и кардиогенного шока представляет собой временный терапевтический успех, если он не закреплен устранением причины ОСН и ранней реабилитационной терапией. Устранение причины, разумеется, главная гарантия против рецидивов ОСН, включая фармакотерапевтический подход, направленный на лизис свежееобразованного тромба (стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа, фибринолизин). Здесь же уместно оценить существующие подходы к фармакологической реабилитационной терапии. Как известно, процесс морфологического и функционального восстановления ткани с обратимыми патологическими сдвигами (в сердце — это в основном клетки пограничной с некрозом зоны, а также так называемые здоровые участки ослабленной мышцы), регенерация специфической ткани или замещение очагов некроза рубцом биохимически обязательно проходит через первичные синтезы нуклеиновых кислот и различного рода белков. Поэтому в качестве средств реабилитационной фармакотерапии фигурируют препараты, активирующие биосинтезы ДНК, РНК с последующим воспроизводством структурных и функциональных белков, ферментов, фосфолипидов мембран и других элементов клеток, требующих замены.

Ниже приведены средства — стимуляторы восстановительных и репарационных процессов в миокарде, печени и других органах, которые в ближайший реабилитационный период используют: а) биохимические предшественники пуриновых (рибоксин или инозин Г) и пиримидиновых (калия оротат) нуклеотидов, используемые в биосинтезе оснований ДНК и РНК и всей суммы макроэргов (АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ, ТТФ); применение рибоксина парентерально в остром периоде СН, при острых нарушениях функции печени с целью улучшения энергетического статуса клеток нуждается в дополнительном обосновании и выработке оптимального режима введения; б) поливитамины с включением витаминов пластического обмена (например, «аэровит») и микроэлементов в умеренных дозах с началом энтерального питания; парентеральное введение отдельных витаминов в остром периоде небезопасно и не решает проблему поддержания витаминного баланса; в) полноценное по энергетическому составу (калорийности), набору аминокислот и незаменимых жирных кислот питание; все восстановительные биосинтезы являются весьма энергоемкими процессами и достаточное по калорийности и составу питание (энтеральное или парентеральное) является необходимым условием. Каких-либо специфических средств, стимулирующих репарационные процессы в сердце, пока не создано, хотя ведутся исследования в этом направлении.

15.4. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ И УЛУЧШАЮЩИЕ РЕОЛОГИЮ КРОВИ

Разнообразные и нередко разнонаправленные нарушения свертывания крови с ухудшением ее реологии характерны для разных видов шока. Патогенез и частые особенности их изложены в соответствующих главах. Наиболее характерным для септического, эндотоксического, ожогового, травматического и геморрагического видов шока является образование множественных микротромбов в мельчайших сосудах, обусловленное расстройствами системной гемодинамики, вазоспазмом и нарушениями микроциркуляции, сгущением крови, сладжингом, снижением эластичности мембран эритроцитов, а также многочисленными общими и местными факторами (аутокоиды), инициирующими локальные изменения коагуляционного гемостаза и включение профазы свертывания крови.

При профилактике образования множественных микротромбов при шоке и их разрушении могут иметь место различные фармакологические подходы: а) устранение расстройств системной гемодинамики и микроциркуляции с помощью вазоактивных и инотропных средств; б) меры по улучшению реологии крови с помощью рациональной инфузионной терапии и препаратов, восста-

навливающих эластичность мембран эритроцитов (трентал или пентоксифиллин); в) предупреждение агрегации тромбоцитов и образования начальных «белых» тромбов в мелких артериальных сосудах с последующим запуском коагуляционного каскада; г) торможение тромбообразования после включения системного коагуляционного каскада; д) активация фибринолиза с целью растворения свежееобразованных тромбов (фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа и др.) или, напротив, ингибирование фибринолиза при его генерализации у части больных с травматическим шоком и сепсисом (аминокапроновая кислота, амбен, контрикал и др.).

Большинство перечисленных подходов являются традиционными, хорошо отработаны в практике лечения шока, имеют свои гемореологические показания и конкретизированы в соответствующих главах. Поэтому в данном разделе целесообразно остановиться на рассмотрении общего подхода к профилактике тромбообразования при шоке с помощью фармакологических средств, воздействующих на профазу свертывания крови. Именно этот уровень предупреждения коагуляционных осложнений — возникновения, формирования и роста «белых артериальных тромбов» — привлекает наибольшее внимание исследователей.

В схематическом (сокращенном) виде начальный этап гемокоагуляции и механизм местного гемокоагуляционного гомеостаза показан на схеме 15.1. Он начинается с активации мембранной фосфолипазы A_2 в результате воздействия суммы повреждающих факторов (прямое повреждение мембран, гипоксия, перекисное окисление липидов, влияние эндогенных химических факторов и т. п.). В результате расщепления мембранных фосфолипидов освобождаются неэтерифицированные жирные кислоты с длинной цепью, из которых наибольшее значение имеет как исходный субстрат арахидоновая кислота. Ее трансформация (каскад арахидоновой кислоты) идет по липоксигеназному (синтез лейкотриенов) и циклооксигеназному (синтез простагландинов, тромбоксанов, простациклина) путям.

Образующимся лейкотриенам (B_4 , C_4 , E_4 , D_4 и др.) — веществам с чрезвычайно высокой биологической активностью, к числу которых относится и медленно реагирующая субстанция анафилаксии, придают важное значение в инициации местной сосудистой, воспалительной и иммунной реакций, включая аутоиммунные процессы. Лейкотриены вызывают нарушения микроциркуляции, повышение свертывания крови, освобождение аутолитических лизосомальных ферментов и выделение в кровь фактора, угнетающего сократимость миокарда, спазм бронхов (Сагач В. Ф., 1986; Рудаков И. А. и др., 1987).

Благодаря способности вызывать сокращение гладких мышц, лейкотриены существенно влияют на системную гемодинамику, коронарные сосуды и миокард, оказывая мощное коронароконстрикторное и отрицательное инотропное действие, что сопровож-

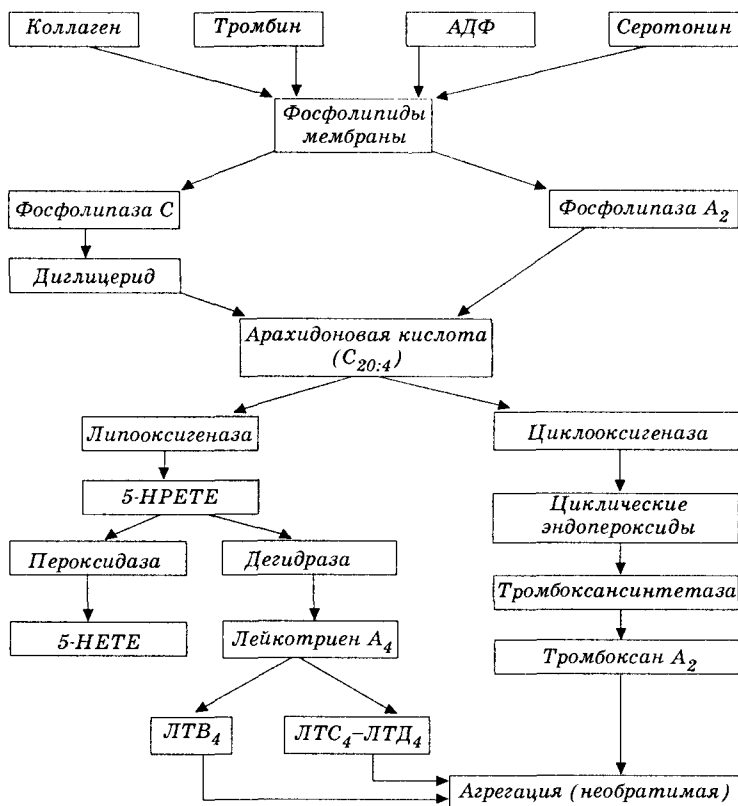


Рис. 15.1. Механизмы агрегации тромбоцитов

дается снижением сердечного выброса и играет важную роль в развитии гипотензии.

Снижение производительности сердца и гипотензивную реакцию на действие лейкотриенов связывают с ослаблением сердечной мышцы и ограничением венозного возврата к сердцу. Существенное значение в ограничении венозного возврата имеет способность лейкотриенов повышать проницаемость сосудистой стенки и вызывать экстравазацию плазмы. Лейкотриенам придают важное значение в патогенезе инфаркта миокарда.

При анафилактическом и септическом (эндотоксиновом) шоке их роль, видимо, еще более возрастает, о чем свидетельствует способность лейкотриенов накапливаться в значительных количествах в плазме при аллергических реакциях и вызывать изменения системного кровотока, характерные для анафилактического шока, а также защитные эффекты блокаторов лейкотриеновых рецепторов и ингибиторов липооксигеназы. Разработка селективных блокаторов лейкотриеновых рецепторов ведется достаточно интенсивно и является перспективным направлением

науки. В этой области достигнут уже определенный успех и экспериментально подтверждена эффективность таких блокаторов при ишемии миокарда, эндотоксическом и геморрагическом шоке. Однако до клинической реализации этого направления пройдет, видимо, еще несколько лет.

Если в венозных сосудах тромбы образуются при равном участии тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, то в артериях тромбоциты являются главным инициатором процесса. Они содержат АДФ, Ca^{2+} , серотонин, фосфолипиды, ферменты синтеза простагландинов и тромбоксанов, тромбоцитин (подобно мышечному актомиозину обеспечивает контрактильную способность этих клеток), тромбогенный фактор роста эпителия и мышечных клеток стенки сосудов и ряд других веществ. Гуморальная регуляция функций тромбоцитов осуществляется через специализированные рецепторы их мембран (альфа₂- и бета₂-адренорецепторы, рецепторы для гистамина и серотонина, ацетилхолина, тромбоксана, аденозина и ряд других). Особое свойство тромбоцитов — высокое сродство к коллагену и другим субэндотелиальным элементам стенки сосудов, к несмачиваемым и лишенным отрицательного заряда поверхностям. Это свойство обеспечивает тромбоцитам исключительную способность адгезии (прилипания) к участку сосуда с поврежденным эндотелием, для повреждения которого при шоке возникают широкие возможности. При этом тромбоциты распластываются и выпускают псевдоподии, которыми могут сцепляться друг с другом и со стенкой сосудов. Растет проницаемость мембран, и из тромбоцитов освобождаются АДФ, серотонин, тромбоксан и некоторые факторы свертывания, сорбированные на поверхности тромбоцита. Эти вещества взаимодействуют с соответствующими рецепторами на мембране и с участием ионов кальция вызывают агрегацию (вначале обратимую). Процесс становится самоподдерживающимся, чему способствуют гуморальные факторы регуляторного порядка; другие факторы, напротив, могут его остановить и даже обратить вспять, вызвав дезагрегацию (табл. 15.12).

При преобладании тромбообразующих влияний и условий фазы адгезии и обратимой агрегации сменяются третьей фазой — необратимой агрегации, которая осуществляется с участием тромбоцитина и приводит к констрикции сгустка; реакция упрочнения агреганта и констрикции идет также с участием Ca^{2+} , АТФ, Mg^{2+} и приводит к формированию белого тромба.

Циклооксигеназный путь превращений арахидоновой кислоты в тромбоцитах, клетках эндотелия сосудов и в других тканях обеспечивает местный (длительность полужизни метаболитов очень мала) коагуляционный гомеостаз, так как в ходе этого метаболизма образуются мощные про- и антиагрегантные вещества. Главным фактором, активирующим агрегацию тромбоцитов в циклооксигеназной цепи реакций, является тромбоксан A_2 , а его не менее сильным антагонистом — простаглицлин, продуцируемый

Т а б л и ц а 15.12
Активаторы и ингибиторы агрегации тромбоцитов

Инициаторы и активаторы агрегации тромбоцитов	Ингибиторы агрегации тромбоцитов
Коллаген	—
АДФ	Аденозин и его стабилизаторы
Норадреналин (через альфа ₂ рецепторы)	Альфа-адренолитические средства
Серотонин	Антисеротониновые средства
Гистамин	Антигистаминные средства
Тромбин	Гепарин
Ca ²⁺	Антагонисты Ca ²⁺
цГМФ — его индукторы (ацетилхолин?) и стабилизаторы	цАМФ — его индукторы (через бета-адренорецепторы) и стабилизаторы (ингибиторы фосфодиэстеразы)
Арахидоновая кислота	Декстраны, альбумин
Тромбоксан A ₂	Простациклин I ₂

клетками эндотелия и, в меньшей мере, простагландины серии Е и Г. Наконец, агрегация тромбоцитов находится под сильным влиянием дополнительных местных и системных гуморальных факторов.

Фармакологические вмешательства в начальную фазу тромбообразования при шоке и острых ишемических процессах в сердце и мозге предполагают следующую возможность: 1) ингибирование начальных реакций (общей и парциальных) каскада арахидоновой кислоты; 2) ингибирование частной реакции синтеза тромбоксанов; 3) блокаду рецепторов для лейкотриенов и тромбоксанов в тромбоцитах, гладкомышечных и других клетках; 4) использование веществ, модулирующих агрегацию тромбоцитов, т. е. ослабляющих иными путями реакцию последних на воздействие иницирующих факторов (коллагена, тромбоксана A₂, лейкотриенов и др.).

Реализация перечисленных путей коррекции нарушений реологических свойств крови предусматривает решение основной тактической задачи: защитить рецепторы агрегации и адгезии тромбоцитов от воздействия активаторов или подавить внутриклеточные механизмы синтеза этих рецепторов (Гаврилов О. К., 1981). Ингибирование начальных реакций каскада арахидоновой кислоты может быть достигнуто защитой тромбоцитарных рецепторов, реагирующих на полимерные активаторы, с помощью низкомолекулярных декстранов, молекулы которых конкурируют с фибрином, коллагеном, агрегированным иммуноглобулином (IgE) и компонентами системы комплемента.

Маскируя рецепторы на тромбоцитарной мембране и конкурируя с крупнодисперсными белками на поверхности эритроцитов, низкомолекулярные декстраны вытесняют их и разрушают мос-

тики между клетками. Это обусловлено тем, что декстраны, обволакивая сосудистый эндотелий и поверхность клеточных элементов крови, увеличивают их отрицательный заряд, повышая тем самым антиагрегационные свойства.

Низкомолекулярные декстраны снижают коллаген- и АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов, а также активирующее действие тромбина на тромбоциты, тормозят рост исходного белого тромбоцитарного тромба, улучшают кровоток, снижают послеоперационное увеличение содержания фибриногена в плазме, изменяют структуру и стабильность фибрина.

Внутривенные вливания декстранов при травмах и шоке не только уменьшают агрегацию и адгезию тромбоцитов, но и мобилизуют эндогенный гепарин, тем самым способствуя формированию рыхлого и слабо ретрагируемого сгустка крови, который легко лизируется фибринолитиками (Раби К., 1974). Антитромбиновую активность низкомолекулярных декстранов связывают со специфическим их воздействием на структуру и функцию VIII фактора свертывания крови. Фактор VIII (антигемофилический глобулин), крупная молекула со сложной структурой и функцией, принимает участие в агрегации тромбоцитов и в стабильности образовавшегося сгустка. Декстраны препятствуют действию фактора VIII, тем самым замедляя агрегацию тромбоцитов и снижая стабильность сгустка.

Низкомолекулярные декстраны не являются истинными антикоагулянтами и их корригирующий эффект при гемореологических нарушениях связан, главным образом, с гемодилюцией, восполнением объема циркулирующей плазмы и улучшением кровотока в системе микроциркуляции.

Способность декстранов улучшать кровоток при гемодинамических расстройствах (шок, кровопотеря) обусловлен комплексом факторов. Возникновение в крови высокой транзиторной концентрации полимера не только приводит к «прямой гемодилюции», но и создает условия для поступления жидкости в кровеносное русло из интерстициального пространства и последующего уравнивания осмотического влияния декстрана. Как следствие гемодилюции, снижается вязкость крови, повышается венозный приток к сердцу и увеличивается минутный объем сердца. Наряду с этими эффектами декстраны образуют комплексы с фибриногеном и оказывают антилипемическое действие.

Таким образом, антиагрегационное действие и гемодинамические эффекты низкомолекулярных декстранов способствуют снижению вязкости крови, что особенно важно при низких скоростях сдвига. Дезагрегация форменных элементов крови улучшает системный кровоток и микроциркуляцию, особенно в ее венозной части, где градиенты скоростей наиболее низки. Применение низкомолекулярных растворов декстранов при различных видах шока, в процессе оперативного лечения травм и их последствий, затем в послеоперационном периоде позволяет предупредить ги-

перкоагуляцию и уменьшить степень вероятности возникновения тромботического процесса и эмболий.

Однако следует заметить, что в ряде случаев инфузии растворов декстранов сопровождаются анафилактическими и аллергическими реакциями (опасны при наличии сенсibilизации и анафилактическом шоке). Это обусловлено тем, что декстраны, имеющие большую молекулярную массу и много боковых цепей, могут выступать в качестве антигена. Поэтому для установления индивидуальной чувствительности рекомендуется предварительно вводить внутривенно в качестве гаптена до 20 мл низкомолекулярного раствора декстрана (15 %-ный раствор, молекулярная масса 1000) и проводить инфузии плазмозаменителя до введения в наркоз.

Фармакологическая защита тромбоцитарных рецепторов, взаимодействующих с активаторами тромбоцитов, может быть достигнута также с помощью средств, конкурирующих с неполимерными активаторами тромбоцитов или их ингибирующими. К числу таких средств относят ингибиторы тромбина (гепарин и гирудин, ряд синтетических ингибиторов, антагонисты адреналина), блокаторы альфа-рецепторов (фентоламин, дигидроэрготамин), антагонисты АДФ (дипиридамола, аденозин и его структурные аналоги, фосфокреатин), антагонисты серотонина (метизергид). Лишь немногие из перечисленных средств реально используются для профилактики и терапии шока разного генеза.

Защита внутриклеточных механизмов синтеза белковых рецепторов, реагирующих с активаторами агрегации и адгезии тромбоцитов, и ингибирование процессов синтеза тромбоксанов возможны препаратами различных групп: 1) индукторами и стабилизаторами цАТФ, простаглицлина и простаглицландина PgE_2 ; 2) ингибиторами фосфолипазы и фосфодиестеразы.

Интенсивная разработка специальных антиагрегантных средств началась сравнительно недавно и пока не привела к надежным результатам. В настоящее время в клинической практике для предупреждения образования белых тромбоцитарных тромбов, кроме растворов декстранов, широко используют такие антиагреганты, как ацетилсалициловая кислота, индометацин, дипиридамола, сульфинпиразон (персантин), простаглицлин (эйкопростенон), гепарин.

Установлено, что фармакологические эффекты нестероидных противовоспалительных средств — ацетилсалициловой кислоты и индометацина, обусловлены их воздействием на метаболизм эйкозаноидов (тромбоксанов и простаглицлинов). Почти все препараты этой группы ингибируют ферментный комплекс, известный как простаглицлинсинтетаза, оказывая тем самым свои специфические и антиагрегантные эффекты.

Ацетилсалициловая кислота после приема внутрь очень быстро всасывается. Продукт ее гидролиза — салициловая кислота вызывает ингибирование циклооксигеназы тромбоцитов, в результате чего нарушается превращение арахидоновой кислоты в про-

стагландин G_2 и в, конечном счете, тромбоксан A_2 . Ацетилсалициловая кислота тормозит агрегацию, индуцированную коллагеном, АДФ, адреналином и серотонином. Хотя $T_{0,5}$ ее составляет 15 мин, антиагрегантный эффект продолжается несколько суток, что объясняется, по-видимому, необратимым ингибированием реакций синтеза простагландинов и подавлением агрегационной функции тромбоцитов в течение всего периода их жизни (6–10 дней). Наряду с ингибированием тромбоцитарной циклооксигеназы, ацетилсалициловая кислота в высоких дозах ингибирует циклооксигеназу сосудистой стенки и одновременно с подавлением синтеза тромбксана A_2 тормозит и синтез простагличина в эндотелиальных клетках. Поэтому назначать ацетилсалициловую кислоту как антиагрегат следует в малых дозах (3000–5000 мг/день), которые преимущественно ингибируют агрегацию тромбоцитов.

Учитывая, что ацетилсалициловая кислота блокирует циклооксигеназу тромбоцитов в течение нескольких суток, а циклооксигеназу эндотелия — не более суток, рационально назначать препарат не ежедневно, а через 3–4 дня. Подбор для больного оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты следует осуществлять индивидуально, так как существует различная чувствительность больных к антиагрегантному действию препарата. У реактивных больных ацетилсалициловая кислота в дозе 0,5 г тормозит агрегацию тромбоцитов на 40–50 %, у гиперреактивных — полностью или на 80–90 %, а для ареактивных больных характерно отсутствие антиагрегантного эффекта при приеме этой же дозы препарата.

Селективными ингибиторами тромбоксансинтетазы являются имидазол и его аналоги, которые не блокируют циклооксигеназу. Дипиридамол, используемый в клинической практике при лечении хронической ишемической болезни сердца как коронародилататор, подобно имидазолу селективно подавляет тромбоксансинтетазу, препятствуя синтезу тромбксана A_2 . Препарат и его аналоги, как полагают, ингибирует также тромбоцитарную фосфодиэстеразу, повышая тем самым концентрацию цАМФ в тромбоцитах. Наряду с этим дипиридамол ингибирует активность аденозиндезаминазы и захват тромбоцитами аденозина, блокирует поглощение серотонина тромбоцитами и их агрегацию, индуцированную адреналином и коллагеном. Имеются сообщения о слабой антиагрегантной активности препарата и его способности в малых дозах усиливать агрегацию тромбоцитов. Наиболее надежный антиагрегантный эффект может быть достигнут при сочетании дипиридамола с ацетилсалициловой кислотой.

Среди антиагрегантных средств наиболее мощными ингибиторами агрегации являются простагличин и его стабильные аналоги. Антиагрегантное действие простагличина обусловлено стимуляцией аденилатциклазы и как следствие — увеличением концентрации цАМФ в тромбоцитах, снижением содержания тромбксана, снижением содержания тромбксана A_2 и блокадой его

рецепторов. Простаглицин нестабилен и быстро гидролизруется до неактивных продуктов, поэтому его вводят в вену капельно из расчета от 2 до 20 нг/кг в мин в течение 30–60 мин до 6 раз в сутки (Виноградов В. М. и др., 1986).

Простаглицин, наряду с сильным антиагрегационным эффектом, обладает мощным сосудо- и бронхорасширяющим действием. Препарат расширяет сосуды мозга, сердца, почек, скелетных мышц и мезентериальные сосуды. Под влиянием простаглицина увеличивается коронарный кровоток, повышается энергообеспечение миокарда и уменьшается его потребность в кислороде. Несмотря на его нестабильность в организме, клинически благоприятное последствие может продолжаться в течение нескольких недель и даже месяцев. Механизм такого пролонгированного действия пока не ясен.

Простаглицин — малотоксичный препарат, однако при его применении возможны побочные эффекты: гиперемия лица, головные боли, снижение артериального давления, боль в животе, анорексия. Наряду с простаглицлином, перспективными ингибиторами агрегации тромбоцитов являются его синтетические стабильные аналоги (илопрост и др.).

Среди антитромбических средств одним из наиболее эффективных регуляторов агрегатного состояния крови является гепарин, особенно при его раннем применении. Гепарин обладает высоким отрицательным зарядом и способен взаимодействовать как с большими, так и с малыми ионами и молекулами (ферментами, гормонами, биогенными аминами, белками плазмы и др.), поэтому спектр его биологического действия довольно широк. Препарат оказывает антитромбиновое, антитромбопластиновое и антипротромбиновое действие, препятствует переходу фибриногена в фибрин, подавляет ретракцию сгустка, повышает фибринолиз.

Механизм антикоагуляционного действия гепарина довольно сложен. В настоящее время установлено, что антикоагулянтные эффекты гепарина связаны с потенцированием действия антитромбина III и усилении способности комплекса гепарин-антитромбин III быстро инактивировать большую часть серинпротеаз свертывающей системы крови (Ковешников В. Ф., 1981). В антитромбическом эффекте гепарина важное значение имеет его способность повышать и поддерживать высокий электроотрицательный потенциал интимы сосудов, препятствующий адгезии тромбоцитов и образованию тромбоцитарных микротромбов. Наиболее активно гепарин подавляет тромбообразование в венах, предупреждая при этом как локальное образование тромбов, так и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

Нарушения реологических свойств крови при травмах и шоке обусловлены не только изменениями функциональной активности тромбоцитов, но и повышением вязкости крови. Структурная вязкость крови как сложной динамической дисперсной системы в значительной мере определяется вязкостью плазмы и способно-

стью эритроцитов к деформации. Вязкость плазмы зависит в основном от концентрации белков в крови. Белки с небольшой молекулярной массой, типа альбумина, мало влияют на вязкость плазмы, в то время как белки с крупной молекулой (фибриноген, альфа- и гамма-глобулины, другие макромолекулы) значительно ее повышают.

При низких скоростях сдвига адсорбция на поверхности эритроцитов фибриногена и глобулинов приводит к образованию мостиков между соседними клетками и формированию агрегантов из эритроцитов. Скорость формирования агрегантов представляет собой сложный биофизический процесс и зависит не только от величины сдвига, но и от электрокинетических свойств эритроцитов, концентрации, массы и сорбционной способности макромолекул-агрегантов, от формы и пластичности эритроцитов.

Поддержание формы и механических свойств мембраны эритроцита требует значительных затрат энергии. Полагают, что энергия, продуцируемая в эритроцитах в процессе гликолиза, расходуется на фосфорилирование спектрина, в результате чего изменяется вторичная структура белка и взаимодействие с соседними компонентами внутренней мембраны. Взаимодействие между структурными белками мембраны, спектрином и актином, играют важную роль в формировании механических свойств эритроцитарной мембраны, в сохранении постоянной площади поверхности эритроцита и его толщины при любой деформации.

При нарушениях системной гемодинамики и органного кровотока повышение жесткости эритроцитарных мембран и формирование эритроцитарных агрегантов приводит к снижению скорости прохождения эритроцитов через капилляры, тем самым нарушая газотранспортную функцию крови. Поэтому коррекция нарушений реологических свойств крови при шоке должна предусматривать, наряду с предупреждением агрегации эритроцитов, нормализацию вязкости плазмы и крови, агрегации и деформации эритроцитов.

Кроме низкомолекулярных декстранов, одним из эффективных средств, повышающих суспензионную стабильность крови, являются растворы альбумина. В позднем периоде шока генерализованная агрегация эритроцитов возникает на фоне снижения в плазме крови концентрации альбумина и повышения концентраций фибриногена и глобулинов, особенно альфа₂-фракции, липопротеинов и липидов. В этих условиях реологические эффекты альбумина обусловлены двумя основными факторами: гемодилюцией и нормализацией соотношений между микро- и макроглобулярными белками плазмы. Одновременно альбумин связывает свободные кислоты, лабильная которых при травмах и шоке стимулирует агрегацию клеточных структур крови и внутрисосудистую коагуляцию и может служить причиной жировой эмболии.

Противошоковые мероприятия, направленные на восполнение объема циркулирующей крови, устранение тканевой гипоксии

и метаболического ацидоза, способствуют нормализации эластичности эритроцитарных мембран, поскольку гипоксия и ацидоз значительно снижают деформируемость эритроцитов. Повышение жесткости эритроцитарных мембран при шоке, вероятно, связана с торможением синтеза АТФ в эритроцитах. В свою очередь снижение концентрации АТФ способствует повышению концентрации Ca^{2+} в эритроцитах, который, связываясь с мембранными белками, увеличивает жесткость мембраны.

Одним из фармакологических препаратов, повышающих содержание АТФ в эритроцитах и эластичность эритроцитарных мембран, является трентал (пентоксифиллин), который используется в клинической практике для лечения ишемических расстройств.

Наряду со снижением жесткости эритроцитарных мембран трентал вызывает вазодилатацию, способствует улучшению оксигенации тканей, ингибирует в тканях активность фосфодиэстеразы, повышает концентрацию цАМФ и тормозит агрегацию тромбоцитов.

Среди других фармакологических средств, сохраняющих эластичность мембраны эритроцитов, следует отметить антагонисты Ca^{2+} , ограничивающие поступление ионов в эритроциты (флунаризин, нифедепин и др.).

15.5. НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ КЛЕТОК ОТ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ШОКЕ И ИШЕМИИ

Патогенетические факторы, вызывающие повреждение клеток при шоке и ишемии, многочисленны. Клетки различных органов и тканей неодинаково чувствительны к этим факторам, а в одной и той же ткани (органе) повреждения чаще всего носят очаговый характер, отражая пространственное распределение местных нарушений микроциркуляции и воздействия цитоагрессивных веществ, расстройств обмена и синтеза АТФ, отведения «шлаков» и сдвига рН, других трудно поддающихся учету изменений. В результате комплекса структурных и функциональных нарушений (в начале — обратимых) формируется состояние, которое получило название «шоковой клетки» (The cell in shock? 1974; Шутей Ю. И др., 1981).

Среди многих взаимосвязанных факторов патогенеза «шоковой клетки» представляется методически полезным выделить в известной мере искусственно те, которые поддаются позитивному фармакологическому воздействию и позволяют сформулировать ряд дополнительных подходов к фармакотерапии шока. Эти подходы довольно обстоятельно изучены экспериментально, но лишь отчасти реализованы в клинической практике. Необходимость дополнительных подходов объясняется тем, что решающее значение в профилактике перехода клетки в «шоковое состояние» принадлежит мерам и средствам, корригирующим наруше-

ния системного и регионарного кровотока, дыхания и кислород-транспортной функции крови, гемокоагуляции, кислотно-основного состояния и другим терапевтическим вмешательствам системного уровня. С учетом этого положения можно выделить следующие известные и перспективные направления в основном клеточного уровня фармакологической профилактики и терапии нарушений при шоке:

1. Разработка и изучение веществ, защищающих биологические мембраны от повреждения:

- а) антиоксиданты (естественные и синтетические);
- б) ингибиторы протеолитических ферментов;
- в) глюкокортикоиды и препараты других фармакологических групп.

2. Разработка и изучение веществ, повышающих энергетический потенциал клеток:

- а) антигипоксанты (противогипоксические препараты);
- б) субстраты окисления и макроэргические соединения.

15.5.1. ВЕЩЕСТВА, ЗАЩИЩАЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ ОТ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Различные по структуре и функциональному значению мембраны клеток (плазматические, эндоплазматические, митохондриальные, микросомальные, лизосомальные вместе со встроенными или прочно сорбированными на них белками) составляют свыше 80 % сухой массы клетки. Именно они создают структурную основу для упорядоченного расположения и оптимума работы ферментов транспорта электронов в дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования, адаптивного и репарационного синтеза протеинов разного назначения и нуклеотидов, ферментов (различных АТФ-аз), осуществляющих энергозависимый транспорт электролитов (ионов Na, Ca, K, Cl, водных и гидроксильных, фосфатных и других ионов) и ряда метаболитов. С клеточными мембранами тесно связана и специфическая функциональная активность разных видов клеток.

Естественно, что нарушения целостности и функциональной способности мембран при шоке и гипоксии разной природы приводят к тяжелым нарушениям деятельности и жизнеспособности клеток, в частности: а) дальнейшему ухудшению энергетического статуса клетки вследствие разобщения дыхания и фосфорилирования и сокращения продукции АТФ на единицу потребленного O_2 ; б) развитию электролитного дисбаланса вследствие нарушения функции мембранных АТФ-аз (различных ионных насосов) и перемещению ионов через теряющую полупроницаемость мембрану в соответствии с ионным градиентом (перегрузка цитоплазмы ионами Na, Ca, обеднение ионами K, Mg и другие более тонкие сдвиги в микроэлементном составе); в) расстройствам функционирования биосинтетического аппарата и снижению репа-

рациональных возможностей клетки в постшоковом периоде; г) повышению проницаемости лизосомальных мембран с выходом в цитоплазму, заключенных в органеллах протеолитических и других гидролитических ферментов, как известно, связывают процессы аутолиза в обратимо поврежденных клетках и переход повреждений в необратимые. Этот, далеко не полный, перечень нарушений достаточно ярко иллюстрирует важность проблемы фармакологической защиты биологических мембран при шоке. Однако целенаправленная разработка проблемы начата сравнительно недавно и практические успехи пока можно оценить как весьма скромные.

Факторы патогенеза мембранных повреждений при ишемии и шоке, на формирование и действие которых потенциально могут быть нацелены фармакологические средства, различны. Соответственно препараты, обладающие защитным эффектом, могут быть условно разделены на несколько групп.

Антиоксиданты. Перекисному окислению липидов (ПОЛ) различных мембран в последнее время придают большое значение в механизме необратимого повреждения клеток в пограничных с некрозом зонах редуцированного кровоснабжения и при реперфузии тканей. ПОЛ осуществляется неферментативным путем, в основном комплексами железа с участием кислорода и химически агрессивных свободных радикалов, которые могут образовываться в ходе нарушенного обмена. В интактных тканях существует достаточно мощная антиоксидантная система, включающая ряд ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза) и редокссистем с высокой восстанавливающей активностью, перехватывающих свободные радикалы (глутатион, токоферол и др.). Кофактором в довольно сложной системе эндогенной антиоксидантной защиты выступает селен. Между комплексом факторов ПОЛ и антиоксидантной системой организма существует динамический баланс.

В качестве экзогенных фармакологических антиоксидантов могут выступать синтетические вещества (дибунол, производные 3-оксипиридина, селинит натрия и др.) и естественные антиоксиданты (токоферол, растительные катехины группы витамина Р, восстановленный глутатион и др.). Вещества второй группы отличаются меньшей токсичностью, способностью включаться в эндогенную систему антиоксидантных реакций и, по-видимому, даже при относительно длительном применении не снижают активности антиоксидантных ферментов. Синтетические антиоксиданты не только более токсичны, но и постепенно угнетают активность тканевых антиоксидантных ферментов, ограничивая возможность физиологической защиты. Поэтому их можно применять лишь коротким курсом на высоте активации ПОЛ.

Имеется много публикаций, экспериментально подтверждающих целесообразность подавления ПОЛ при моделировании ост-

рой ишемии миокарда с последующей реперфузией, при септическом, эндотоксиновом, геморрагическом и травматическом шоке (Меерсон Ф. З., 1984; Якубенко Е. Д. и др., 1985; Tozok B. et al., 1986). Поскольку применение естественных антиоксидантов (кроме восстановленного глутатиона) в острых ситуациях технически невозможно из-за их нерастворимости в воде, в экспериментах разных авторов обычно использовались синтетические препараты, обладающие к тому же более высоким антиоксидантным потенциалом. Результаты этих довольно многочисленных опытов можно оценить позитивно: наблюдали уменьшение размеров очага некроза при ишемии миокарда за счет сохранения пограничных зон, уменьшение частоты тяжелых нарушений ритма, а при шоке — удлинение продолжительности жизни подопытных животных и повышение выживаемости в фиксированные сроки. Таким образом, это направление фармакологической защиты биологических мембран от повреждения при шоке и инфаркте миокарда (как причины возможного кардиогенного шока) следует признать перспективным. Несмотря на хорошее теоретическое обоснование необходимости использования антиоксидантов в качестве ловушек гидроксильных радикалов, опыт их клинического применения слишком мал и результаты во многом носят противоречивый характер.

Ингибиторы протеолитических ферментов. Смысл применения препаратов этой группы (трасилол, контрикал, галидор и др.) состоит в ингибировании вторичного повреждающего аутолитического действия лизосомальных протеолитических ферментов, которые освобождаются из-за повышения проницаемости мембран лизосом клетками крови и тканевыми элементами вследствие гипоксии, ацидоза, при нарушении их целостности и под влиянием ряда локально образующихся биологически активных веществ (аутокоидов). Выделившиеся протеолитические ферменты в свою очередь начинают разрушать белковые комплексы мембран и также способствуют переводу «шоковых клеток» в состояние необратимого повреждения.

Положительное влияние ингибиторов протеолитических ферментов на течение шока разного генеза, инфаркта миокарда показано многими авторами в различных экспериментах (Бурлакова Е. Б. и др., 1981; Massion W. H., Erdos E., 1966). Это дало основание для практического применения ингибиторов протеолиза при шоке и инфаркте миокарда с удовлетворительными результатами (Sotgiu G., Artusio P., 1965). Не решая, разумеется, проблему в целом, эти средства оказываются полезными дополнительными факторами терапии шока.

Глюкокортикоиды и препараты других фармакологических групп. Глюкокортикоиды оказывают многостороннее действие на организм, и их эффективность при септическом и анафилактическом шоке не вызывает сегодня сомнений (Вейль М. Г., Шубин Г., 1971). Что же касается ударного применения макродоз глюко-

кортикоидов (метилпреднизолон, дексаметазон и др.) при инфаркте миокарда и ишемии мозга, то первые излишне оптимистические оценки клиницистов сменились сдержанным отношением и даже отрицанием полезности препаратов. Из разностороннего действия глюкокортикоидов на организм в данном разделе целесообразно вычленить защитное влияние их на биологические мембраны. Этот эффект в значительной мере (или однозначно) обусловлен способностью глюкокортикоидов через генетический аппарат клеток активировать синтез специфических белков — липокортинов, ингибирующих действие лизосомальных фосфолипаз (Flower R. J., 1986). Другие предполагаемые механизмы мембраностабилизирующего действия глюкокортикоидов пока не имеют достаточно серьезного обоснования.

Фосфолипазы (А и В) лизосом атакуют основные составляющие биологических мембран (плазматических и мембран оргanelл) — фосфолипиды, вызывая их разрушение, структурную и функциональную дезинтеграцию различных мембран. Ингибирование фосфолипазы А к тому же тормозит освобождение арахидоновой кислоты из мембран и вовлечение ее в метаболический каскад с образованием лейкотриенов, простагландинов и их вторичных продуктов (тромбоксанов, простаглицлина). Таким образом, одновременно угнетается функция этих химических посредников в аллергических, воспалительных и тромбоцитарных процессах.

Следует, однако, подчеркнуть, что в условиях энергетического дефицита весьма энергоемкий синтез липокортинов может быть затруднен и механизм опосредованного ингибирования фосфолипаз может оказаться ненадежным. Это заставило исследователей осуществить поиск простых синтетических веществ, способных селективно ингибировать гидролитические эффекты фосфолипаз. Первые успехи в этом направлении позволяют оптимистически оценить перспективы такого подхода к защите «шоковых клеток» от аутолитического повреждения мембранных структур.

Еще одним повреждающим мембраны фактором при шоке и инфаркте миокарда являются неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) с длинной ($C_{12}-C_{20}$) углеродной цепью, которые оказывают на биологические мембраны детергентный эффект. При стрессе, сопровождающем эту патологию, имеются достаточно благоприятные условия — выброс катехоламинов и АКТГ. Эти гормоны стресса осуществляют (катехоламины — через бета-АР) активацию аденилатциклазы в адипоцитах с переводом в активную форму липаз, расщеплением запасов жира и выходом в кровь значительных количеств НЭЖК. Последние не только оказывают повреждающее воздействие на мембраны, но и конкурентно тормозят утилизацию глюкозы клетками. Наиболее отчетливое ингибирующее влияние на выход НЭЖК оказывают стресспротективные средства и бета-адренолитики (анаприлин или пропранолол и др.). Применение бета-адренолитиков ограничено началь-

ным этапом инфаркта миокарда, если для них нет противопоказаний. В этом случае вклад их может быть существенным, однако более общее значение имеют стресспротективные средства.

Другой путь снижения избытка НЭЖК — повышение их утилизации клетками в общем конечном пути окисления в митохондриях. Одним из этапов, лимитирующих утилизацию НЭЖК, является транспорт их через внутреннюю мембрану митохондрий. Процесс осуществляется с помощью трансферазы и низкомолекулярного челночного переносчика — карнитина. Синтез карнитина достаточно прост и его применение в эксперименте и клинике при ишемии миокарда и при шоке позволяет снизить в крови уровень НЭЖК за счет более интенсивной утилизации их в тканях и способствует уменьшению размеров очага некроза в сердце, более благоприятному течению шока (Liedtke A. J., Miller W.P., 1984).

Мембраностабилизирующим действием обладает и группа лекарственных веществ с противогипоксическими свойствами, которые повышают тем или иным путем энергетический потенциал клеток. Поскольку для поддержания полупроницаемости биологических мембран и работы различных транспортных АТФ-аз (ионных насосов) необходим постоянный приток энергии АТФ, сохранение функциональной структуры мембран, заряда их поверхности, способности мембранных рецепторов реагировать на медиаторы и гормоны, а митохондрий — осуществлять окислительное фосфорилирование, прямо связаны с энергетическим потенциалом клетки. Следовательно, специфический антигипоксический эффект препаратов этой группы, как и экзогенных высокоэнергетических соединений, уже по своей сути способствует стабилизации мембран в условиях гипоксии, сопровождающей любые виды шока. Кроме того, некоторым противогипоксическим препаратам (гутимин, амтизол, этамерзол и др.) присуща и антигипоксанта́ная активность, заметно превосходящая токоферол — своего рода эталон антиоксидантов. В отличие от противогипоксических средств (антигипоксантов), для которых антиоксидантные свойства необязательны и являются полезным дополнением к их основной активности, типичные антиоксиданты (дибунол, оксиметацин, токоферол и др.) полностью лишены антигипоксического эффекта.

15.5.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОК

В упрощенном виде энергетическое состояние клеток (ткани) может быть охарактеризовано как отношение действующих масс АТФ-системы — $\text{АТФ/АДФ} \cdot \Phi_n$. По существу оно отражает текущий баланс между расходом энергии на поддержание жизнеспособности и функций клетки и продукцией АТФ в ходе субстрат-

ного (гликолитического) и окислительного фосфорилирования. Последнее играет, разумеется, решающую роль и полностью зависит от сохранения нормальной функциональной структуры митохондрий (ионная проницаемость внешней и внутренней мембран, их заряд, упорядоченность расположения и работы ферментов дыхательной цепи и фосфорилирования АДФ и др.), поступления кислорода в количестве, превышающем порог использования митохондриями, от снабжения субстратами окисления и ряда других причин, весьма подробно рассматриваемых биохимиками (Ленинджер А., 1985). Нарушения механизма продукции энергии в «шоковой клетке» неоднозначны, как и причины, их вызывающие. Несомненно, ведущую роль играет сложная по природе гипоксия в результате расстройств внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислородтранспортной функции крови, нарушений системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции, эндотоксемии. Поэтому борьба с гипоксией на разных уровнях восстановления кислородного каскада с помощью инфузионной терапии, различных сердечно-сосудистых и антитромботических средств остается главным путем ее профилактики и лечения. Вторая по важности причина нарушений биоэнергетики, в значительной мере вторичная к гипоксии — повреждение мембранных структур, в частности митохондрий, была рассмотрена выше.

Нарушение энергетического гомеостаза клетки и повреждение ее мембранных структур ставит перед фармакологами задачу разработки средств, защищающих клетку при шоке и нормализующих ее энергетический обмен. «Реанимация на клеточном уровне» при травмах и шоке — один из путей решения проблемы предупреждения необратимых состояний. С развитием этого направления связаны реализация новых идей и надежды на удовлетворительное решение проблемы фармакологической защиты организма при травмах и шоке. Разработка антигипоксантов, лекарственных средств, способных уменьшать или ликвидировать последствия кислородного голодания, может стать одним из таких перспективных подходов и сыграть ключевую роль в метаболической «реанимации клетки» при шоке.

В настоящем разделе целесообразно кратко рассмотреть фармакологические подходы к профилактике и лечению кислородной недостаточности на клеточном уровне. Улучшение энергетического статуса клетки может быть достигнуто либо за счет снижения затрат АТФ на выполнение специфической работы (например, большие дозы барбитуратов при ишемии мозга, бета-адренолитиков или антагонистов кальция при ишемии миокарда), либо путем оптимизации использования дефицитного кислорода митохондриями и клеткой в целом и повышения продукции АТФ в ходе гликолиза, и наконец, за счет восполнения внутриклеточного фонда АТФ вводимыми извне высокоэнергетическими соединениями. Лекарственные средства, повышающие тем или иным

путем энергетический потенциал клетки, можно разделить применительно к профилактике и терапии шока на четыре группы:

1) антигипоксанта гутиминовой группы (их объединяет общность защитных свойств, установленных или постулированных механизмов действия);

2) экзогенные высокоэнергетические соединения;

3) субстраты окисления, ферменты и коферменты дыхательной цепи;

4) препараты других фармакологических групп.

Антигипоксанта гутиминовой группы. Механизм противогипоксического действия препаратов этой группы поливалентен и на молекулярном уровне фактически не выяснен. В большом же числе экспериментальных и меньшем — клинических исследований доказательства довольно высокой эффективности препаратов носят феноменологический характер. В этой группе лучше других изучено защитное действие гутимина и амтизола при шоке, ишемии миокарда и мозга, почек, печени, при внутриутробной гипоксии плода. Гутимин и его аналоги снижают кислородный запрос тканей, причем это снижение легко обратимо и достигается в результате экономного использования кислорода, а не снижения функциональной активности органов.

При шоке, как известно, накопление продуктов гликолиза (в основном лактата) в сочетании с дефицитом субстратов окисления и повышением восстановленности пиридиннуклеотидов лимитируют интенсивность гликолиза, ингибируя активность лактатдегидрогеназы. В этих условиях можно достичь перевода гликолиза на алактатный путь либо мобилизацией глюконеогенеза, либо переключением цикла Кребса на окисление пирувата вместо жирных кислот. Применение гутимина и его аналогов позволяет реализовать, в основном, первый фармакологический подход. Препараты этой группы повышают транспорт глюкозы в клетки в условиях гипоксии, активируют гликолиз в мозге, сердце, печени и тонкой кишке. В то же время они уменьшают накопление лактата в органах и глубину метаболического ацидоза. В условиях достаточного снабжения печени и почек кислородом препараты гутиминовой группы стимулируют глюконеогенез, ингибируют липолиз, индуцированный катехоламинами и АКТГ.

Гутимин и его аналоги стабилизируют биологические мембраны, поддерживая их электрический потенциал и осмотическую резистентность, уменьшают выход из клеток ряда ферментов (ЛДГ, КФК, трансфераз, фосфатаз, катепсина). Одним из наиболее существенных проявлений защитного действия антигипоксантов группы гутимина на мембранные структуры является сохранение структурной целостности и функциональной активности митохондрий при кислородном голодании. Гутимин препятствует нарушению кальцийтранспортной функции мембран митохондрий, способствуя тем самым поддержанию сопряжения и фосфорилирования.

Экзогенные высокоэнергетические соединения. С целью регуляции обменных процессов в клетке при шоке и ишемии предпринимались многочисленные попытки использовать парентеральное введение АТФ. Расчет на весомый энергетический вклад экзогенного АТФ в энергетику клетки малореален, так как при введении препарата в сосудистое русло он быстро гидролизуется. Включение АТФ в липосомы (Laham A. et al., 1987) позволило пролонгировать действие препарата и повысить его антигипоксическую активность.

Большое число исследований посвящено использованию комплекса АТФ- $MgCl_2$ при различных формах острого «энергетического кризиса» клетки: при геморрагическом шоке и тяжелых ожогах, сепсисе и перитоните, эндотоксиновом шоке и ишемических повреждениях печени (Chaudry I. H., 1983). Убедительно доказано, что при шоке и ишемии различных органов (сердце, печень, почки) АТФ- $MgCl_2$ нормализует энергетический гомеостаз и функции клетки, корригируя нарушения ее метаболизма, стимулируя процессы синтеза эндогенного АТФ, однако сведения о ее клиническом применении отсутствуют. Механизм действия АТФ- $MgCl_2$ на уровне клетки не вполне ясен. Известно, что в цитоплазме, для которой характерно высокое содержание ионов Mg^{2+} , АТФ и АДФ присутствуют главным образом в виде комплексов с магнием — $MgATP^{2-}$ и $MgADP^-$ (Ленинджер А., 1985). Во многих ферментативных реакциях, в которых АТФ участвует в качестве донора фосфатной группы, активной формой АТФ является именно его комплекс с магнием — $MgATP^{2-}$. Поэтому можно предположить, что экзогенный комплекс АТФ- $MgCl_2$ способен достигать клетки.

Другой представитель высокоэнергетических фосфатов — фосфокреатин (неотон) — с успехом используется в лечебных целях при ишемии миокарда («Creatin phosphate...», 1987). Защитное действие фосфокреатина при ишемии миокарда обусловлено аккумуляцией его миокардом, сохранением адениннуклеотидного пула и стабилизацией клеточных мембран. Полагают, что менее выраженное повреждение сарколеммы кардиомиоцитов и менее выраженный гидролиз адениннуклеотидов в ишемизированном миокарде после введения фосфокреатина связан, по-видимому, с ингибированием активности 5-нуклеотидазы и фосфатазы. Аналогичные эффекты при ишемии миокарда вызывает и фосфокреатин.

Субстраты окисления, ферменты и коферменты дыхательной цепи. Массивный выброс катехоламинов при шоке сопровождается снижением толерантности организма к глюкозе, которая обусловлена не только гликогенолизом, но также, особенно в начальной фазе шока, снижением содержания инсулина вследствие стимуляции альфа-рецепторов В-клеток поджелудочной железы. Поэтому фармакологическая регуляция метаболизма в клетке при шоке и ишемии должна предусматривать улучшение доставки глюкозы в клетку и включение ее в энергетический обмен. Как

пример такого терапевтического подхода можно привести направленное воздействие на метаболизм миокарда «реполяризующего раствора» (глюкоза+инсулин+калий), переключающего метаболизм миокарда с окисления жирных кислот на энергетически более выгодную глюкозу. Такая комбинация с успехом используется для лечения шока при инфаркте миокарда и при сердечно-сосудистой недостаточности другой этиологии. Применение «реполяризующего раствора» при инфаркте миокарда стимулирует поглощение сердцем глюкозы, тормозит окисление НЭЖК, способствует приникновению калия в миокардиоциты, стимулирует окислительное фосфорилирование и синтез АТФ (Лабори Г., 1970). Сходное действие в присутствии инсулина, но не глюкозы, оказывает и гутимин.

В анаэробных условиях, помимо гликолиза, синтез АТФ возможен при обращении реакций в дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот с образованием сукцината как конечного продукта. При этом в ходе восстановления фумарата в сукцинат, помимо АТФ, образуется окисленный НАД⁺, однако ацидоз, накопление сукцината и дефицит гексоз лимитируют эту реакцию. Попытки использовать в клинике фосфорилированные гексозы типа эфира Кори (глюкозо-1-фосфат, фруктозо-1,6-дифосфат) оказались практически мало успешными.

Одной из причин субстратного голодания при шоке является возникновение своеобразного блока на пути вхождения пирувата в цикл трикарбоновых кислот. Поэтому одним из путей повышения энергетического потенциала клетки может служить использование субстратов цикла трикарбоновых кислот и, в первую очередь, сукцината и фумарата. Применение сукцината при различных формах кислородного голодания теоретически хорошо обосновано М. Н. Кондрашовой и соавт. (1973). При кислородном голодании клетка в основном использует янтарную кислоту, так как ее окисление не связано с НАД⁺. В этом заключается несомненное преимущество сукцината перед НАД-зависимыми субстратами (например, альфа-кетоглутаратом). Реакция окисления в клетке сукцината в фумарат представляет собой как бы «боковой вход» в дыхательную цепь и не зависит от конкуренции с другими субстратами за НАД⁺. Образование сукцината возможно и в цикле Робертсона, промежуточными метаболитами которого являются ГАМК, ГОМК и янтарный полуальдегид. Со стимуляцией образования сукцината связывают и противогипоксическое действие натрия оксibuтирата. Включение в рецептуры противошоковых плазмозамещающих растворов сукцината и фумарата позволяет значительно повысить их гемодинамические эффекты и лечебное действие при геморрагическом и ожоговом шоке (Левин Г. С., 1980; Кочетыгов Н. И., 1984).

Нарушение при шоке транспорта электронов по дыхательной цепи настоятельно диктует необходимость применения средств, избирательно воздействующих на окислительно-восстановитель-

ные процессы в клетке (Shapiro Н. М., 1972). Можно полагать, что применение антигипоксантов с электронакцепторными свойствами типа естественного переносчика электронов цитохрома С или синтетических переносчиков, позволит в какой-то мере компенсировать недостаток конечного акцептора электронов — кислорода и частично восстановить окислительное фосфорилирование. При этом преследуются определенные цели: «снятие» электронов с промежуточных звеньев дыхательной цепи и окисление пиридиннуклеотидов в цитозоле; предупреждение накопления высоких концентраций лактата и ингибирование гликолиза, создание условий для дополнительного, помимо гликолиза, реакций субстратного фосфорилирования, поставляющих АТФ.

Препараты, способные формировать искусственные редокс-системы, должны удовлетворять следующим требованиям: 1) иметь оптимальный редокс-потенциал; 2) обладать конформационной доступностью для взаимодействия с дыхательными ферментами; 3) иметь способность осуществлять как одно-, так и двухэлектронный перенос. Такие свойства имеются у некоторых орто-бензохинонов и 1,4-нафтохинонов.

Так, представитель орто-бензохинонов анило-метил-орто-бензохинон способен взаимодействовать как с митохондриальным фондом пиридиннуклеотидов, так и с экзогенными НАД⁺ и НАД.Н (Титовец Э. П., Лунец Е. Ф., 1973). У этого препарата установлено наличие способности переносить электроны с коэнзима Q или метадиионредуктазы не только на цитохром С, но и непосредственно на кислород. Способность бензохинонов осуществлять внемитохондриальное окисление НАД.Н, образующегося в ходе гликолиза, предупреждает накопление высоких концентраций лактата и торможение им гликолиза. Положительными характеристиками искусственных переносчиков электронов служат их возможности тормозить продукцию лактата, которые более выражены, чем у препаратов гутиминовой группы, и повышать рН клетки. Наряду с этим, производные ортобензохинонов способны осуществлять функциональные связи между комплексами дыхательной цепи, включая пункты сопряжения, выполняя при этом «челночные функции», аналогично убихинону.

Убихинон или кофермент Q представляет собой жирорастворимый хинон, структурно связанный с внутренней мембраной митохондрий, выполняющий в клетке коллекторную функцию, собирая восстановленные эквиваленты не только от НАД.Н-дегидрогеназы, но и от ряда других флавинзависимых дегидрогеназ. Применение эндогенного убихинона в эксперименте при острой ишемии миокарда (Wang Yong-Li et al., 1986) уменьшало размеры инфарктной зоны миокарда, снижало содержание лактата в крови и активности сывороточных креатинкиназы и лактатдегидрогеназы. Убихинон «смягчал» истощение в ишемической зоне миокарда запасов КФК и ЛДГ и содержание фосфокреатина в миокарде. Положительный эффект убихинона отмечен и при ишемии печени (Sumimoto K. et al., 1987).

Препараты других фармакологических групп. К этой группе препаратов следует отнести натрия оусибутират и пирацетам.

Натрия оксибутират (гамма-оксимасляная кислота, ГОМК) обладает выраженной противогипоксической активностью и повышает устойчивость организма, в том числе тканей мозга, сердца и сетчатки глаза к кислородному голоданию, и оказывает противошоковый эффект при тяжелых травмах и кровопотере. Спектр ее влияния на метаболизм клетки весьма обширен (Хватова Е. М., Мартынов Н. В., 1977).

Регуляторное влияние ГОМК на клеточный метаболизм осуществляется путем активирования контролируемого дыхания митохондрий и повышения скорости фосфорилирования. При этом препарат способен активировать цитохромоксидазу, защищать немитохондриальный фонд АТФ от гидролиза АТФ-азой, тормозить накопление в тканях лактата. Механизм противогипоксического эффекта ГОМК не ограничивается стимуляцией окислительного обмена. ГОМК и продукт ее восстановления — янтарный полуальдегид — предотвращают развитие характерных для гипоксии нарушений азотистого обмена, предупреждая накопление в тканях мозга и сердца аммиака, аланина и повышая концентрацию глутамата (Островская Р. У. и др., 1986).

Пирацетам (ноотропил) представляет собой циклическую форму ГАМК, однако его фармакологические свойства не связаны с воздействием на ГАМК-рецепторы. Препарат стимулирует окислительно-восстановительные процессы в мозге и повышает его резистентность к гипоксии. Основные фармакологические свойства пирацетама приведены в разделе 15.1.3. Опыт применения препарата в эксперименте и клинике при ишемии головного мозга свидетельствует (Дарбинян Т. М. и др., 1980), что наилучший эффект наблюдается при раннем его применении в сочетании с ингибиторами протеаз (трасилолом или годоксом).

15.6. ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ШОКЕ

Фармакокинетика лекарственных веществ конкретна и обусловлена их физико-химическими свойствами, разным отношением к биологическим барьерам, разной способностью связываться с белками плазмы, метаболизироваться ферментными системами печени и других тканей, разной скоростью выведения почками и печенью. Именно вследствие конкретности судьбы каждого лекарственного вещества в организме представляется возможным рассмотреть лишь некоторые общие закономерности изменения фармакокинетики лекарств, которые необходимо принимать во внимание в процессе фармакотерапии шока. Эти изменения различаются по степени и характеру в зависимости от состояния системного и регионарного кровотока, величины дефицита ОЦК

и состава инфузионной терапии, степени нарушений функции печени и почек и ряда других причин. Знание этих закономерностей весьма важно при определении дозировок, способа и ритма введения лекарств, для понимания взаимодействия их в организме и минимизации возможных побочных эффектов. Между тем, исследование особенностей фармакокинетики лекарств при шоке посвящены лишь отдельные работы, причем экспериментальные данные имеют относительную ценность и отражают лишь общие закономерности, поскольку судьба конкретных лекарственных веществ у животных и человека может различаться весьма существенно. Именно общие закономерности изменений фармакокинетики лекарств при шоке (в большей мере при инфаркте миокарда и расстройствах кровообращения) отражены в монографических изданиях (Холодов Л. Е., Яковлев В. П., 1985; Паумгартнер Г., 1987).

Всасывание лекарств. Внутривенный путь введения лекарственных веществ (ЛВ) является определяющим в интенсивной терапии шока, предшоковых состояний и в ближайшем постшоковом периоде. Этот путь позволяет достигнуть не только экстренности фармакотерапевтического воздействия, но и максимально доступной управляемости эффектом, более точного дозирования ЛВ в соответствии с физиологическими изменениями в организме, а не руководствоваться «средними терапевтическими дозами» справочника, которые при шоке чаще оказываются завышенными. Внутривенный путь позволяет избежать количественно неопределимых изменений скорости резорбции ЛВ при их введении иными способами (подкожным, внутримышечным, оральным).

Однако на догоспитальном этапе оказания помощи внутривенный способ введения (тем более, капельный) не всегда доступен, а чаще просто невозможен из-за условий, спадения кожных вен, квалификации персонала, трудности дозирования, свойств ЛВ (многие предназначены для капельного введения в вену). В этой ситуации внутримышечный, а иногда и пероральный путь становится единственно выполнимым. Между тем, скорость и полнота резорбции ЛВ из мышцы, подкожной клетчатки, желудка и кишечника при шоке может резко замедляться, как и первичное прохождение ЛВ через печень. Замедление прямо пропорционально степени нарушений общего и местного кровообращения. В результате ожидаемый лечебный эффект ЛВ (например, обезболивание при инъекции наркотического анальгетика) может быть резко снижен или вовсе отсутствовать, что нередко становится поводом для повторных инъекций препарата. Из-за замедления всасывания в тканях или в полости желудка и кишечника создается своеобразное депо препарата. При проведении реанимационных мероприятий, направленных на восстановление ОЦК, гемодинамики и устранение спазма периферических сосудов, резорбция ЛВ значительно ускоряется с возможным развитием симптомов передозировки, требующих специального лечения (введение

налоксона и т. п.). Одним из оптимальных путей введения ЛВ в критических ситуациях, когда внутривенный путь недоступен, считают подъязычный способ инъекций, если это позволяют свойства ЛВ.

Проникновение лекарств через биологические барьеры при шоке и связывание белками плазмы. Повышение порозности барьеров для ЛВ и электролитов (гематоэнцефалического, офтальмического, плацентарного и других) при гипоксии, шоке и ишемии отмечено в многочисленных исследованиях. В экспериментах установлено также, что глюкокортикоиды уменьшают повышенную проницаемость барьеров, а их применение в мегадозах при ишемии, инфаркте мозга и черепно-мозговой травме преследовало, в частности, цель уменьшить внутриклеточный и интерстициальный отек мозга с вторичным ухудшением локального кровотока. Благодаря централизации кровообращения, особенностям распределения ЛВ и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера при шоке выраженность центрального действия препаратов возрастает, причем центральный эффект могут вызывать лекарства, для которых он в обычных условиях нетипичен.

После резорбции ЛВ или введения их в вену многие из них подвергаются обратимому связыванию белками плазмы, причем для некоторых препаратов степень связывания очень высока (например, 80–90 % тиопентала в крови). Связанная с белками фракция ЛВ не проникает в ткани и лишена фармакологической активности. Между связанной (белками, форменными элементами крови) и свободной фракциями ЛВ существует динамическое равновесие. При тех видах шока, где имеет место значительная кров- и плазмопотеря, а возмещение дефицита ОЦК осуществляется безбелковыми растворами, связывание ЛВ белками сильно падает и, соответственно, растут свободная фракция препарата в крови и выраженность фармакологического эффекта. Он может достигать токсических границ при введении обычной дозы. Второй фактор, который влияет на степень связывания ЛВ белками плазмы — ацидоз. Он вызывает дополнительное уменьшение связывания многих препаратов белками, в частности барбитуратов. Все перечисленные выше сдвиги элементов фармакокинетики ЛВ при шоке должны приниматься во внимание при дозировании препаратов.

Распределение лекарств. Характер и объем распределения ЛВ в средах и тканях организма — один из основных критериев фармакокинетики. При шоке он подвергается значительным изменениям. Для многих ЛВ созданы упрощенные (двухкамерные или двухчастевые) математические модели распределения, в которых за первую камеру принимается внутрисосудистый объем крови, за вторую — суммарно все ткани и органы. Модель предполагает равномерное распределение ЛВ во второй камере и одинаковую прочность фиксации препарата в органах, что далеко не всегда

соответствует истине. Однако создание более сложных и объективных моделей у человека связано с большими, часто непреодолимыми трудностями. Двухкамерная же модель общепринята и приближенно отвечает задачам практической фармакокинетики.

При гиповолемических видах шока распределение ЛВ меняется сильно. Пропорционально снижению ОЦК сокращается объем первой камеры и концентрация ЛВ в крови возрастает. Из-за спазма периферических сосудов и нарушений микроциркуляции в крупных сосудистых депо резко удлиняется время равномерного распределения ЛВ в сосудистом русле, а в некоторые его секторы ЛВ может вовсе не поступать. Таким образом, централизация кровообращения ведет к еще большему увеличению концентрации ЛВ в активно циркулирующей крови и к задержке перехода препарата в большинство органов и тканей второй камеры. Сокращаются объемы распределения препарата в обеих камерах. Вследствие этого наибольшее фармакологическое (и токсическое) воздействие ЛВ проявляется в отношении органов с сохраненным или мало редуцированным кровообращением (сердце, головной мозг, легкие, отчасти — печень и почки). После возмещения кровопотери увеличивается объем первой камеры, тогда как условия для перехода ЛВ в органы с редуцированным в результате сосудистого спазма и микротромбозов кровообращением меняется лишь постепенно. Общий объем распределения ЛВ в организме остается пониженным. При септическом и анафилактическом шоке с нередко сопутствующим коллаптоидным расширением сосудов имеет место обратная картина при замедлении скорости распределения. При кардиогенном шоке объем и скорость распределения ЛВ снижены вследствие спазма периферических сосудов и снижения производительности сердца.

Элиминация лекарств. Освобождение организма от ЛВ осуществляется разными путями, но два процесса являются основными: метаболизм в печени до малоактивных и более растворимых соединений и экскреция неизмененного вещества и его метаболитов почками. Количественно меньшее значение имеет экскреция лекарства и его метаболитов с желчью. Метаболизм ЛВ в печени осуществляется системой микросомальных ферментов с относительно низкой специфичностью, что позволяет одним набором ферментов инактивировать большую группу ЛВ. Основной путь окислительных превращений осуществляется набором, включающим цитохромы Р-450, B_5 , НАДФ-цитохром С редуктазу и др., и требует кислорода. Экспериментальные данные свидетельствуют, что при моделировании травматического шока наблюдается прогрессирующее снижение концентрации этих ферментов в микросомах печени и замедление скорости инактивации ЛВ (Криворучко Б. И. и др., 1988). Данный феномен частично связан с гипоксией гепатоцитов. Снижается также экскреция ЛВ с желчью.

Второе обстоятельство, задерживающее элиминацию ЛВ и их метаболитов у шокового больного, — снижение экскреторной фун-

кции почек как вследствие спазма почечных сосудов, так и в результате уменьшения ОЦК. После инфузионной терапии восстановлению фильтрационной активности способствует введение умеренных доз маннитола, инфузия дофамина. Вместо маннитола может использоваться лазикс (фуросемид). Терапия эта достаточно хорошо отработана в клинике. Тем не менее, с падением экскреторной функции почек в остром и ближайшем постшоковом периоде травматической болезни необходимо считаться.

При нарушениях элиминации ЛВ вследствие задержки инактивации и выведения из организма при шоке разного генеза возрастает интегральный показатель фармакокинетики — период полуэлиминации препарата ($T_{0,5}$), т. е. время, в течение которого концентрация ЛВ в крови после его распределения и установления относительно стационарного уровня (достижение стационарного объема распределения) падает вдвое. Это одна из основных практических характеристик фармакокинетики препарата ($T_{0,5}$ возрастает при значительном увеличении дозы), к тому же доступная для практического определения. В зависимости от индивидуальных особенностей элиминации (в первую очередь, скорости метаболизма) у здоровых людей $T_{0,5}$ может различаться в два и более раз. Этот показатель резко возрастает при заболеваниях печени и почек. Принято считать, что повторное введение ЛВ не ведет к кумуляции и токсическим проявлениям, если ритм введения превышает $1/2 T_{0,5}$. Особенно сильно (в 10–20 и более раз) $T_{0,5}$ возрастает у больных с недостаточностью почек, что требует особого режима применения многих ЛВ, в первую очередь, химиотерапевтических средств, курсовое введение которых составляет неотъемлемую часть фармакотерапии септического и, несколько реже, травматического шока. Динамическое определение концентрации антибиотиков в крови таких больных (особенно аминогликозидов) с внесением корректив в дозы и частоту инъекций считается обязательным, но практически редко производится.

Таким образом, сумма патогенетических факторов шока ведет к существенным, очевидным, но количественно мало изученным изменениям фармакокинетики ЛВ: а) замедлению скорости резорбции ЛВ при подкожном, внутримышечном и пероральном введении; в соответствии с которым растягивается во времени кривая достижения пика концентрации препарата в крови; б) снижению пиковому уровню концентрации ЛВ в центральной камере из-за неполноты резорбции, напротив, резкому повышению его по сравнению с типичным для данного препарата при внутривенном введении из-за уменьшенного объема распределения; в) замедлению элиминации ЛВ с более длительным удержанием кривой концентрации на квазистационарном уровне, увеличением $T_{0,5}$ и времени полной элиминации.

Базаревич Г. Я., Лазарева Л. В., Камбург Р. А., Бейлин М. А. Перспективы фармакотерапии травматического шока // Казанский мед. журнал. — 1984. — № 6. — С. 413–415.

Бобков Ю. Г., Иванова И. А., Саратиков А. С. и др. Защитное действие бемитила при гипоксии мозга // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. — Томск, 1987. — Т. 3. — С. 14–16.

Бурлакова Е. В., Заец Т. Л., Молочкина Е. М., Архипова Г. В. Влияние ингибиторов типа трасилола на проницаемость и состав лизосомальных мембран клеток печени при термических ожогах // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1981. — № 3. — С. 7–10.

Витолина Р. О., Берзина Д. А., Велена Д. А. и др. Защитное действие антагониста кальция фориодона при острой ишемии миокарда // Кардиология. — 1987. — № 3. — С. 90–93.

Гаврилов О. К. Использование свойств тромбоцитов в разработке методов управления системой РАСК // Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. — М.: Медицина, 1981. — С. 58–63.

Дарбинян Т. М. Нейролептанальгезия. — М.: Медицина, 1969. — 96 с.

Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология. — СПб.: Бинот — Невский Диалект, 1998. — Т. 1. — 612 с.

Ковешников Б. Ф. Универсальные гуморальные регуляторы в системе РАСК (антигитромбин III и гепарин) // Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. — М.: Медицина, 1981. — С. 63–100.

Кондрашова М. Н., Маевский Е. И., Бабаян Г. В. и др. Адаптация к гипоксии посредством переключения метаболизма на превращение янтарной кислоты. — Митохондрии: Биохимия и ультраструктура. — М.: Наука, 1973. — С. 112–129.

Костюченко А. Л., Дьяченко П. К. Внутривенный наркоз и антинаркотики. — СПб.: Деан, 1998. — 240 с.

Кочетыгов Н. И. Кровезаменители при кровопотере и шоке. — Л.: Медицина, 1984. — 159 с.

Криворучко Б. И., Зарубина И. В., Иванова Л. И. Функциональное состояние системы микросомальных оксигеназ печени при тяжелой травме // Биохимия — медицине: Молекулярные механизмы формирования патологических состояний. — Л., 1988. — С. 111.

Кузин М. И., Ефимова Н. В., Осипова Н. А. Нейролептанальгезия в хирургии. — М.: Медицина, 1976. — 312 с.

Лабори А. (Laborit A.) Регуляция обменных процессов / Пер. с франц. — М.: Медицина, 1970. — 248 с.

Левин Г. С. Принципы создания комплексных кровезаменителей для лечения терминальной фазы шока // Проблемы гематологии. — 1980. — № 1. — С. 3–7.

Ленинджер А. (Lehninger A.) Основы биохимии. — В 3-х т: Т. 2. / Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 368 с.

Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., Полежаев А. И. Фармакологические свойства и клиническое применение парацетама. — Сб. научн. тр. ВНИХФИ. — М.: Всесоюз. научно-исслед. хим.-фарм. и-т, 1982. — Вып. 9. — С. 110–120.

Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

Островская Р. У., Клейменова Н. Н., Камышева В. А. и др. Влияние натрия оксигенирата на функциональные, биохимические и морфологические показатели физической работоспособности. — Фармакологическая коррекция процессов утомления. — М.: НИИ фармакологии АМН СССР, 1982. — С. 39–56.

Паумгартнер Г. Влияние недостаточности кровообращения и кардиогенного шока на фармакокинетику лекарственных средств. — Шок: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1987. — С. 318–321.

Пельцер М., Клотт-Буковская М. Применение препарата неотропила при черепно-мозговой травме // Новости фармации и медицины. — 1984. — № 100. — С. 19–21.

Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция / Пер. с франц. — М.: Медицина, 1974. — 216 с.

- Рудаков И. А., Фролов Е. П., Сахарова О. П.* Медиатор воспаления лейкотриен В₄ // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1987. — Вып. 2. — С. 80–82.
- Сагаз В. Ф.* Лейкотриены и сердечно-сосудистая система // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1986. — Вып. 1. — С. 84–89.
- Сидигин Я. А., Шварц Г. Я., Арзамасцев А. П., Либерман С. С.* Лекарственная терапия воспалительного процесса. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
- Титовец Э. П., Лунец Е. Ф.* Биохимический механизм действия бензохинонов и его связь с противогипоксическим эффектом // Клеточное дыхание в норме и в условиях гипоксии. — Горький, 1973. — С. 97–98.
- Хватова Е. М., Мартынов Н. В.* Метаболизм острой гипоксии. — Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1977. — 158 с.
- Хейкиля Ю.* Роль антагонистов кальция при лечении стенокардии // Значение антагонистов кальция сегодня. — М., 1985. — С. 16–19.
- Холодов Л. Е., Яковлев В. П.* Клиническая фармакокинетика. — М.: Медицина, 1985. — 464 с.
- Фармакология (общая, частная и основы клинической) / Под ред. В. М. Виноградова.* — 2-е изд. — Л.: ВМА им. С. М. Кирова, 1985. — 516 с.
- Якубенко Е. Д., Мареева Т. Е., Манаков А. К.* Коррекция нарушений перекисного окисления липидов при экспериментальном травматическом шоке антиоксидантом ионолом // Украин. биохим. журнал. — 1985. — Т. 57. — № 1. — С. 79–82.
- Balakumara K., Rugenoltz P. G.* Cardiogenic shock current concepts in management // *Drugs*. — 1986. — Vol. 32. — N4. — P. 372–382.
- Bergman H.* Anwendung und Dosierung von Flunitrozeepam in Rahmen der Allgemeine anesthesie // *Klinische Anesthesiologie und Intensivtherapie*. — Berlin: Springer, 1978. — Vol. Rohypnol (Flunitrazepam) *Pharmakologische Grundlagen*. — S. 130–147.
- Berridge M. J.* Calcium: a universal second messenger // *Triangle*. — 1985. — Vol. 24. — N 3–4. — P. 79–90.
- Blakelrg C., Tinker J.* Vasodilators in acute circulatory failure // *Intensive Care Med*. — 1983. — Vol. 9. — N1. — P. 5–11.
- Bolli R.* Protection of ischemic myocardium in experimental animals and in man: A review // *Cardiovasc. Res. Cent. Bull.* — 1982. — Vol. 21. — N1. — P. 1–33.
- Buja L. M., Willerson J. T.* Infarct size — Can it be measured or modified in human? // *Progr. Cardiovasc. Dis.* — 1987. — Vol. 29. — N4. — P. 271–289.
- Chatterjes K.* Perspectives on the newer inotropic agents // *Primary Cardiol.* — 1985. — Vol. 11. — N10. — P. 12–13, 16, 21, 23–25, 28.
- Chaudry I. H.* Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245. — N 2. — P. R117–R134.
- Chiaki H., Nobuya O.* Effects of psychotropic drugs on the development of activity-stress ulcer in rat // *Jap. J. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 35. — N 4. — P. 474–477.
- Createine phosphate: biochemistry, pharmacology and clinical efficiency.* — Torino: Minerva Medica, 1987. — 270 p.
- Exton J. H.* Mechanisms involved in alfa-adrenergic phenomena // *Amer. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — N 6. — P. E633–E647.
- Fisher H.-D., Wustmann S., Rudolph E.* Nootropika als zerebrale Antihypoxydotika // *Z. klin. Med.* — 1987. — Bd. 42. — N 12. — S. 1077–1080.
- Fleckenstein A.* Calcium antagonism in heart and vascular smooth muscle // *Med. Res. Rev.* — 1985. — Vol. 5. — N 4. — P. 395–425.
- Flower R. J.* Background and discovery of lipocortines // *Agents and Actions*. — 1986. — Vol. 17. — N 3–4. — P. 255–262.
- Freeman J. G., Hock C. E., Edmonds J. S., Lefer A. M.* Anti-shock actions of a new converting enzyme inhibitor, enalaprilic acid in hemorrhagic shock in cats // *J. Pharmacol. And Exp. Ther.* — 19.
- Frege E.* Die Wirkeffekte von Opioiden werden durch Subpopulationen von Rezeptoren vermittelt. — Theoretische Grundlagen und praktische Folgerungen // *Schmerz-Pain-Douleur*. — 1986. — Bd. 7. — N 1. — S. 3–9.
- Frege E., Ciaramelli F.* Neue Aspekte in der Schmerztherapie mit Opiod-Theoretischer Hintergrund und praktische Schlussfolgerungen // *Anaesthesiol. and Reanim.* — 1987. — Vol. — N 1. — P. 3–17.

- Geddes J. S., Adgey A. A. J., Pantridge J. F. Prevention of cardiogenic shock // Amer. Heart J. — 1980. — Vol. 99. — N 2. — P. 243-254.
- Gee K. W., Ehler F. J., Roeske W. R., Yamamura H. J. Heterogeneity of benzodiazepine receptors // Handb. Neurochem. — N. Y., London, 1984. — Vol. 6. — P. 575-595.
- Gemperle M., Kapp W. Midazolam and anaesthesia // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1983. — Vol. 16. — Suppl. I. — P. 187-190.
- Goldberg L. J. Dopamine: receptors and clinical applications // Clin. Physiol. And Biochem. — 1985. Vol. 3. — N 2-3. — P. 120-126.
- Goldfraind T., Miller R., Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade // Pharmacol. Rev. — 1986. — Vol. 38. — N 4. — P. 321-416.
- Goldberg R. N., Suguhira C., Ahmed T. et al. Influence of an antagonist of slowreacting substance of anaphylaxis on the cardiovascular manifestation of hypoxia in piglets // Pediatr. Res. — 1985. — Vol. 19. — N 11. — P. 1201-1205.
- Haefely W., Bonetti E. P., Burkard W. P. et al. Benzodiazepine antagonist // The Benzodiazepine: From Molecular Biology to Clinical Biology to Clinical Practice. — N. Y.: Raven Press, 1983. — P. 137-146.
- Haefely W., Polc P., Pieri L., Schaffner R., Laurent J.-P. Neuropharmacology of benzodiazepines: synaptic mechanism and neural basis of action // The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice. — N. Y.: Raven Press, 1983. — P. 21-66.
- Halushka P. V., Wise W. C., Cook J. A. Studies on the beneficial effects of aspirin in endotoxin shock. Relationship to inhibition of arachidonic acid metabolism // Amer. J. Med. — 1983. — Vol. 74. — N 6A. — P. 91-96.
- Higgs G. Y., Moncada S. Leukotrienes in disease implications for drug development // Drugs. — 1985. — Vol. 30. — N 1. — P. 1-5.
- Hirao M., Sekiguchi M., Hirotsuka K., Shibata J. Hemodynamic assessment in the medical treatment of acute myocardial infarction: The effect of various vasodilators and catecholamines // Jap. Circulat. J. — 1981. — Vol. 45. — N 5. — P. 591-622.
- Hock C. E., Lefer A. M. Anti-shock of LY-171883, a new leukotriene D₄ receptor antagonist // Circ. Shock. — 1985. — Vol. 16. — N 1. — P. 69.
- Hurwitz L. Pharmacology of calcium channels of cor and smooth muscle // Ann. Rev. Pharmacol. And Toxicol. — 1986. — Vol. 26. — P. 225-258.
- Jong de W., Petty M. A., Sitsen J. M. A. Endorphins and central cardiovascular regulation // Brit. J. Pharmacol. — 1982. — Vol. 77. — Proc. 333.
- Laham A., Claperon N., Durussel J. J. et al. Liposomally-entrapped ATP: improved efficiency against experimental ischemia in the rat // Life Sci. — 1987. — Vol. 40 — N 20. — P. 2011-2016.
- Latasch L., Christ R. Opiatreceptoren // Anaesthesist. — 1986. — Bd. 35. — N 2. — S. 55-65.
- Laubie M., Schmitt H. Regulation enkephalinergique des centras cardiovasculaires // J. Pharmacol. — 1985. — Vol. 16. — N 2. — P. 69-94.
- Lefer A. M., Messenger M. Protective action of nifedipine in traumatic shock // Arzneimitt. — Forsch. — 1982. — Vol. 32. — N 9. — P. 1089-1091.
- Lehninger A. L. Bioenergetik: molekulare Grundlagen der biologischen Energieumwandlungen. — Stuttgart, N. Y.: Georg Thieme Verlag, 1982. — 262 S.
- Lenaz G., Parenti C. G. Multiple roles of ubiquinone in mammalian // Drugs Exp. and Clin. Res. — 1984. — Vol. 10. — N 7. — P. 481-490.
- Liedtke A. J. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acute ischemic heart // Progr. Cardiovasc. Dis. — 1981. — Vol. 23. — N 5. — P. 321-336.
- Liedtke A. J., Miller W. P. Consequences of fatty acid excess in ischemic myocardium and effects of therapeutic interventions // Myocardial Ischemia and Lipid Metabolism. Proc. Int. Heart Res., Rome, July 4-6, 1983. — New York, London, — 1984. — P. 225-241.
- Lin G.-S., Borgers M., Xhonneux R. et al. Evaluation of protective effects of lidofolazine and mifloazine in cardiac ischemia // Drug Dev. Res. — 1986. — Vol. 8. — N 1-4. — P. 407-416.
- Lollegen N., Wollschlaeger H., Meuert G. Therapie des kardiogenen Schocks // Intern. Prax. — 1987. — Bd. 27. — N 1. — S. 31-40.

Lundberg D. The pharmacological basis of treatment with high dose corticosteroids in circulatory shock // *Acta chir scand.* — 1985. — Vol. 151. — N 526. — P. 7–11, 11–12, 70–72.

Massion W. N., Erdos E. The effect of ATP and proteolytic enzyme inhibitor in irreversible shock // *Oklahoma med. Ass.* — 1966. — Vol. 59. — N 2. — P. 467–476.

McCarthy M. F. Management of acute myocardial infarction with natural physiologic agents // *Med. Hypotheses.* — 1983. — Vol. 11. — N 4. — P. 449–465.

Muller B., Scheider J., Hennies H.-H., Flone L. Cardioprotective action of the new stable epoprostenol analogue CG 4203 in rat models of cardiac hypoxia and ischemia // *Arzneim.-Forsch.* — 1984. — 34. — N 11. — S. 1506–1509.

Norris R. M. Beta Blockers in acute myocardial infarction // *Med. Progr.* — 1985. — Vol. 12. — N 12. — P. 9, 11–14, 16–17.

Norris R. M. Beta Blockers and infarct size // *J. Mol. And Cell. Cardiol.* — 1986. — Vol. 18. — N 4. — P. 99–103.

Opie L. H. Myocardial infarction size. Part I. Basic consideration // *Amer. Heart. J.* — 1980. — Vol. 100. — N 3. — P. 335–372.

Pfeiffer N., Illes P. Hypotensive effects of opioids: peripheral mechanisms // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1984. — Vol. 5. — N 10. — P. 419–425.

Pieri L. Preclinical pharmacology of midazolam // *Brit. Clin. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 16. — Suppl. 1. — P. 17–27.

Resnikov L. Cardiogenic shock // *Chest.* — 1983. — Vol. 83. — N 6. — P. 893–898.

Rosow C. E. Sufentanil citrate: a new opioid analgetic for use in anesthesia // *Pharmacotherapy.* — 1984. — Vol. 4. — N 1. — P. 11–18.

Ruffolo R. R. Distribution and function of peripheral alpha-adrenoreceptors in the cardiovascular system // *Pharmacol. Biochem. And Behav.* — 1985. — Vol. 22. — N 5. — P. 827–833.

Schmidt J. Wirkungen und Wirkungsweisen der Nootropika // *Medicamentum.* — 1985. — N 72. — S. 12–14.

Scollo-Lavizzarin G. Erste klinische Erfahrungen mit dem Benzodiazepin-antagonisten Ro 151788 bei komatösen Patienten // *Hamoblastosen Zentr. Motorik. Jatrogene Schaden Miositiden.* — Berlin e. a., 1983. — S. 714–717.

Shapiro H. M. Redox balance in the body: an approach to quantitation // *J. Surg. Res.* — 1972. — Vol. 13. — N 3. — P. 138–152.

Siorkin E. M., Brogden R. M., Romankiewicz J. A. Intravenous glyceryl trinitrate (nitroglycerin). A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // *Drugs.* — 1984. — Vol. 27. — N 1. — P. 45–80.

Sotgiu G., Artuso P. Action of protease inhibitors in myocardial infarction // *Mal. Cardiovasc.* — 1965. — Vol. 6. — P. 283–285.

Sumimoto K., Inagaki K., Marubayashi S. et al. Ischemic damage prevention by coenzyme Q₁₀ treatment of the donor before orthotopic liver transplantation: Biochemical and histologic findings // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102. — N 5. — P. 821–827.

Suteu Y., Cafrita A., Bandila T. et al. (Шутей Ю., Кафруц А., Бэндилэ Т. и др.) Шок: Терминология и классификация. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение. — Бухарест: Воениздат., 1981. — 515 с.

Suzuki J., Fujimoto S., Mizoi K., Oba M. The protective effect of combined administration of anti-oxidants and perfluorochemicals on cerebral ischemia // *Stroke.* — 1984. — Vol. 15. — N 4. — P. 672–679.

The cell in shock // *The Proceeding of a Symposium on Recent Research Developments and Current Clinical Practice in Shock.* — The Upjohn Company: A Scope publication, 1974. — 82 p.

Torok B., Roth E., Bar V., Pollak Z. Effects of antioxidants // *Basic Res. Cardiol.* — 1986. — Vol. 81. — N 2. — P. 167–179.

Tsuchida K., Vamazaki R., Kaneko K., Aihara H. Effects of propranolol on tissue necrosis in experimental myocardial infarction in dogs // *J. Pharmac.-Dyn.* — 19. — Vol. 9. — N 10. — P. 836–841.

Wang Yong-Ii, Li Yun-Shan, Fu Shao-Xuan et al. Acta pharmacol. Sin. — 1986. — Vol. 7. — N 2. — P. 141-144.

Ward A., Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S. Amrinone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use // Drugs. — 1983. — Vol. 26. — N 6. — P. 468-502.

Weil M. N., Shubin H. (Вейль М., Шубин Г.). Диагностика и лечение шока / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1971. — 327 с.

Wetzel B., Haezel N. Cardiotonic agents // Annu. Rept. Med. Chem. — 1984. — Vol. 19. — N 1. — P. 71-80.

Yabuno N. Prostacyclin and thromboxane in cerebral vasospasm. II. Effects of thromboxane synthetase inhibition (OKY-1581) on experimentally-induced cerebral vasospasm // Acta med. Okayama. — 1984. — Vol. 38. — N 3. — P. 239-250.

Zakhari S. Mechanism of action of calcium antagonists on myocardial and smooth muscle membranes // Drugs Exp. and Clin. Res. — 1986. — Vol. 12. — N 9-10. — P. 817-829.

Zaloga G. P., Hostinsky C., Chernow B. Endogenous opioid peptides: Critical care implications // Heart and Lung. — 1984. — Vol. 13. — N 4. — P. 421-430.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ШОКА

16.1. ВВЕДЕНИЕ

В большинстве работ, посвященных шоку, рассматриваются различные стороны его патогенеза, клиники, лечения и прогноза. К сожалению, публикации патологоанатомов занимают скромное место. Это связано, прежде всего, с тем, что морфологические изменения при шоке неспецифичны и могут наблюдаться при смерти от различных заболеваний. Существует даже точка зрения, что патологической анатомии шока вообще не существует (Цыбуляк Г. Н., Павленко Е. М., 1975; Сергеев А. С., 1981 и др.). В то же время патологоанатомические исследования большого количества погибших во время военных действий и в результате травм мирного времени обязывают патологоанатомов дать интерпретацию многообразия наблюдающихся при шоке морфологических изменений и оценить адекватность проведенного лечения. Принято считать, что классическим примером шока является травматический шок (ТШ), различные аспекты которого изучены наиболее полно.

В последние два-три десятилетия многие клиницисты стали использовать термин «шок» как синоним критического состояния при инфекционных заболеваниях (эндотоксиновый шок), болезнях сердечно-сосудистой системы (кардиогенный шок), отравлениях (токсический шок) и др., а также отождествлять понятие «шок» и «коллапс», что является неправильным.

Как отмечают Ю. Шутеу и соавторы (1981), не следует употреблять термин «шок» в качестве самостоятельного нозологического диагноза, даже с использованием определений септический, кардиогенный, ожоговый, анафилактический и т. д. Авторы рассматривают шок как критическое состояние организма, возникающее при различных заболеваниях, а применение определений «септический», «кардиогенный», «ожоговый» и т. д. считают полезным лишь для выработки лечебной тактики.

В настоящее время большинство морфологов, изучающих травматический шок, разделяют представление о шоке С. А. Селезнева и Г. С. Мазуркевича (1973–1981 гг.), рассматривающих шок как общую неспецифическую реакцию организма на тяжелую агрессию. В основе этой реакции лежит типовой фазово развивающийся патологический процесс. В ответ на чрезвычайное воздействие (механическая травма, ожог, электротравма и др.) нарушается согласованность изменений обмена веществ с циркуляторным обеспечением.

С точки зрения патоморфолога, шок является патологическим процессом, характеризующимся постепенным повреждением ряда тесно взаимосвязанных систем, влекущим за собой нарастающую декомпенсацию функции внутренних органов. Микроциркуляторные расстройства приводят к нарушению обмена в тканях и развитию дистрофических изменений в клетках, что является основной функциональной недостаточности органов.

Морфологические изменения внутренних органов при шоке неспецифичны, но они позволяют объяснить нарушения их функции и неэффективность лечения.

Патологическая анатомия ТШ изучается уже более века преимущественно на материалах военного времени (Краевский Н. А., 1944; Давыдовский И. В., 1954; Смольянников А. В., 1964). При этом условно можно выделить три периода:

I период — до Великой Отечественной войны изучением шока занимались мало;

II период — во время Великой Отечественной войны. Данные о патологической анатомии шока у раненых представлены в работах М. А. Израильской (1944), Н. А. Краевского (1944), А. В. Русакова (1944), В. Л. Бялика (1945), И. В. Давыдовского (1954) и др. Эти исследования обобщены в многочисленных разделах фундаментального труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» и в монографии «Труды группы № 1 по изучению шока».

III период — послевоенный.

В настоящее время изучение патологической анатомии травматического шока приобрело особую актуальность. Высокая индустриализация современного общества и значительное увеличение числа транспортных средств приводят к большому количеству тяжелых травм, сопровождающихся шоком. Травматический шок мирного времени имеет особенности, связанные с использованием большого арсенала современных лечебных мероприятий, а также особенности контингента пострадавших среди лиц гражданского населения (различный возраст, наличие многочисленных сопутствующих заболеваний). Различные аспекты патоморфологии травматического шока мирного времени описаны в работах Р. В. Вашетко (1978), Н. К. Пермякова (1983), М. А. Сапожниковой (1983, 1988) и др.

По нашим наблюдениям (Вашетко Р. В., Пронин О. В., 1992), смерть от ТШ наступает лишь в случае якобы «невосполненной кровопотери», т. е. когда, несмотря на массивные инфузии крови и кровозаменяющих растворов, не удается поднять артериальное давление. Следствием этого является низкое перфузионное давление и недостаточное кровоснабжение внутренних органов.

Интенсивное изучение в послевоенные годы микроциркуляции и гемокоагулопатических изменений при шоке, а также новые возможности электронной микроскопии, гистохимии и иммуноморфологии позволили патологоанатомам описать морфологи-

ческие изменения, наблюдающиеся в динамике травматического шока. К числу основных патологоанатомических признаков шока следует отнести расстройства микроциркуляции, развитие ДВС-синдрома, быструю мобилизацию гликогена из тканевых депо и дистрофические изменения внутренних органов, связанные с циркуляторной гипоксией (Раби К., 1974; Вашетко Р. В., 1978; Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л., 1983; Пермяков Н. К., 1983; Сапожникова М. А., 1983).

При изучении шока следует иметь в виду, что реакция организма на сильное стрессорное воздействие многопланова и может прекратиться на любой фазе своего развития. Дискуссионным является вопрос: может ли в этом случае в танатологическом заключении фигурировать диагноз «шок»?

В последние два десятилетия все большее число специалистов различного профиля разделяют положения С. А. Селезнева (1978–2001 гг.) о том, что шок является началом более сложного процесса травматической болезни, которая носит многоплановый характер и ее течение во многом определяется тем, как протекает шок у пострадавшего.

16.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

При изучении вопросов морфологии шока и выявлении тех или иных его проявлений и осложнений необходимо учитывать компенсаторные возможности организма пострадавших, объем и характер повреждений внутренних органов, объем кровопотери, наличие сопутствующих заболеваний, характер и адекватность проводимого лечения и время его начала.

Сложная многокомпонентная адаптивная реакция, возникающая в ответ на сочетанную шокогенную травму, естественно, не может не сказаться на морфологических структурах организма пострадавшего. Структурные изменения клетки отражают нарушение ее функции. В основе нарушений функций клетки лежат повреждения основных ее компонентов — ядра и цитоплазмы, а также органелл, метаплазматических образований и включений.

Течение травматического шока во многом определяется тяжестью травмы и объемом кровопотери. Анализируя огромный фактический материал погибших во время ВОВ, М. А. Израильская (1944) обнаружила морфологические признаки шока лишь у 8 % погибших без кровопотери. М. А. Сапожникова (1988) отмечает, что в мирное время травматический шок без кровопотери практически не встречается.

При закрытых механических травмах чаще всего имеется комбинация трех видов воздействия: прямой удар, сдавление и противоудар. Повреждения внутренних органов представляют собой различной величины и формы разрывы, ушибы и размозжения.

Разрывы обычно наблюдаются ближе к поверхности органа с повреждением его капсулы или серозной оболочки, а также в «подвешивающем аппарате» — связках, в местах впадения и отхождения крупных сосудов. Разрывы иногда могут происходить внутри паренхиматозных органов, сопровождаясь внутренними гематомами. На характер повреждения органа и развитие осложнений оказывает существенное влияние состояние органа перед травмой, степень его кровенаполнения, характер и количество содержимого в желудочно-кишечном тракте, а также наличие воспалительных и опухолевых процессов.

В настоящее время травматический шок существенно отличается от такового во время ВОВ. Клиницисту и морфологу теперь приходится иметь дело с «продолгированным шоком» (Сапожникова М. А., 1988), что в значительной мере обусловлено более совершенной противошоковой терапией. Морфологические изменения в органах зависят от продолжительности шока. В ближайшие часы после травмы и кровопотери отмечается неравномерное кровенаполнение головного мозга, сердечной мышцы, легких и слабое кровенаполнение других внутренних органов и скелетной мускулатуры, что может быть обусловлено централизацией кровообращения. У погибших в конце первых и на вторые сутки после травмы выявляется полнокровие мозга и его оболочек.

Основным признаком травматического шока являются расстройства гемодинамики, сопровождающиеся тяжелыми морфологическими изменениями во всех звеньях сердечно-сосудистой системы. Главными морфологическими критериями шока, по мнению большинства исследователей, являются диссеминированное внутрисосудистое свертывание, полнокровие всей внутриорганной кровеносной системы, шунтирование кровотока (в почках и др. органах), гиповолемия вследствие «секвестрации» крови в микроциркуляторной системе, жидкое состояние крови, геморрагический синдром и коагулопатия потребления (Вашетко Р. В. и др., 1978; Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л., 1983; Пермяков Н. К., 1983; Сапожникова М. А., 1986 и др.).

Одним из основных признаков шока является внутрисосудистая коагуляция крови. Большинство авторов считает, что распространенный тромбоз в капиллярах и венулах микроциркуляторного русла является морфологическим эквивалентом шока. Так, J. Nikulin и С. Gimar-Nikulin (1976) сравнивали морфологические изменения во внутренних органах умерших от шока и больных, умерших от других причин. Микротромбы были найдены у 50 % шоковых больных и у 7 % умерших от других причин, причем у пострадавших с шоком микротромбоз имел более распространенный характер.

Основной морфологической манифестацией ДВС является окклюзия микроциркуляторного русла внутренних органов тромбами и агрегатами форменных элементов крови (Д. Д. Зербино

и Л. Л. Лукасевич 1983) при ДВС-синдроме описали следующие виды микротромбов: фибриновые (чисто фибриновые, «гиалиновые», глобулярные, тяжи фибрина), тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные и смешанные. Клинико-морфологический анализ исследованного материала позволяет выделить две группы шока в зависимости от роли ДВС в их возникновении и развитии: шок, непосредственной причиной которого является ДВС (первичный шок по К. Раби, 1974); шок, следствием которого является ДВС (вторичный шок по К. Раби, 1974).

Макроскопически при этом обнаруживается миогенная дилатация полостей сердца, переполнение кровью сосудов малого круга и скопление ее в участках низкого давления. Мышца сердца дряблая, бледно-коричневая с участками неравномерного кровенаполнения. В эпикарде вокруг сосудов видны мелкопятнистые кровоизлияния. Нередко полости сердца и крупных сосудов бывают пустыми (Сапожникова М. А. и соавт., 1983).

При оценке морфологических изменений при шоке необходимо учитывать влияние проведенной терапии. При неадекватно больших трансфузиях в условиях сниженной функции миокарда часто возникает гипергидратация, сопровождающаяся отеком стромы внутренних органов. Прежде всего, отек развивается в легких, который быстро прогрессирует по мере нарастания сердечно-сосудистой недостаточности.

Микроскопически при синдроме массивных трансфузий обнаруживается жидкая кровь в сосудах и переполнение кровью нижней поллой вены и ее ветвей. Камеры сердца, особенно правое предсердие и правый желудочек, расширены и содержат жидкую кровь. Характерен отек подкожной жировой клетчатки и стромы внутренних органов. В коже, слизистых и серозных оболочках имеются множественные крупноточечные и мелкопятнистые кровоизлияния, могут также наблюдаться субдуральные и очаговые субарахноидальные кровоизлияния. В отличие от нелеченого шока, наблюдается увеличение размеров печени и селезенки, а масса каждого легкого может достигать 2 кг.

Помимо синдрома массивных трансфузий, одним из распространенных осложнений тяжелой механической травмы является жировая эмболия. На нашем материале, включающем более двух тысяч аутопсий погибших от тяжелой сочетанной травмы, жировая эмболия сосудов легких разной степени выраженности отмечена в 2/3 всех наблюдений. Трудность дифференциальной диагностики шока и жировой эмболии по макроскопическим данным отмечали еще И. В. Давыдовский (1954), М. И. Авдеев (1976), М. А. Сапожникова (1988) и др. Наиболее частой причиной жировой эмболии являются повреждения костей бедра, голени, таза, грудины и ребер. Типичным признаком жировой эмболии, имеющим значение в танатогенезе, являются множественные петехиальные кровоизлияния в коже верхней половины туловища

и конъюнктивах на фоне малокровия внутренних органов. Наиболее достоверный признак смерти от жировой эмболии при микроскопическом исследовании — наличие большого количества жировых эмболов в легких, сосудистых сплетениях головного мозга, почках и других органах, что выявляется при окраске гистологических препаратов смесью судана III и IV.

По данным С. А. Селезнева (1973), количество функционирующих капилляров во внутренних органах при шоке существенно уменьшается, замедляется кровоток в артериальном и венозном отделах микроциркуляторного русла, при этом в части капилляров и собирательных венул содержится только плазма. Кроме того, усиливается роль шунтирующих сосудов, наблюдается агрегация форменных элементов, начинающаяся обычно в посткапиллярных венулах и развивающаяся затем в других отделах микроциркуляторного русла. Нарушения микроциркуляции четко соответствуют тяжести процесса и его динамике.

При травматическом шоке значительно нарушается кровоток в веноулярном (емкостном) отделе микроциркуляторного русла, что морфологически проявляется в виде резкого расширения венул, переполнения их кровью, образования сладжей и тромбов.

С увеличением продолжительности шока (до 4–8 часов) циркуляторные расстройства и структурные изменения в соединительнотканых образованиях и органах углубляются и становятся гетерогенными.

Наряду с нестойкими агрегатами эритроцитов в виде монетных столбиков, в мелких сосудах микроциркуляторного русла (чаще в мелких венах, венулах) образуются прочные сфероидальные или бесформенные микроконгломераты из форменных элементов крови и микротромбы.

Одновременно с изменениями микроциркуляторного русла при шоке происходят глубокие нарушения в свертывающей системе крови. Развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Патологоанатомически этот синдром характеризуется тремя основными признаками: 1) жидким состоянием крови трупа в сердце и крупных сосудах; 2) геморрагическим диатезом; 3) наличием тромбов в микроциркуляторном русле внутренних органов.

Развитие ДВС-синдрома может идти как в сторону гипокоагуляции по типу геморрагического диатеза, так и в сторону гиперкоагуляции, при этом в сосудах содержится жидкая кровь и наблюдаются пятнистые кровоизлияния по ходу сосудов, особенно в серозных оболочках. Нередко обнаруживается скопление крови в местах ушибов, иногда с образованием значительных гематом. При гиперкоагуляции отмечается распространенное внутрисосудистое свертывание крови с наличием тромбов в просвете мелких сосудов и развитие тромбоэмболий. Одновременно могут наблюдаться инфаркты и геморрагии во внутренних органах.

16.3. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

16.3.1 СЕРДЦЕ И КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ

При гистологическом исследовании миокарда у погибших от травматического шока отмечаются неравномерное кровенаполнение, расширение капилляров и эритростазы в них, периваскулярный отек, разрыхление и отек межуточной ткани. В мышечных волокнах выявляются очаговая базофилия, потеря поперечной исчерченности отдельными мышечными волокнами и очаговый некроз. Наиболее выраженные морфологические изменения обнаруживаются под эндокардом левого желудочка. В этом отделе сердца отмечаются очаги свежих кровоизлияний, нередко разрыв и некроз отдельных мышечных волокон. Дистрофические изменения в мышечных клетках проявляются уже через час после травмы — светлоокрашенные участки чередуются с интенсивно окрашенными. Наблюдаются очаговая фуксинофилия, утолщение вставочных пластинок, в дальнейшем наступает их деформация.

Электронно-микроскопические исследования материала, полученного в разные сроки развития травматического шока в эксперименте, показали, что в первые два часа характерна максимально выраженная альтерация миоцитов. В последующем степень субмикроскопических повреждений заметно уменьшается и гибель животных наступает в период относительного «благополучия» на фоне ультраструктурной сохранности органелл миоцитов. Наиболее ранимым компонентом клетки являются митохондрии, которые практически сразу реагируют на травму изменением формы и размеров. Иногда встречаются гигантские органеллы протяженностью в несколько саркомеров с набухшим матриксом, в котором кристы сохраняют интактность на ограниченном участке. В капиллярах при шоке наблюдается увеличение количества пиноцитозных пузырьков и плазмолеммных выростов в эндотелиальных клетках. В дальнейшем (через 2,5–4 часа) ведущим признаком повреждения являются диапедезные экстравазаты, возникающие в результате действия биологически активных веществ (серотонина, гистамина, брадикинина, некоторых ферментов лизосом) на мембранные структуры сосудистой стенки.

Через час после травмы (торпидная фаза шока) в миоцитах возрастает активность сукцинатдегидрогеназы. Отмечаются набухание и пролиферация ядер эндотелия капилляров, разволокнение стенок сосудов, мелкие кровоизлияния, развитие очаговой фуксинофилии, умеренное депонирование преимущественно крупнозернистой фракции гликогена. Через два часа после травмы отмеченные изменения в миокарде приобретают распространенный характер, запасы гликогена в миоцитах уменьшаются, снижается активность сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы.

Спустя сутки на фоне длительной гипотонии в миоцитах регистрируются дистрофические изменения с дегликогенозом. Депрессия активности сукцинатдегидрогеназы, кислой фосфатазы сочетается со снижением реакции на щелочную фосфатазу и АТФ-азу. Через двое суток после нанесения травмы интерстиций миокарда характеризуется выраженным отеком и разволокнением, миоциты — явлением очагового миолиза, утратой исчерченности ядер, диффузной фуксинофилией. Резко ослабляется реакция на сукцинатдегидрогеназу.

В течение первых двух часов после травмы изменения миокарда носят очаговый характер и обратимы, затем эти изменения распространяются на все его структуры. Выраженность и распространенность структурных изменений миокарда, как правило, прямо пропорциональны тяжести шока и времени, прошедшего после травмы.

16.3.2 ЛЕГКИЕ

Гистологическое исследование легких у погибших показало, что характер обнаруженных изменений находится в зависимости от срока, прошедшего от момента травмы до летального исхода. Так, у погибших в первые-вторые сутки после травмы обнаружены нарушения воздушности легочной ткани в виде чередования очагов острой эмфиземы с зонами дис- и ателектазов, что связано с нарушениями кровоснабжения и понижением продукции сурфактанта вследствие снижения легочного кровотока и гипоксии. В 90% случаев выявлено нарушение микроциркуляции: полнокровие мелких артерий, вен и капилляров прослеживалось во всех полях зрения, отмечались стазы и «сладжирование» эритроцитов. Наблюдалось плазматическое пропитывание стенок сосудов. При окраске на фибрин по методике MSB в первые часы он не определялся, а на вторые-третьи сутки в мелких венах отмечались нити молодого фибрина и смешанные тромбы (Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л., 1983).

В первые часы ателектазы носят преимущественно контрактильный характер, при этом наблюдается сближение гладкомышечных пучков респираторных бронхиол и извитой характер эластических волокон в их стенках.

Часто в одном и том же участке ателектаза в альвеолах отмечалось разное содержимое. При резко выраженных «сладжах» происходит диапедез эритроцитов в просвет альвеол, причем, в отличие от аспирации крови, в них отсутствует слизь. В просвете терминальных бронхиол и мелких бронхов часто содержатся слущенные клетки эпителия в виде цепочек.

По данным наших исследований, интерстициальный и внутриальвеолярный отек наблюдался у 17 % погибших в первые три часа после травмы, а к концу первых суток частота обнару-

жения внутриальвеолярного отека достигала 66 %. Гиалиновые мембраны обнаруживались уже в первые три часа после травмы у 6 % погибших. В случаях массивного размождения мягких тканей и переломов костей, как правило, возникает жировая эмболия. В мелких артериях, венах и капиллярах отмечались явления лейкостаза и на его фоне краевое стояние лейкоцитов. В дальнейшем происходила миграция лейкоцитов из сосудистого русла, скопление их в периваскулярном пространстве, инфильтрация межальвеолярных перегородок и проникновение в полость альвеол.

Отек вначале появляется в пределах ателектазов и постепенно распространяется в воздухосодержащие альвеолы. Наиболее раннее возникновение внутриальвеолярного отека за пределами ателектазов наблюдается в случаях, когда происходят изменения вен и венул по типу посткапиллярной гипертензии малого круга, т. е. выраженный их миофиброз в сочетании с гипертрофией стенок артерий и артериол. Следует подчеркнуть, что развитие отека в зонах ателектазов и кровоизлияний происходит при смерти в первые часы после тяжелой травмы. Помимо отечной жидкости, гиалиновых мембран и эритроцитов, в просвете части альвеол определялись в небольшом количестве лейкоциты, макрофаги, слущенные клетки альвеолярного эпителия и мегакариоциты. Наличие последних, по мнению Н. К. Есиповой (1973), является характерным признаком гипоксии. Такие изменения можно трактовать как альвеолиты.

По данным Е. А. Бородай (2000), в течение первых суток альвеолиты встречались в 57 % случаев и характеризовались малой распространенностью процесса, захватывающего лишь отдельные группы альвеол. При гистобактериоскопии среди лейкоцитарного экссудата микроорганизмов найти не удавалось.

В первые двое суток морфологическим эквивалентом РДСВ является очаговый альвеолит, интерстициальный и внутриальвеолярный отек, расстройства микроциркуляции, образование гиалиновых мембран, а также мозаично чередующиеся участки ателектазов и эмфиземы, жировая эмболия (Тимофеев И. В., 1988).

16.3.3 ПЕЧЕНЬ

В печени при микроскопическом исследовании отмечаются тяжелые расстройства гемоциркуляции — микротромбоз капилляров, диапедезные кровоизлияния, отек пространств Диссе и стромы печени. Нередко определяются обширные участки некроза печеночной паренхимы. Гистохимическое исследование выявляет нарушение гликогенообразования и уменьшение количества РНК в гепатоцитах. Через 24 часа после шокогенной травмы цитоплазма гепатоцитов набухшая, крупнозернистая или вакуолизированная. Происходит диффузное крупнокапельное ожирение и гибель гепатоцитов. Значительные изменения наблюдают-

ся в сосудах печени. Наиболее ранние из них — плазматическое пропитывание стенки сосуда и периваскулярный отек. Выявляется положительная ШИК-реакция, как в стенке сосудов, так и в периваскулярной соединительной ткани. С наступлением расстройств микроциркуляции в печени очень быстро возникают изменения ферментативных систем и нарушаются многие виды обмена.

При этом в печени наступают более существенные изменения, чем в других органах пищеварения, что связано с высвобождением активных ферментов из разрушенных лизосом.

Н. А. Краевский (1944) отмечает, что по мере прогрессирования шока, уже в течение первого часа от начала травмы наблюдается полное исчезновение гликогена в печеночных клетках. Одновременно происходит развитие жировой дистрофии, степень которой нарастает в течение 2–3 суток.

16.3.4 ПОЧКИ

Наряду с нарушением системной гемодинамики уменьшается и почечный кровоток (в 5–7 раз). Соотношение величины кровотока между корковым и мозговым слоями становится 1 : 1 вместо 9 : 1 в норме.

Макроскопически почки при травматическом шоке увеличены в размерах, набухшие, бледно-серые, корковый слой малокровный, а юкстамедулярная зона и пирамиды полнокровны, темно-красного цвета, сосочки бледные. Капсула почек напряжена, снимается легко. Поверхность их гладкая с расширенными звездчатыми венами. В результате гипоксии отмечаются прогрессирующие дистрофические и некробиотические изменения эпителия канальцев. В гистологической картине почек, кроме очагового неравномерного кровенаполнения, наблюдаются очаги ишемии, наиболее выраженные в корковом веществе. Тяжелые морфологические изменения происходят в стенке артерий и вен почек, где определяется распад эластических структур, деколлагенизация соединительной ткани вплоть до некроза отдельных мелких сосудов. Отмечаются также признаки коагулопатии потребления: застой крови и микротромбоз сосудов. Гистологическая картина повреждения отдельных элементов нефрона различна и зависит от тяжести травматического шока. Поражение тубулярного аппарата почек обусловлено не только нарушениями гемодинамики, но и влиянием продуктов распада некротизированных тканей. В проксимальных канальцах почек наблюдаются набухание клеток эпителия, исчезновение щеточной каемки, появление зернистой и жировой дистрофии, может отмечаться пикноз, лизис и рексис ядер. В петлях Генле и прямых канальцах обнаруживаются набухание эпителия, зернистые цилиндры, слущивание и распад клеток, а также появление в эпителии канальцев жировых капель.

В дистальных канальцах наблюдается белковая дистрофия, пылевидное ожирение, эозинофилия цитоплазмы, а также слабая связь поврежденного эпителия с базальной мембраной, в результате чего он слущивается пластами, не теряя ядер. Цилиндры всегда обнаруживаются в дистальных канальцах, имеют оранжевый, красный или коричневый цвет и могут быть перемешаны с эпителиальными клетками. Характерным показателем острой почечной недостаточности при шоке является расширение почечных канальцев, а также интерстициальный отек, дающий картину серозного воспаления. Наиболее тяжелые изменения в почках наблюдаются при синдроме длительного сдавления. При этом в канальцах появляются глыбки миоглобина (Чудаков В. Г., 1958). Гистохимически в почке снижается количество гликогена во всех отделах нефрона, которое первые часы шока коррелирует со сдвигами активности фосфоорилазы.

Описанные изменения в печени и почках являются основой развития почечно-печеночной недостаточности.

16.3.5 ОРГАНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В последние годы появился ряд работ, в которых отмечается большая роль поджелудочной железы (ПЖ) в патогенезе шока. ПЖ очень чувствительна к ишемии, при травматическом шоке кровотока в ней резко уменьшается. Следствием ишемии ПЖ является увеличение в сыворотке крови глюкокортикоидов в 2–3 раза, а уровень катепсина Д возрастает в 27 раз (Spath J. et al., 1974). Снижение перфузии ПЖ приводит к увеличению в крови концентрации «миокардиодепрессивного фактора» (Lefer A., Glenn T., 1974). В эксперименте показано, что если у крыс удалить ПЖ, то у них при геморрагическом шоке резко уменьшается окислительная и фосфорилирующая функция митохондрий печени. На основании этого делается вывод о стабилизирующем влиянии ПЖ на митохондрии печеночных клеток (Sato M. et al., 1977).

Механическое повреждение ПЖ обычно сочетается с повреждением других внутренних органов и в большинстве случаев приводит к развитию острого панкреатита, который значительно утяжеляет течение травматической болезни и может иметь при этом доминирующее значение (Вашетко Р. В., 1977; Вашетко Р. В. и др., 2000). При травматическом шоке резко выражены признаки расстройств кровообращения в ПЖ. Макроскопически железа бледно-розовая, реже имеет пестрый вид за счет неравномерного кровенаполнения.

При гистологическом исследовании на фоне общего малокровия органа отмечается относительное полнокровие междольковых вен и капилляров. Артерии спазмированы, в их просвете содержится небольшое количество эритроцитов. В последующие сутки микроскопически отмечается дальнейшее нарастание нару-

шений кровообращения в ПЖ. Преобладает полнокровие междольковых вен и капилляров, часто наблюдается отмешивание эритроцитов от плазмы. Эритроциты располагаются компактно, контуры четкие. Плазма на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, имеет голубоватый оттенок. Нередко в просвете сосудов определяется мелкоочаговое скопление нейтрофильных лейкоцитов. Эндотелий сосудов набухший, стенка их разрыхлена, периваскулярная клетчатка пропитана белковыми массами. В дальнейшем отмечается образование «сладж-феномена», формирование гиалиновых тромбов и нарастание отека интерстициальной ткани. В междольковой соединительной ткани часто определяются небольшие скопления лимфоидных и плазматических клеток. Наблюдается отек перинеуральных оболочек, дистрофические изменения клеток нервных ганглиев, что хорошо выявляется при окраске по Ниссля. Выводные протоки железы несколько расширены, содержат интенсивно красящиеся эозином белковые массы. Границы между ацинарными клетками «размыты», отмечается вакуолизация отдельных ядер, а иногда их кариопикноз и кариолизис.

В результате тяжелых расстройств кровообращения могут наблюдаться значительные морфологические изменения в желудке и тонкой кишке. Нарушения гемоциркуляции характеризуются переполнением венул и капилляров эритроцитами, образованием сладжей и микротромбов. Наиболее выраженные изменения отмечались в слизистой и подслизистой оболочках. Ворсины тонкой кишки в первые трое суток после травмы резко полнокровны с участками кровоизлияния, как следствие гипоксии возникает некроз отдельных групп клеток. Стенка артериол была с явлениями плазматического пропитывания. Наблюдался значительный отек слизистой и подслизистой оболочек. Базальная мембрана набухшая, с участками фрагментации, при импрегнации серебром имела зернистый вид. Отмечались участки фибриноидного некроза и расплавления аргентофильных волокон.

Язвенные дефекты в желудке имеют овальную, округлую или неправильную форму, часто располагаются группами по малой кривизне желудка и прилежащим к ней отделам передней и задней стенок, реже они встречаются в двенадцатиперстной кишке, еще реже наблюдаются комбинированные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Следует отметить, что язвы располагаются в области наиболее выраженных циркуляторных расстройств. Дефекты находятся на разных стадиях развития, размеры их колеблются от $0,3 \times 0,5$ до $2,0 \times 2,5$ см. Вокруг язвенных дефектов стенка желудка и кишечника отечна с очагами кровоизлияния. При микроскопическом исследовании вблизи некротизированных участков отмечается микротромбоз сосудов, кровоизлияния, некроз эпителиальных комплексов с пропитыванием их фибрином и лейкоцитарной реакцией вокруг.

У пострадавших с шоком нередко отмечаются тяжелые явления энцефалопатии (Куршакова И. В., 1997). При морфологическом исследовании головного мозга наблюдается венозное полнокровие и умеренно выраженный отек оболочек. Микроскопически при этом отмечается острое полнокровие, эритростызы в капиллярах, чередующиеся с участками сосудов, не содержащими форменных элементов крови, гиалиновые тромбы, периваскулярный и перичеллюлярный отек, диапедезные кровоизлияния, которые особенно часто определяются в подкорковых узлах и под эпандимой четвертого желудочка. Наблюдаются также ишемические изменения нейронов коры и пролиферация глии. В. П. Туманов (1983) описывает ультраструктурные изменения нейронов в виде расширения цистерн цитоплазматической сети, набухания митохондрий и распада рибосом, которые нарастают пропорционально продолжительности шока.

В нервных клетках (при окраске по Нисслю) наблюдаются распространенные дистрофические изменения (тигролиз, реже — базофилия и вакуолизация цитоплазмы). Эти изменения наиболее выражены в коре больших полушарий. Очаговые некробиотические изменения нервных клеток проявляются в виде кариопикноза или кариолизиса и сопровождаются реактивной пролиферацией глии. Помимо изменений, связанных с циркуляторной гипоксией, может наблюдаться массивная жировая эмболия, при которой макроскопическая картина в головном мозге имеет вид «геморрагической пурпуры» (Вашетко Р. В., 1986).

16.3.7 ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Развитие иммунологической недостаточности по типу вторичного иммунодефицита связано прежде всего с морфологическими перестройками органов иммунной системы (ИС), обусловленными развитием болевого стресса и шока. Наличие вторичного иммунодефицита является одним из факторов, влияющих на развитие гнойных осложнений при травме (Вашетко Р. В. и др., 1987; Сидорин В. С., 1994; Бородай Е. А., 2000).

Макроскопические исследования органов ИС при травматическом шоке скудны и не отражают специфику иммунных реакций. У погибших в первые трое суток после травмы в костном мозге наблюдается неравномерное кровенаполнение, иногда мелкие кровоизлияния. Масса селезенки снижена на 15–20 %, ее капсула морщинистая. Эти изменения обусловлены острой кровопотерей, по мере компенсации которой масса селезенки несколько увеличивается, капсула становится гладкой. Развитие гнойных осложнений сопровождается увеличением массы селезенки, ее ткань становится дряблой, со значительным соскобом пульпы.

При микроскопическом исследовании костного мозга наблюдается полнокровие синусов, умеренно выраженная пролиферация эритроидного и миелоидного ростков. В первые трое суток после травмы в костном мозге нарастают явления диффузно-очаговой лимфоидной инфильтрации (Сидорин В. С., 1994). В местах диапедезных кровоизлияний могут наблюдаться очаги некроза.

В вилочковой железе микроскопические изменения отмечают в первые часы после травмы. Они характеризуются появлением агрегатов из лимфоцитов вокруг клеток эпителиального ретикулума и макрофагов. В результате возникает картина «звездного неба», что указывает на наличие акцидентальной трансформации вилочковой железы (Агеев А. К., 1973). В дальнейшем быстро нарастает миграция тимоцитов и инфильтрация ими мозгового слоя. Лимфоциты концентрируются вокруг телец Гассала, иногда проникают в них. При этом образуется система тонкостенных цистерн и протоков, заполненных детритом (Сидорин В. С., 1994). Отмечаются также диапедезные кровоизлияния и цитолиз ретикулоэпителиальных клеток. При тяжелом шоке в вилочковой железе вблизи сосудов могут наблюдаться мелкие очаги колликационного некроза.

Через 12 ч после травмы в корковом веществе тимуса резко уменьшается количество клеток, в мозговом — их количество уменьшается незначительно. В сроки от 24 до 48 ч отмечается стабилизация численности тимоцитов и числа пикнозов как в корковом, так и в мозговом веществе тимуса. К третьим суткам в корковом веществе число тимоцитов заметно увеличивается, но значительно отстает от возрастной нормы. Число пикнозов постепенно снижается, достигая к концу первого месяца контрольных цифр. В мозговом слое, в соответствии с представлением по локализации в нем кортизон-устойчивых тимоцитов, число последних незначительно уменьшается к 12 ч после травмы, но уже к первым суткам число их вновь увеличивается и впоследствии не изменяется, хотя к концу первого месяца все же нормы не достигает. Максимальное количество погибших клеток отмечено в конце первых суток. Анализ системы ДНК-РНК-белок в тимоцитах коркового вещества позволил установить, что к 12 часам и первым суткам отмечается снижение концентрации ДНК при стабильном уровне РНК и увеличении концентрации белка. Очевидно, в условиях интенсивной миграции на фоне резкого уменьшения численности тимоцитов в корковом веществе происходит накопление клеток с повышенным уровнем синтетических процессов, а также резистентных к стрессорному воздействию. Такими клетками могут быть популяции клеток-супрессоров, для которых характерно высокое содержание белка и резистентность к действию кортикостероидов. Повышение концентрации белка в тимоцитах к концу первых суток отчасти может быть объяснено увеличением количества погибающих клеток с признаками начинающегося пикноза, хотя при этом не увеличивается кон-

центрация нуклеиновых кислот, что говорит о том, что доля таких клеток в целом сравнительно мала. К третьим суткам, когда отмечается некоторое увеличение количества тимоцитов в корковом веществе, наблюдается резкое снижение уровня белков в тимocyтах при относительно стабильном уровне нуклеиновых кислот, что может отражаться на популяции тимocyтов прежде всего на системе ДНК-РНК-белок.

Анализ динамики нуклеиновых кислот в тимocyтах мозгового вещества выявил отклонение в соотношении их уровня практически во все сроки травматической болезни, при этом наиболее выраженные отклонения происходят в первые сутки после травмы, но уже к третьим суткам отмечается повышение уровня РНК в тимocyтах мозгового вещества. Одновременно в тимocyтах мозгового слоя сохраняется высокий уровень ДНК, который превышает таковой даже в корковом веществе, что является следствием проникновения в мозговое вещество тимocyтов с повышенным содержанием ДНК или отражением популяционной перестройки в мозговом слое тимуса.

При обзорном гистологическом исследовании селезенки отмечается выраженное полнокровие перифолликулярной зоны, эритроцитозы и сладж-феномен в капиллярах. В единичных наблюдениях отмечаются тромбозы крупных артерий и инфаркты. Е. А. Бородай (2000) при морфометрическом исследовании селезенки обнаружила значительные изменения клеточного состава, как в белой, так и в красной пульпе. Уже через 12 часов после травмы отмечается снижение удельного объема белой пульпы, которое усиливается в динамике травматической болезни.

Подсчет числа пикнотизированных клеток селезенки показывает, что число клеток в «Т»- и «В»-зависимых зонах значительно уменьшается по сравнению с нормой. Наибольшее количество пикнозов в этих областях отмечено через 12 ч после травмы. Затем в течение трех суток в «Т»-зоне происходит увеличение числа клеток. В «В»-зоне число клеток изменяется мало. Изменения системы ДНК-РНК-белок в лимфоцитах «Т»- и «В»-зависимых зон селезенки носят циклический характер. К 12 ч в «Т»-зависимой зоне существенно повышается содержание ДНК и концентрация белка на фоне уменьшения численности клеток и значительного количества пикнотизированных клеток. Это указывает на альтерацию в «Т»-зависимой зоне уже на самых ранних стадиях развития травматического шока. К первым суткам происходит резкое уменьшение концентрации ДНК и белка в лимфоцитах. К третьим суткам наблюдается подъем уровня нуклеиновых кислот и белка.

Таким образом, динамика метаболических показателей лимфоцитов «Т»-зависимой зоны селезенки носит циклический характер, обусловленный повреждением клеток и угнетением метаболизма оставшихся Т-лимфоцитов. В динамике развития травматической болезни метаболизм в «В»-зависимой и «Т»-зависи-

мой зонах селезенки различны, что является подтверждением их функциональных особенностей, связанных с выполнением функции клеточного, цитотоксического действия Т-лимфоцитов и участия В-лимфоцитов в реакциях гуморального иммунитета. Реципрокный характер взаимодействия Т- и В-лимфоцитов селезенки, который выражается в несоответствии активации метаболизма «Т»- и «В»-зон в разных периодах травматической болезни, часто является одним из структурно-метаболических механизмов развития вторичного иммунодефицита.

Структурная реализация сложного комплекса взаимосвязанных реакций гуморального и клеточного иммунитета и его неспецифических звеньев находит отражение в клеточном составе инфильтрата стромы, так как именно полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки имеют значение в развитии реактивных, адаптационных и воспалительных процессов (Рыбакова М. Г., 1990). При анализе клеточного состава маргинальной зоны (отвечающей за первичный контакт с антигеном и передачу информации клеткам специфической паренхимы для запуска иммунного ответа) было отмечено, что динамика клеток специфического и неспецифического иммунитета зависит от возраста и свидетельствует о глубоких изменениях, происходящих в селезенке в ответ на эндогенную интоксикацию, вызванную травмой. В динамике посттравматического периода в селезенке выявляется нарастающая делимфотизация, а также процессы бласттрансформации лимфоцитов и плазматизация селезенки. При этом подключение гуморального иммунитета в группе пострадавших до 45 лет наблюдалось уже в первые сутки после травмы, а в старших возрастных группах лишь на третьи сутки и было менее выраженным.

Анализ соотношения клеток неспецифического и специфического иммунитета показал, что в группе лиц 20–45 лет увеличение доли эффекторов неспецифического звена иммунной системы было отмечено уже через 12 ч после травмы и сохранялось в динамике травматической болезни. Это свидетельствовало о компенсаторной напряженности моноцитарно-фагоцитирующей системы. В старших возрастных группах увеличение количества клеток неспецифического иммунитета было кратковременным и не компенсировало резкое подавление основных эффекторов клеточного иммунитета — лимфоцитов (Бородай Е. А., 2000).

Анализируя клинико-анатомические данные пострадавших с шоком, нельзя не сказать о таком понятии, как «шоковый орган», который широко используется в последние годы в медицинской литературе. Считается, что несостоятельность функции «шоковых органов» нередко является ведущим фактором необратимости заболевания. Чаще всего определение «шоковый орган» используют по отношению к легким и почкам. Развивая идею «шоковых органов», некоторые исследователи (Шутеу Ю. и др., 1981) вводят понятие «шоковая клетка», подразумевая под этим структурно-биохимические изменения клетки при шоке.

Сущность этих изменений заключается в быстрой утилизации гликогена, снижении активности ферментов цикла Кребса с одновременным активированием ферментов анаэробного гликолиза. Дистрофические изменения обусловлены гипоксией и нарушениями метаболизма. Следует отметить, что по мере приближения исследователя к субмикроскопическому и молекулярному уровню специфики шока диагностическое значение обнаруженных изменений все более утрачивается. Шок — понятие уровня целостного организма, поэтому попытка диагностировать его на субклеточном, молекулярном и даже органном уровне обречены на неудачу (Пермяков Н. К., 1983).

16.4 ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ШОКА

Морфологической классификации шока не существует. На аутопсийном материале прозекторам наиболее часто приходится встречаться с травматическим, ожоговым, геморрагическим, кардиогенным, бактериальным, эндотоксическим, анафилактическим шоками, которые протекают в гипо- или нормоволемических вариантах.

Патоморфологическая картина каждого из них складывается из комбинации вышеописанных признаков шока и особенностей заболеваний, осложненных расстройствами гемодинамики.

Травматический шок, который возникает при тяжелой сочетанной механической травме, в настоящее время рассматривается как острая фаза травматической болезни (Селезнев С. А. и др., 1976). Выраженность гемодинамических расстройств в основном определяется тяжестью кровопотери. ДВС-синдром проявляется наличием умеренного количества тромбов в веноулярной системе внутренних органов с преимущественной локализацией в области травматических повреждений и в легких. Микроскопически в разных фазах шока отмечается повышение проницаемости стенок микроциркуляторного русла и наличие интерстициального отека легких, миокарда, головного мозга, почек. Интерстициальный отек легких очень быстро переходит в диффузный отек альвеол, что служит одной из причин развития дыхательной недостаточности.

Геморрагический шок наблюдается при профузных полостных кровотечениях (спонтанный разрыв аорты), наружных (повреждение крупных артерий) или желудочно-кишечных кровотечениях. При этом характерным является малокровие или неравномерное кровенаполнение внутренних органов и шунтирование кровотока в почках, несмотря на массивные гемотрансфузии. Под эндокардом левого желудочка и в сосочковых мышцах встречаются крупнопятнистые кровоизлияния (пятна Минакова). Крупноточечные кровоизлияния отмечаются также по ходу крупных сосудов в эпикарде.

Частой причиной смерти при инфаркте миокарда является кардиогенный шок (КШ). В. С. Жданов и В. Н. Швалев (1983) при КШ отмечают резкое нарушение нервных регуляторных механизмов. При микроскопическом исследовании в органах погибших больных при картине КШ постоянно обнаруживаются сладж-феномен и микротромбозы в венулах, реже в артериолах. Для миокарда характерно переполнение кровью микроциркуляторного русла, начиная с артериол, прекапилляров, капилляров и венул. Расширенные и переполненные кровью сосуды как бы пропитывают всю толщу мышцы сердца. В почках наблюдается малокровие клубочков и юкстамедуллярное шунтирование почечного кровотока. По данным Н. К. Богданович (1977), характерным для КШ является резкое повышение активности гипоталамо-гипофизарной системы и коры надпочечников.

Много дискуссий вызывает так называемый бактериальный шок (БШ), возникающий в результате массивного поступления в кровеносное русло токсинов, выделяемых грам-отрицательными микроорганизмами. Могут наблюдаться следующие варианты развития шока: 1) БШ без бактериемии. Для него характерны большие участки гнойного воспаления, перитониты, абсцессы, флегмоны. Микробные токсины, поступая в кровь, действуют на сосуды, вызывая резко выраженные расстройства микроциркуляции; 2) БШ, протекающий по типу феномена Санарелли—Шварцмана. Типичны небольшие очаги гнойной инфекции, из которых в кровь периодически поступают микробы, вызывающие алергизацию организма; 3) БШ, протекающий с массивной бактериемией без наличия гнойных очагов во внутренних органах. Наиболее ярким примером этого вида БШ служит менингококцемия. Для БШ характерны не только выраженные расстройства в микроциркуляторном русле с наличием ДВС-синдрома, но и очаговые некрозы в гипофизе и надпочечниках. Весьма характерными являются кровоизлияния в оба надпочечника (синдром Уотерхауза-Фридрихсена). При менингококцемии в мазках, взятых из очагов кровоизлияний и окрашенных по Граму, выявляется большое количество менингококков (Вашетко Р. В., 1970).

Эндотоксический шок (ЭШ) наблюдается преимущественно при осложненных затянувшихся родах и развивается вследствие выброса в кровь большого количества тромбопластических веществ из плаценты и стенок матки. Морфологические изменения могут быть сходны с признаками БШ, однако более характерны расстройства гемодинамики типа гиповолемических, обусловленные острым фибринолизом, кровопотерей и тромбгеморрагическим синдромом (Пермяков Н. К., 1990). ЭШ является нередким осложнением острого деструктивного панкреатита. Морфологически при этом наблюдается распространенный ДВС-синдром и другие гемореологические расстройства, характерные для тяжелой гиповолемии. Отмечается преимущественное поражение легких, печени, миокарда и почек (Вашетко Р. В. и др., 2000).

Экзотоксический шок (ЭкШ) наблюдается при тяжелых отравлениях щелочью, кислотой, ядовитыми грибами. Местные изменения органов зависят от дозы и способов приема яда. Морфологические изменения обусловлены тяжелой гиповолемией, гемолизом и рассеянным ДВС-синдромом.

Ожоговый шок (ОШ) возникает при массивной термической травме и развивается по типу гиповолемического шока. Наиболее характерным в морфологической картине ОШ является наличие микротромбоза в стенках тонкой кишки и желчного пузыря.

16.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структурные изменения внутренних органов при шоке различной этиологии обусловлены нарушениями гемоциркуляции, гипоксией и метаболическими расстройствами.

Морфологическими признаками шока являются: 1 — жидкое состояние крови в крупных сосудах трупа, 2 — тромбогеморрагический или ДВС-синдром, 3 — спадение венозных сосудов, что свидетельствует о недостаточности притока крови к сердцу («пустое сердце»), 4 — шунтирование внутриорганного кровотока, секвестрация крови в микроциркуляторном русле. Различные комбинации этих признаков, а также детальное изучение клинических, лабораторных данных и характера проводимого лечения позволяет прозектору в танатологическом заключении говорить о смерти от шока с употреблением определений «травматический», «ожоговый», «кардиогенный», «бактериальный», «эндотоксический» и др., однако шок фигурирует не как основное заболевание, а как непосредственная причина смерти.

На аутопсии часто встречаются не признаки расстройств гемодинамики, а их последствия в виде тяжелых повреждений жизненно важных органов («шоковые легкие», «шоковые почки», «шоковая печень» и др.). Это создает ложное представление о пролонгированных формах шока, растягивающихся, по мнению некоторых исследователей, иногда на несколько суток. Современные методы лечения достаточно эффективны при шоке легкой и средней степени тяжести, однако структурные изменения органов и тканей могут явиться основой развития начальной стадии травматической, ожоговой болезни и других заболеваний, которые в дальнейшем проявляются нарушением функции ряда органов и систем.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Авдеев М. И. Судебно-медицинская экспертиза трупа. — М.: Медицина, 1976. — 390 с.

Агеев А. К. Гистопатология вилочковой железы человека. — Л.: Медицина, 1973. — 186 с.

Бородай Е. А. Морфология и патогенез пневмоний в разные периоды травматической болезни: Автореф. дисс. канд. — СПб., 2000. — 28 с.

Вашетко Р. В. Морфологические изменения поджелудочной железы при травматическом шоке // Сб. тр. НИИ СП им. Джанелидзе. — Л., 1982. — С. 22-26.

Вашетко Р. В., Пронин О. В. К патологической анатомии некоторых внутренних органов при травматическом шоке // Сб. тр. НИИ СП им. Джанелидзе. — Л., 1978. — С. 56-60.

Вашетко Р. В., Пронин О. В. Судебно-медицинская и патологоанатомическая диагностика травматического шока: Метод. рек. — СПб., 1992. — 18 с.

Вашетко Р. В., Толстой А. Д., Курыгин А. А., Стойко Ю. М., Красногоров В. Б. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. — СПб.: Питер, 2000. — 320 с.

Давыдовский И. В. Огнестрельная рана человека. — М.: Изд-во АМН СССР, 1954. — Т. 2. — 468 с.

Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови как основное морфологическое проявление шока // Арх. патологии. — 1983. — № 12. — С. 13-20.

Израильская М. А. К вопросу о патологоанатомических изменениях при шоке // Хирургия. — 1944. — № 9. — С. 12-17.

Краевский Н. А. К патологической анатомии и патогенезу шоковых состояний // Хирургия. — 1944. — № 9. — С. 7-12.

Кушакова И. В. Место энцефалопатии в клинике травматической болезни и механизмы ее развития // Сб. тр. НИИ СП им. Джанелидзе. — Л., 1997. — С. 141-147.

Мазуркевич Г. С. К определению понятия «шок». Общие и частные вопросы патогенеза травматического шока. — Л., 1981. — С. 11-25.

Пермяков Н. К. Узловые вопросы общей патологии и патологической анатомии шока // Арх. патологии. — 1983. — № 12. — С. 3-13.

Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. — М.: Медицина, 1974. — 215 с.

Русаков А. В. О гнойно-раневой интоксикации // Хирургия. — 1944. — № 8. — С. 23-28.

Рыбакова М. Г. Аутоинфекционный процесс при вторичных иммунодефицитах // Тр. ленингр. науч. об-ва патологоанатомов. — Л., 1990. — С. 198-201.

Сапожникова М. А., Баранова М. В., Михайлова Г. В., Евсеев А. Ф. Патологическая анатомия травматического шока мирного времени // Арх. патологии. — 1983. — № 12. — С. 27-35.

Сапожникова М. А. Морфология закрытой травмы груди и живота. — М.: Медицина, 1988. — 160 с.

Селезнев С. А. Патогенез травматического шока и болезни размождения. — Патологическая физиология экстремальных состояний / Под ред. П. Д. Горизонтова, Н. Н. Сиротинина. — М.: Медицина, 1973. — С. 71-106.

Сидорин В. С. Патоморфология иммунной системы при травматической болезни у раненых: Автореф. дисс. докт. — СПб., 1994. — 28 с.

Тимофеев И. В. Патологические изменения в легких при дыхательной недостаточности, возникающей вследствие травм и хирургических вмешательств: Автореф. дисс. канд. — СПб., 1988. — 24 с.

Туманов В. П. Патология центральной нервной системы при ожоговом шоке // Тез. 7-го Всесоюз. съезда патологоанатомов. — Ташкент, 1983. — С. 407-409.

Шутеу Ю., Бэндило Т., Кофрице А. Шок. Терминология, классификация, шоковая клетка, патофизиология и лечение. — Бухарест, 1981. — 320 с.

Lefer A., Glenn T. Corticosteroids and the lysosomal Protease — Myocardial Depressant Factor sistem in Shock. — Steroids and Shock. — 1974. — P. 234-251.

Sato M., Yamamoto K., Ozawa N., Honjo I. Role of the pancreas in stability of Mitochondrial function in hemorrhagic shock // J. Surg. Res. — 1977. — Vol. 23, N 1. — P. 19-24.

Spath J., Gorczynsky R., Level A. Pancreatic perfusion in the pathophysiology of hemorrhagic shock // Amer. J. Physiology. — 1974. — Vol. 226, N 2. — P. 443-451.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОШОКОВОЙ СЛУЖБЫ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ И ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПАХ

17.1. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОШОКОВОЙ СЛУЖБЫ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Сравнительная оценка объема помощи, оказываемой на догоспитальном этапе линейными и специализированными бригадами скорой помощи, показывает, что лучшие результаты лечения пострадавших с шокогенными травмами достигаются за счет специализации противошоковой помощи и четкой ее преемственности на догоспитальном и стационарном этапах.

Успех противошоковой терапии в значительной степени зависит от того, насколько быстро была оказана квалифицированная и специализированная помощь пострадавшим. В 1957 г. на Ленинградской станции скорой помощи впервые в СССР были организованы так называемые «штурмовые» врачебные бригады, призванные оказывать помощь пострадавшим с шокогенными травмами на догоспитальном этапе. В настоящее время целесообразность таких специализированных реанимационно-хирургических бригад (РХБ) не вызывает сомнений, поскольку они значительно улучшили медицинскую помощь пострадавшим с тяжелой механической травмой как за счет специального оснащения машин скорой помощи, так и соответствующей подготовки и опыта персонала.

В 1999–2000 гг. летальность среди пострадавших, доставленных в НИИ СП им. И. И. Джанелидзе реанимационно-хирургическими бригадами скорой помощи, была на 15–18 % меньше, чем у пациентов, доставленных линейными бригадами. В то же время профильность вызова РХБ оставляет желать лучшего. В 1999–2000 гг. лишь 75–78 % пострадавших были доставлены в стационар врачами РХБ, в результате чего страдало качество медицинской помощи на догоспитальном этапе. Время доставки пострадавших в стационар практически не отличалось у линейных и специализированных бригад. В течение первого часа линейными бригадами были доставлены в противошоковый зал 70,5 %, а РХБ — 87,2 % пострадавших. Тем не менее, объем помощи и качество диагностики на догоспитальном этапе у этих бригад существенно различались. Наиболее частыми ошибками у врачей линейных бригад были недостаточный объем инфузий кровезаменителей, отсутствие иммобилизации переломов в необходимых случаях и неадекватное обезболивание.

Процент диагностических ошибок не оказался информативным признаком качества оказания помощи при тяжелой травме.

Особенно это относится к диагностическим ошибкам по недоминирующей травме. Так, адекватная диагностика повреждений врачами линейных бригад составляла 63,6 %, в то время как у врачей РХБ данный показатель равнялся 91,9 %. Однако эти диагностические ошибки, как правило, не сопровождались тактическими, так как врач РХБ почти всегда правильно ориентировался в состоянии пострадавшего. При этом отмечалась существенная разница в структуре диагностических ошибок у врачей специализированных и линейных бригад. Если у врачей РХБ ошибки по доминирующей травме составляли 30 %, а по недоминирующей — 70 %, то у врачей линейных бригад это соотношение было обратным: соответственно 82 и 18 %. Наиболее частой диагностической ошибкой в течение многих лет были нераспознанные переломы костей таза.

Необходимая иммобилизация переломов произведена линейными бригадами лишь у половины пострадавших, а реанимационно-хирургическими — у 93,9 %. Объем инфузии у 18,8 % пострадавших, доставленных линейными бригадами, был недостаточным, в то время как у РХБ — лишь у 6 из 86 человек, что составляет 7 %. Обезболивающие препараты применялись и линейными бригадами, и РХБ у всех доставленных пострадавших, причем в 21 случае проводилась ИВЛ на догоспитальном этапе.

Заслуживает внимания характер лечебных мероприятий, проводимых на догоспитальном этапе. Бригадами РХБ инфузионная терапия применяется в настоящее время у 92–95 % пострадавших с шоком II и III степени. Это весьма высокий процент, однако он должен приближаться к 100 %. Несколько реже применяются наркоз, новокаиновые блокады, различные анальгетики, включая наркотические.

Время доставки пострадавших с травматическим шоком в стационар в условиях Санкт-Петербурга из года в год колеблется в пределах полутора часов с момента травмы. По-видимому, при существующих условиях достигнута граница возможного, во многом зависящая от геометрии города, протяженности его границ и состояния транспортных магистралей. Дальнейшее сокращение сроков доставки пострадавших в стационар возможно лишь за счет организации службы вертолетной медицины. В условиях РХБ ускорение доставки пострадавших в стационар не отражается существенным образом на качестве специализированной медицинской помощи догоспитального этапа.

Таким образом, при практически одинаковых сроках доставки пострадавших в стационар врачи РХБ успевают выполнить значительно больший объем помощи, допуская при этом несравненно меньше диагностических и тактических ошибок. Необходимо, чтобы помощь пострадавшим с тяжелыми шокогенными травмами оказывалась реанимационно-хирургическими бригадами, для чего следует соблюдать профильность вызовов.

17.2. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОШОКОВОЙ СЛУЖБЫ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Лечение пострадавших с сочетанной шокогенной травмой связано с решением ряда проблем, в первую очередь, реанимационных, хирургических и травматологических, которые попеременно могут оказываться преобладающими, а иногда и конкурирующими.

При тяжелых сочетанных повреждениях основным противошоковым мероприятием является оперативное вмешательство, выполненное по показаниям, вовремя и в необходимом объеме. В связи с этим координировать оказание помощи пострадавшим с сочетанной шокогенной травмой должен высоко квалифицированный хирург общего профиля, одинаково хорошо разбирающийся в вопросах реанимационного пособия и тактике лечения повреждений головы, груди, живота и конечностей. Именно он должен ставить рабочий диагноз, определять характер и очередность лечебных мероприятий. Allgower считает, что после имени врача, занимающегося оказанием помощи при тяжелой травме, должны стоять буквы АВТ (abdomen — живот, bone — кость, thorax — грудь). К этому сочетанию следовало бы добавить еще буквы R (reanimation) — реанимация и H (head) — голова. По нашим данным, среди пострадавших с шокогенной травмой повреждения органов живота встречаются у 22–25 % пациентов, травмы груди и органов грудной клетки — у 38 %, а черепно-мозговые травмы различной степени тяжести — у 80 %, причем у 20 % пострадавших черепно-мозговая травма является доминирующей. В группе наиболее тяжелых пострадавших, которых не удается спасти, удельный вес травм внутренних органов еще более возрастает.

В стационаре, обеспечивающем помощь пострадавшим с сочетанной шокогенной травмой, кроме реанимационного и травматологического отделений, должны быть хирургическое отделение общего профиля и нейрохирургическое. Такими стационарами являются многопрофильные больницы скорой помощи, имеющие лицензию по сочетанной шокогенной травме. Профильность учреждения является важным, но отнюдь не исчерпывающим условием его готовности к приему пострадавших с травматическим шоком. Непременными особенностями такой больницы должны быть постоянная круглосуточная готовность к приему пострадавших с множественными и сочетанными травмами, укомплектованность хирургами типа АВТРН и медперсоналом, имеющим навыки неотложной хирургии и травматологии, оснащенность специальной диагностической и лечебной аппаратурой и круглосуточная работа всех диагностических отделений. Лишь соблюдение всех этих условий дает возможность медицинскому учреждению функционировать в режиме противошокового центра. В практике скорой помощи Санкт-Петербурга неоднократно бы-

вали ситуации, когда квалифицированные травматологи и хирурги терялись при поступлении пострадавшего с сочетанной шокогенной травмой, нередко допускали тактические ошибки в оказании помощи и пытались добиться перевода такого пациента в другое учреждение. Подобные факты лишний раз свидетельствуют о том, что противошоковый центр характеризуется не только профильностью, но и специфическими условиями оказания помощи. Пострадавшие с травматическим шоком должны концентрироваться в подобных центрах, ибо только в их условиях могут быть достигнуты хорошие результаты лечения.

В современных условиях все города страны, достигшие миллионного рубежа по числу жителей, должны иметь утвержденный в официальном порядке городской противошоковый центр, размещенный на базе одной из многопрофильных больниц скорой помощи. Нагрузка такого центра, по нашим расчетам, будет составлять около 300 человек на 1 млн населения в год. В Санкт-Петербурге такой противошоковый центр существует на базе НИИ СП имени И. И. Джанелидзе с 1957 г. и в последние два года принимает около 750 пострадавших с травматическим шоком в год.

Организация работы в противошоковом центре отличается рядом особенностей и, в первую очередь, необходимостью оперативной связи с догоспитальным этапом. В приемном отделении НИИ СП с 1999 г. установлена рация, работающая на волне скорой помощи. Заблаговременная информация о направлении пострадавшего в институт поступает непосредственно от врача догоспитального этапа либо с центрального пульта скорой помощи. Кратко сообщаются: механизм травмы, характер основных повреждений, предварительный диагноз и приблизительные сроки доставки пациента. Таким образом, дежурная противошоковая служба приводится в готовность за 10–15 мин до госпитализации.

Необходимо, чтобы при поступлении в стационар пострадавшие попадали в противошоковую операционную минуя приемный покой. Противошоковая операционная должна быть расположена вблизи приемного отделения и работать одновременно в режиме трех отделений: комплексного диагностического, собственно операционной и палаты послеоперационного наблюдения. Пострадавший может быть переведен в отделение хирургической реанимации только после устойчивой стабилизации гемодинамики. В нашем институте противошоковое отделение (специализированный оперблок) структурно входит в состав клиники сочетанной травмы, наряду с отделениями сочетанной травмы, торакоабдоминальной хирургии и нейрохирургии.

Лечение пострадавшего происходит в три этапа.

I этап — лечение пострадавших с шоком (острый период травматической болезни), характеризующегося неустойчивой гемодинамикой и расстройством других компонентов гомеостаза, происходит в противошоковом зале. В зависимости от тяжести травмы

и течения острого периода травматической болезни пострадавший может находиться здесь от 1,5 до 36 часов и даже более. Однако средняя продолжительность этого этапа в наших условиях на протяжении многих лет отличается стабильностью и составляет около 10 часов. За время пребывания в противошоковом зале пострадавшему выполняются необходимое комплексное обследование и все виды реанимационного, хирургического и травматологического пособий. В противошоковом зале работают: хирург, который является координатором действий противошоковой бригады, анестезиолог-реаниматолог противошокового блока, травматолог, нейрохирург, две сестры-анестезистки, две операционных сестры и санитар. При необходимости привлекаются специалисты другого профиля, дежурящие в составе бригады института. До 1997 г. в противошоковой операционной института работали поливалентные медицинские сестры, которые, будучи анестезистами, при необходимости выполняли функции операционных сестер и по квалификации значительно уступали профессиональным операционным сестрам. В настоящее время в институте организован специализированный противошоковый оперблок, в составе которого закреплены поливалентные (ABTRH) хирурги, анестезиологи и операционные медсестры. По нашему мнению, в противошоковом отделении должны быть выделены ставки хирургов, анестезиологов-реаниматологов, травматологов, анестезистов, операционных сестер и санитаров.

В противошоковой операционной имеются заранее заготовленные стерильные укладки различного назначения, позволяющие без потери времени выполнить оперативные вмешательства любого объема, спецификации и сложности.

II этап — лечение раннего периода травматической болезни. Он проводится в отделении хирургической реанимации и продолжается в одном из отделений клиники сочетанной травмы в зависимости от вида доминирующего повреждения (III этап). При сочетанной травме нескольких областей тела пострадавший помещается в отделение сочетанной травмы, где работают поливалентные (ABTRH) хирурги.

Традиционный подход: «сначала — диагноз, а потом лечение» не всегда возможен у пострадавших с травматическим шоком. Противошоковая терапия начинается с выявления и быстрого устранения симптомов и синдромов, которые могут в короткие сроки привести к летальному исходу. И лишь после этого осуществляются более полные диагностические мероприятия, проводимые одновременно с противошоковой терапией. Окончательный диагноз зачастую определяют операционные находки.

В первую очередь выполняются манипуляции и операции, связанные с ликвидацией расстройств дыхания и кровообращения, остановкой продолжающегося кровотечения или разрывом полых органов. По экстренным показаниям в периоде шока в нашем институте оперируются около 60 % всех пострадавших.

Подобная организация противошоковой службы объясняется тем, что определение хирургической тактики, особенно в первые часы пребывания пострадавшего в стационаре, является основополагающим моментом лечения, от которого в большой степени зависит исход шока. Не выявленное и не остановленное хирургическим путем внутреннее кровотечение, не диагностированные разрывы полых органов живота, не обработанные своевременно разможенные культы конечностей и наоборот, напрасные лапаротомии, торакотомии и другие хирургические вмешательства, имеют слишком большое значение в определении исхода шока. Диагностика, определение показаний и противопоказаний к операции, характера и объема вмешательства в каждой конкретной ситуации требуют хирургического искусства, находящегося нередко на грани с интуицией. Все это позволяет подчеркнуть, что хирургическая проблема в процессе лечения пострадавших с травматическим шоком является наиболее трудной и ее в первую очередь необходимо решать хирургу общего профиля в содружестве с врачами других специальностей.

Реорганизация противошокового зала с введением должности заведующего противошоковым отделением (научного сотрудника — хирурга) привела к снижению общей летальности у пострадавших с сочетанной шокогенной травмой до 16–17 %. Эти показатели сохраняются в течение трех последних лет.

Как показывает опыт института, руководящая роль дежурного хирурга в лечении этой категории пациентов способствует уменьшению количества ошибок в диагностике и лечении.

17.3. ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ШОКОГЕННОЙ ПОЛИТРАВМОЙ

Травматическая эпидемия захватывает все более обширные регионы, однако до сих пор нет единой оценки действий медицинского персонала как на догоспитальном этапе, так и в стационарах. С целью систематизации опыта выездных бригад скорой помощи, в частности, реанимационно-хирургических («штурмовых») бригад, и опыта стационаров, призванных оказывать помощь пострадавшим с шокогенными травмами, в клинике сочетанной травмы НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе была разработана карта (в дальнейшем — статкарта) для статистической обработки историй болезни пострадавших с тяжелыми шокогенными травмами (Ю. Б. Шапот, В. Л. Карташкин, 1999). В ней собраны и систематизированы наиболее часто встречающиеся при сочетанных травмах повреждения и выполняемые на этапах медицинской эвакуации диагностические и лечебные манипуляции. Разработана схема наиболее рационального использования так называемого «золотого часа» — первого часа после поступления пострадавшего в стационар. По нашему мнению, при всей своей

компактности, статкарта смогла вместить достаточно большой объем информации для статистической обработки (прилож. 17.1).

В экспертной оценке статкарт использована балльная оценка шокогенности травм, а также методика определения прогноза исхода травматического шока, предложенная Ю. Н. Цыбиным и соавт. в 1973 г.

Для облегчения работы врача и удобства заполнения указанной статкарты разработан бланк первичного состояния пострадавшего с шокогенной травмой (прилож. 17.2).

Приложение 17.1

ВЫПИСКА ИЗ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ ПОСТРАДАВШЕГО С ШОКОГЕННОЙ ТРАВМОЙ

Д о г о с п и т а л ь н ы й э т а п

1. Бригада: Линейная; Специализированная; РХБ
2. Имобилизация: Выполнена; Не выполнена; Недостаточная; Не требовалась
3. Гемостаз: Повязка; Жгут; Зажимы; Прижатие сосуда; Не обеспечен
4. Объем инфузии: Недостаточный; Адекватный; Чрезмерный
5. Обезболивание: Аналгетики; Наркотики; Наркоз (воздуховод/интубация/ O_2/N_2O); Местное;
6. Реанимация: ИВЛ(маска/интубация); Массаж сердца; Дефибриляция; Контотомия
7. Диагностика: Недостаточная; Адекватная; Чрезмерная
8. Тактика: Адекватная; Ошибки: несущественные; грубые (в том числе, повлиявшие на исход);

Г о с п и т а л ь н ы й э т а п

1. № истории б-ни: _____ Дата поступления: _____
2. ФИО: _____
3. Пол: Мужской Женский
4. Возраст: <20; 20-30; 31-40; 41-50; 51-60; 61-70; 71-80; 81-90; >90 лет.
5. Где лечился: _____
6. Давность травмы (час): <0,5; 0,5-1; 1-2; 2-4; 4-6; 6-8; 8-12; 12-16; 16-20; 20-24; 24-36; 36-48; >
7. Сроки госпитализации (мин): <30; 31-60; 61-90; 91-120; 120-180; >180.
8. Койко-день: _____
9. Шокогенность травмы (в баллах): <1; 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20 >
10. Механизм травмы: ката-; авто-; рельсовая; побои; ранение (кол.-рез./огнестр.); минно-взр.; другое
11. Степень шока: I; II; III; терминальное состояние.
12. Степень кровопотери (в мл): <500; 500-1000; 1000-1500; 1500-2000; 2000-2500; >
13. Прогноз (в часах): < 48-36-24-18-12-10-8-6-4-2-1<отриц. 0 полож.> 1-2-4-6-8-10-12-18-24-36-48->
14. Реальн. длит. шока/жизни (час.): < 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12; 12-16; 16-20; 20-24; 24-36; 36-48 >
15. Лапароцентез: Нет; Сухо; Сомнительный; Явный; Раствор; Глухой шов; Дренаж
16. Торакоцентез: Кровь; Воздух; Без патологии <справа/слева> Кровь; Воздух; Без патологии
17. Начало операции (в мин после поступления): Не оперирован; <30; 31-60; 61-90; 91-120; 121-180 >

18. Анестезия: Местная; Проводник; Эпидуральная; Наркоз (маска/в/венный/эндотрахеальный)

19. Диагностические и операционные находки

ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВЫ:

Мягкие ткани: волосистой части; лицевой части.

Костные: открытые; закрытые; свода черепа; лицевого черепа; основания.

Мозг: сотрясение; ушиб (легкий/ средний/ тяжелый); очаг разможнения.

Компрессия мозга: есть; нет.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ШЕИ:

Мягкие ткани: гортань; трахея; глотка; пищевод; крупные сосуды.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ГРУДИ:

Ребра: Единичные; Множественные; Флотация. <справа/слева> Единичные; Множественные; Флотация.

Бронхи; Сосуды; Ключица; Лопатка; Грудина <справа/слева> Бронхи; Сосуды; Ключица; Лопатка; Грудина; Пищевод; Трахея.

Легкие: ушиб; повреждение ткани; гемоторакс; пневмоторакс; подкожная эмфизема.

Сердце: ушиб; поврежд. перикарда; проникающее повреждение; тампонада перикарда.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖИВОТА:

Полые органы: субсерозная гематома; повреждение серозы; проникающее повреждение стенки; разрыв стенки; разрыв брыжейки; нарушение кровоснабжения; разможнение.

Паренх. органы: субсерозная гематома; трещина; поверхн. разрыв; глубокий разрыв; множ. разрывы; разможнение; нарушение кровоснабжения; забрюшинная гематома.

ПОВРЕЖДЕНИЯ СКЕЛЕТА:

Кости рук: Ф-ги; Пясть; Предпл.; Плечо; В/суст. <справа/слева> Ф-ги; Пясть; Предпл.; Плечо; В/суст.

Кости ног: Плюсна; Пятка; Голень; Надкол.; Бедро; В/суст. <справа/слева> Плюсна; Пятка; Голень; Надкол.; Бедро; В/с.

Кости таза: Лонная; Седалищн.; Подвздошная; <справа/слева> Лонная; Седалищн.; Подвздошная; Вертл. впад.; Вертик. перелом; Центр вывих <справа/слева> Вертл. впад.; Вертик. перел.; Центр. вывих.

Позвоночник: Шейный; Грудной; Поясничный; Крестцовый; Повр. корешков; Повр. спин. мозга.

20. Лечебные манипуляции

Хо РАН; Ампутац. конечности (ей); Дренаживание плевральной (ых) полости (ей).

Торакоскопия: Диагностическая; лечебная.

Лапароскопия: диагностическая; лечебная.

Торакотомия: операции на: сердце; легких; орг. средостения; сосудах.

Лапаротомия: Полые органы: шов/резекция; Паренхиматозные органы: шов/резекция/удаление; Крупные сосуды: перевязка/шов/пластика (протез/аутовена/заплата).

Способ гемостаза: зажим; перевязка; прошивание; клипса; коагуляция.

Скелетное вытяжение: Конечности; Позвоночник; гипсовая иммобилизация.

Остеосинтез: погружной; внеочаговый аппаратный; модуль.

Трепанация черепа: Пластическая; Декомпрессионная; Дренаж. желудочков;

Повторные операции: Релапаротомии (программные); Реторакотомии; Реконструкт.; Плановые.

21. Осложнения травматической болезни:

Легочные: Аспир.; РДВС; Пневм. 1-ст. 2-ст; Плевр.: сух./вып.; Абсц.; Эмпиема; Гн. трахеобронхит.

Сосудистые: Кровотечение повторн.; Тромбоз; Тромбофлебит; Эмболия; ДВС.

Системные: Недост. серд./легоч./почечн./печен./полиорг.; Отек мозга; Энцефалопатия; Сепсис.

Осложнения : _____

[illegible]

	1	2	3	4	5	→10	→15	→20	→25	→30	→40	→50	→60	→
Осмотр анестезиолога					*									→
Катетеризация центральной вены								*						→
Венепункция					*									→
Декомпрессия плевральной полости					*									→
Катетеризация мочевого пузыря						*								→
Осмотр хирурга					*									→
Осмотр травматолога							*							→
Осмотр узких специалистов											*			→
Лапароцентез								*						→
Плевральная пункция								*						→
Дренирование плевральной полости										*				→
Определение группы крови						*								→
Реинфузия крови									*					→
Рентгенография										*				→
Лапаро(торако)скопия												*		→
УЗИ												*		→
Операции реанимационного характера						*								→
Гемотрансфузия								*						→

26. Оператор:

27. Экспертная оценка:

Диагностика: своевременная; поздняя; точная; неточная; неверная.

Операция: своевременная; поздняя; адекватная; ошибки технические/тактические.

Лечебные манипуляции: полный объем; недостаточный объем; своевременные; поздние.

Приложение 17.2

Пострадавшего принял врач _____

ПЕРВИЧНЫЙ СТАТУС ПОСТРАДАВШЕГО С ШОКОГЕННОЙ ТРАВМОЙ

Догоспитальный этап

1. Бригада №: _____ Линейная; Специализированная; РХБ.
2. Иммобилизация: Выполнена; Не выполнена; Недостаточная; Не требовалась.
3. Гемостаз: Повязка; Жгут; Жажимы; Прижатие сосуда; Не обеспечен.
4. Объем инфузии: _____
5. Обезболивание: Аналгетики; Наркотики; Наркоз (воздуховод/интубация/ O_2/N_2O); Местное.
6. Реанимация: ИВЛ(маска/интубация); Массаж сердца; Дефибрилляция; Коникотомия.
7. АД: на месте _____ при транспортировке _____
8. Пульс: на месте _____ при транспортировке _____
9. Давность травмы (час): <0,5; 0,5-1; 1-2; 2-4; 4-6; 6-8; 8-12; 12-16; 16-20; 20-24; 24-36; 36-48 >.
10. Сроки госпитализации (мин): <30; 31-60; 61-90; 91-120; 120-180; >180.
11. Предупреждение о госпитализации: было; не было (почему) _____

Госпитальный этап

Механизм травмы: ката-; авто-; рельсовая; побои; ранение (кол.-рез./огнестр.); минно-взр.; другое: _____

Обстоятельства травмы: _____

Жалобы на: _____

Употребление алкоголя: отрицает; не отрицает. Запах алкоголя: есть; нет.

Перенесенные и хр. заболевания: tbc; вензаболевания; вирусный гепатит (А; В; С); другие: _____

Операции: _____

АД: _____; Пульс: _____

Степень шока: I; II; III; терминальное состояние

Сознание (шкала ком Глазго) в баллах: _____

Открывание глаз		Движения		Речь	
Спонтанное	4	Целенаправленная		Правильная речь	5
По просьбе,		двигательная активность	6	Спутанная речь	4
на оклик	3	Локализация боли	5	Членораздельная речь	
На болевое		Удаление конечности от		(отдельный набор	
раздражение	2	источника раздражения	4	слов)	3
Отсутствие реакции	1	Аномальное сгибание	3	Нечленораздельная	
		Аномальное разгибание	2	речь	2
		Отсутствие реакции на боль	1	Отсутствие речи	1

Полученные баллы суммируются. Максимальная оценка (15 баллов) соответствует ясному сознанию; минимальная (3 балла) — запредельной коме.

ОБЪЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ:

КОЖНЫЙ ПОКРОВ: обычной окраски; бледный; чистый; загрязнен; педикулез; чесотка _____

ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВЫ:

Наличие ран, ссадин: _____

Мягкие ткани: волосистой части (область) _____; лицевой части: _____

Костные: открытые; закрытые; свода черепа; лицевого черепа; основания (клинически). _____

Мозг: сотрясение; ушиб (легкий/средний/тяжелый); очаг размозжения: _____

Компрессия мозга: есть; нет

ПОВРЕЖДЕНИЯ ШЕИ:

Наличие ран, ссадин: _____

Мягкие ткани; гортань; трахея; глотка; пищевод; крупные сосуды

ПОВРЕЖДЕНИЯ ГРУДИ:

Наличие ран, ссадин: _____

Пальпация груди: безболезненна; болезненна (где) _____

Дыхание: везикулярное; жесткое; ослаблено: (где) _____

Хрипы: есть/нет; проводится с обеих сторон; не проводится: _____

Притупление перкуторного тона: _____

Подкожная эмфизема: _____

Тоны сердца: ясные; приглушены; глухие; не выслушиваются

Ребра: единичные; множественные; флотация <справа/слева> единичные; множественные; флотация.

Грудина; пищевод; трахея.

Сосуды; ключица; лопатка <справа/слева> Сосуды; ключица; лопатка.

Легкие: ушиб; гемоторакс; пневмоторакс; <справа/слева> : ушиб; гемоторакс; пневмоторакс.

Сердце: ушиб; повреждение перикарда; проникающее повреждение; тампонада перикарда.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖИВОТА:

Наличие ран, ссадин: _____

Вздут; не вздут; симметричный; асимметричный; мягкий; напряжен.

Болезненный в: _____

Перистальтические шумы: обычные; усилены; отсутствуют.

Притупление в отлогах местах живота: есть (справа/слева); нет.

Печеночная тупость: сохранена; отсутствует.

ПОВРЕЖДЕНИЯ СКЕЛЕТА:

Наличие ран, ссадин: _____

Status localis: _____

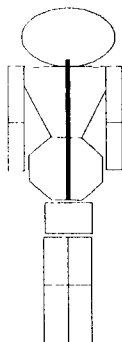
На мокрых Ro-граммах:

Череп: _____

Грудь: _____

Таз: _____

Другие: _____



1. **What is the purpose of the study?** The purpose of the study is to investigate the effect of the use of a mobile learning application on the learning outcomes of students in a mathematics course.

2. **What are the research objectives?** The research objectives are to determine the effect of the use of a mobile learning application on the learning outcomes of students in a mathematics course, to determine the effect of the use of a mobile learning application on the learning outcomes of students in a mathematics course, and to determine the effect of the use of a mobile learning application on the learning outcomes of students in a mathematics course.

3. **What is the research methodology?** The research methodology is a quantitative approach using a pre-test post-test control group design. The data collection instrument is a test of learning outcomes in the form of multiple choice questions. The data analysis technique used is the t-test.

4. **What are the results of the study?** The results of the study show that the use of a mobile learning application has a significant effect on the learning outcomes of students in a mathematics course. The learning outcomes of students who used the mobile learning application were significantly higher than those who did not use the mobile learning application.

5. **What are the conclusions and recommendations?** The conclusion of the study is that the use of a mobile learning application has a significant effect on the learning outcomes of students in a mathematics course. The recommendation is that the use of a mobile learning application should be encouraged for students in a mathematics course.

Диагноз: (голова, грудь, руки, живот, таз, ноги, позвоночник, кровопотеря, другое, алкоголь, шок):

[illegible]

Шокогенность травмы в баллах: _____

Прогноз в часах: _____

Травматолог: _____

Хурьг:

Нейрохирург:

Другие специалисты:

ОРГАНИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ РАНЕНЫМ ПРИ СОЧЕТАННОЙ БОЕВОЙ ТРАВМЕ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ КОНФЛИКТОВ

При организации хирургической помощи раненым во время вооруженных конфликтов приходится учитывать различные факторы, влияющие как на состояние раненых, так и на характер и условия работы медицинских служб. К таким факторам относятся климатогеографические особенности регионов проведения боевых действий. Современные локальные вооруженные конфликты нередко происходят в предгорной и горной местности (на высоте 1500–2000 м), где зимой и летом наблюдаются большие перепады температуры воздуха. Летом это ведет к резкому обезвоживанию организма пострадавших, а зимой — к переохлаждению. Климато-географические особенности региона локального военного конфликта и данные боевой и медицинской обстановки должны тщательно учитываться при оценке состояния раненых и оказании им хирургической помощи.

Кроме климатических факторов, следует иметь в виду и сильно пересеченную местность, горные тропы, бездорожье, что имеет существенное значение как в отношении переносимости физических нагрузок, так и для осуществления полноценной эвакуации тяжелораненых подручными средствами, которая часто бывает затруднена, что нередко играет роковую роль в дальнейшем успешном лечении.

Трудности эвакуации в горах зачастую не позволяют использовать имеющийся санитарный транспорт. Спуск раненых с гор осуществляется, как правило, на руках, реже — с использованием лямок и носилок. Далее эвакуация проводится на автомобилях до ближайшего лечебного учреждения.

В локальных военных конфликтах наряду с легким стрелковым оружием калибра 7,62 и 5,45 мм широко применяются гранатометы, минометы, крупнокалиберные пулеметы, реактивные системы «Град», «Алазань», средняя и тяжелая артиллерия, танки, боевые машины пехоты, бронетранспортеры, боевые вертолеты и самолеты. Все это вместе взятое в значительной мере определяет тяжесть и разнообразие наносимых повреждений.

Кроме регулярной армии, в локальных военных конфликтах зачастую принимают участие и отряды добровольцев (народное ополчение). В большинстве случаев они действуют самостоятельно и подчас разрозненно.

Затяжные бои ведут к моральному истощению, а это также может способствовать изменениям реактивности организма вслед-

ствие изменений нервной и гуморальной регуляции функций. На изменения реактивности, кроме указанного, существенно влияет недостаточность питания, приводящая к уменьшению массы тела, гипотрофии мышц, повышенной утомляемости организма, кожным заболеваниями и т. д.

При организации медицинской помощи в районе боевых действий в этих условиях возникают различного рода несогласованности между военными и гражданскими лечебными учреждениями, также влияющие на результаты лечения пострадавших с шоком и исход травматической болезни.

В начале ведения боевых действий гражданские медицинские учреждения, как правило, не имеют возможности принимать достаточно большие потоки раненых, а военные медицинские подразделения развертываются не всегда полностью, так как в необходимые сроки они бывают еще недостаточно укомплектованы необходимыми специалистами, прежде всего теми, которые могли бы оказать квалифицированную медицинскую помощь. При сортировке раненых на переднем крае линии фронта в условиях локального военного конфликта во многих случаях имеют место различные погрешности в диагностике и сортировке, которые также влияют на развитие и конечный исход травматической болезни.

Медицинское обеспечение раненых реализуется в виде системы лечебных и эвакуационных мероприятий, которая именуется *этапным лечением*. Система этапного лечения представляет собой единый процесс лечения и эвакуации раненых. Основная ее идея сводится к максимальному сокращению количества этапов медицинской эвакуации и созданию возможностей для одномоментного оказания хирургической помощи (рис. 18.1).

Этапами медицинской эвакуации в этой системе являются медицинские пункты и учреждения, расположенные на различном расстоянии от поля боя.

Первая медицинская помощь оказывается на поле боя в порядке само- и взаимопомощи, а также санитарными, доврачебная

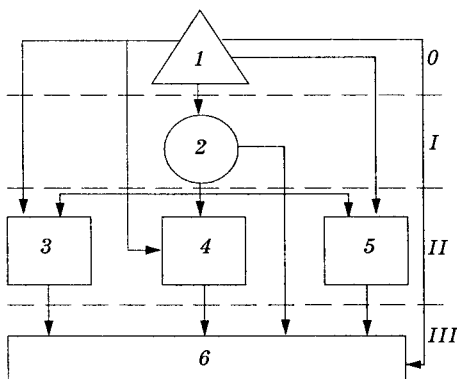


Рис. 18.1. Возможные пути эвакуации пострадавших в локальных военных конфликтах:

Уровни оказания помощи: 0 — само- и взаимопомощь; I — доврачебная и первая врачебная; II — квалифицированная врачебная с элементами специализированной; III — специализированная.

Этапы эвакуации: 1 — поле боя; 2 — медицинский накопитель; 3 — медицинская рота бригады; 4 — военно-полевой хирургический госпиталь; 5 — центральная районная больница; 6 — центральный военный госпиталь

помощь — в медицинском пункте батальона (МПБ), первая врачебная помощь — в медицинском пункте полка (МПП).

Квалифицированная хирургическая помощь имеет своей целью выполнение оперативных вмешательств, направленных на предупреждение осложнений и лечение уже развившихся опасных осложнений (Цыбуляк Г. Н., 1995).

Специализированная помощь преследует те же цели, что и квалифицированная, но оказывают ее врачи, специально подготовленные в узкой области хирургии. Существуют разнообразные виды специализированной хирургической помощи. Они оказываются в специализированных госпиталях или профильных отделениях госпиталей.

Существенной особенностью используемой системы является непрерывность и преемственность лечения и эвакуации, которые обеспечиваются:

- единством взглядов на существо и генез патологических процессов, возникающих в организме при ранениях, и унификацией методов их профилактики и лечения;

- четким проведением медицинской сортировки раненых с целью определения очередности и характера медицинской помощи, а также последовательности в сроках и направлении раненых при эвакуации;

- строгим соблюдением правил ведения медицинской документации на всех этапах эвакуации;

- организацией розыска, непрерывного вывоза (выноса) раненых с поля боя, быстрейшей их доставкой на этапы медицинской эвакуации и рациональной организацией работы этих этапов;

- созданием эвакуационных направлений;

- соответствующим вышеизложенному размещением сил и средств медицинской службы;

- созданием условий для одновременного оказания квалифицированной хирургической помощи с элементами специализированной.

Как уже отмечалось, первая медицинская помощь на поле боя оказывается в порядке само- и взаимопомощи, санинструкторами, фельдшерами, нередко врачами.

Для оказания медицинской помощи на эвакуационных направлениях разворачиваются отдельные медицинские роты и военно-полевые хирургические госпитали.

Квалифицированная врачебная медицинская помощь с элементами специализированной хирургической помощи оказывается в медицинских ротах бригад, военно-полевых хирургических госпиталей, а также центральных районных больницах.

После оказания квалифицированной хирургической помощи транспортабельных раненых на первые—четвертые сутки эвакуируют для дальнейшего лечения в госпитали ВС, МВД и лечебные учреждения Министерства здравоохранения. Для этой цели используются специально оборудованные транспортные вертолеты

и самолеты, реже — автомобильный транспорт и военно-санитарные поезда. Контроль за состоянием раненых во время эвакуации осуществляется специально выделенным для этой цели медицинским персоналом. При необходимости раненым проводится соответствующая интенсивная корригирующая терапия.

Придается важное значение не только клиническому обследованию раненых в условиях госпитальных учреждений, но и оценке их состояния, а также особенностям оказания помощи на догоспитальных этапах (особенно в медицинском накопителе). Именно поэтому большое внимание обращается на тщательность заполнения карт передового района. Это дает возможность учитывать как общее состояние пострадавших в первое время после травмы, так и сопоставлять полученные данные со сроками, прошедшими от момента ранения до оказания первой врачебной, а затем и квалифицированной хирургической помощи, то есть оценивать динамику того или иного патологического процесса и результаты его лечения.

На этапах квалифицированной и специализированной хирургической помощи обследование раненых проводится по единой схеме. В историях болезни должны регистрироваться: место и время ранения, сроки доставки пострадавшего на этапы квалифицированной хирургической помощи, его возраст. Затем отмечаются результаты первичного осмотра хирурга. При этом уточняются локализация и характер ран, оцениваются общее состояние пострадавшего, степень и особенности дыхательных расстройств и нарушений кровообращения. Устанавливается степень эндотоксикоза, фаза развития гнойных процессов (при осложнениях) и т. д. На основе полученных данных формулируется предварительный диагноз, позволяющий определить срочность оказания хирургической помощи. Особое внимание обращается на раненых, нуждающихся в экстренных операциях по жизненным показаниям.

Важное диагностическое значение с самого начала придается рентгеновскому обследованию, проводящемуся, как правило, у всех пострадавших с торакоабдоминальными травмами. Рентгенограммы груди и живота выполняются в передне-задней и боковой проекциях. Оцениваются характер повреждений скелета груди, наличие в плевральных и брюшной полостях инородных тел, величина гемоторакса и гемопневмоперитонеума и другие данные. Часто совокупность этих показателей имеет решающее значение в диагностике и определении очередности выполнения хирургических вмешательств. Окончательное суждение о состоянии раненого и выбор хирургической тактики основываются на тщательном изучении всех необходимых для этого показателей непосредственно перед оказанием хирургического пособия. Во всех случаях учитывается положение пациента, внешний вид, окраска и состояние кожных покровов, видимых слизистых оболочек и ногтевого ложа.

При исследовании груди и живота используются общепринятые методы перкуссии, пальпации и аускультации. Проводится изучение локальных повреждений: характера, формы и размеров кожных ран, состояния их краев, направления раневого канала и степени повреждения подлежащих тканей, что позволяет уточнить план операции. При оценке величины раны используется критерий среднего диаметра, под которым понимается сумма обычно принятых измерений в двух направлениях, деленная пополам.

Учитывая климатические и географические условия в зоне боевых действий, большое внимание в оценке состояния пострадавших уделяется определению величины кровопотери и степени дегидратации тканей, что может иметь определяющее влияние на эффективность интенсивной терапии. Учитываются также температурные условия района боевых действий.

Изменения гемодинамики (с учетом величины кровопотери), сухость кожных покровов и слизистых оболочек, утрата кожей тургора, нарушения выделительной функции почек, нарастание одышки и др. позволяют констатировать наличие и определить выраженность эндотоксикоза и степень дегидратации организма.

Величина кровопотери определяется на основании оценки показателей клинического анализа крови (количество эритроцитов, содержание гемоглобина, величина гематокрита), а также косвенных данных о величине кровопотери (при дренировании плевральной полости и при лапаротомии).

Необходимо оценить эффективность реанимационных мероприятий и анестезиологического пособия, а также рациональности избранного доступа и хирургической тактики при устранении повреждений внутренних органов.

Каждая группа пострадавших рассматривается дифференцированно, при этом используются как общая схема лечения, предусматривающая определенный комплекс медикаментозных средств и введения кровезамещающих жидкостей, так и конкретные приемы и методы, основанные на оценке особенностей характера повреждений в различных группах раненых и пострадавших.

Значительный практический интерес представляет оценка возможностей и эффективности использования в военно-полевых условиях реинфузии излившейся в брюшную и плевральную полости крови, учитывая, что в ходе боевых действий не всегда имеются необходимые запасы консервированной донорской крови.

В процессе лечения пострадавших регистрируются клинические проявления (симптомы и синдромы) того или иного патологического процесса, особенности лечебной тактики, оперативных вмешательств и их результаты.

Важное место занимает оценка ошибок и осложнений, возникающих в ходе операции, в послеоперационном периоде. Опре-

деляются также возможные пути раннего их выявления и профилактики.

В осмыслении вероятных исходов лечения важную роль имеет постоянно проводимая у раненых оценка деятельности сердца (методами ЭКГ) и функции внешнего дыхания. Эти данные позволяют уточнить динамику патологических процессов и вероятный характер их дальнейшего течения. Важное место занимает и систематическое рентгенологическое обследование. Все материалы исследований должны регистрироваться в историях болезни.

Важными для дальнейшего анализа документами служат фотографии огнестрельных и операционных ран, уточняющие характер повреждений груди и живота, а также фотографии удаленных при операциях разрушенных органов.

После завершения лечения раненых результаты оцениваются по данным экспертизы Главной военно-врачебной комиссии (ГВВК) с учетом определения годности к дальнейшей службе в Вооруженных Силах, а также определения возможности последующего использования военнослужащих, прошедших лечение в мирное и военное время.

Следует отметить, что накопленный в условиях локальных военных конфликтов боевой опыт военных хирургов и исследования о характере повреждающего действия современного огнестрельного оружия нового поколения диктуют необходимость:

- определения эффективности существующей тактики лечения современных огнестрельных ранений, отличающихся сложностью и неоднородностью поражений;

- рассмотрения возможности совершенствования хирургической помощи, что должно быть реализовано при преподавании в вузах и при повышении квалификации специалистов;

- концентрации усилий военных хирургов и гражданских специалистов на тех проблемах, которые требуют проведения комплексных научно-исследовательских работ.

При сочетанной боевой травме шок имеет совершенно определенные особенности. Они зависят от ряда факторов. При локальных военных конфликтах, особенно в условиях горно-пустынной местности, наряду с действием причинных механических агентов чрезвычайной силы (обвалы, взрывная волна, предметы большой массы при значительных инерциях и т. д.), возможно воздействие и других патогенных факторов: высокой и низкой температуры, высоковольтной электроэнергии, токсических веществ, изменений состава атмосферы окружающей среды, ионизирующей радиации. Это нередко ведет к воздействию на организм сразу нескольких видов этиологических факторов, возникновению комбинированных повреждений (механических, лучевых, ожоговых и т. п.) и развитию шока сложного генеза.

На этапе квалифицированной медицинской помощи важное значение имеет усиление медицинских рот и военно-полевых хи-

рургических госпиталей специалистами узкого профиля (окулистами, отоларингологами, ангиологами, нейрохирургами и т. д.). После выведения из шока и оказания квалифицированной хирургической помощи раненые эвакуируются (как правило, авиатранспортом) в тыл. Такая эвакуация имеет большие преимущества перед многоступенчатыми наземными ее способами.

На основании изложенных принципов и анализа медицинского обеспечения боевых действий в условиях локальных военных конфликтов мы разработали военно-медицинскую доктрину, которая по своей сущности во многом отличается от доктрины, используемой при ведении боевых действий в условиях широкого фронта. Далее представлены ее основные положения.

1. Система этапного лечения с эвакуацией по назначению должна строиться с максимальным сокращением этапов эвакуации и использованием возможностей одномоментного оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи.

2. Во время медицинской сортировки следует учитывать тяжесть ранения, данные прогноза течения и исходов шока. Особое внимание следует уделять пострадавшим с признаками асфиксии, кровотечения и шока.

3. При оказании неотложной медицинской помощи прежде всего следует стремиться к выведению пострадавших из шока на любом из этапов медицинской эвакуации. Для этого целесообразно широкое и раннее применение инфузионно-трансфузионной терапии.

4. Основным методом лечения огнестрельных ран является проведение максимально возможной ранней первичной хирургической обработки их с закрытием первично отсроченным швом.

5. Ранняя полноценная хирургическая обработка огнестрельных ран с их рассечением, иссечением всех видимых омертвевших тканей, удалением инородных тел, сгустков крови, мелких костных фрагментов, не связанных с надкостницей и мягкими тканями, тщательным гемостазом, орошением антисептиками, активным дренированием и защитой тканей от инфекции антибиотиками, являются основными способами предупреждения развития раневой инфекции.

6. Большое значение следует придавать анестезиолого-реанимационной помощи, что требует применения адекватных методов анестезии и обеспечения специализированной реаниматологической помощи раненым.

7. Для соблюдения четкой организации и последовательности в оказании хирургической помощи пострадавшим с сочетанными и множественными ранениями, особенно при минно-взрывных травмах, необходима возможно широкая специализация ее и одновременное проведение операций в разных анатомических областях, которая, однако, требует индивидуального подхода и не должна отягощать состояния раненого.

8. Наиболее эффективным и оправданным оперативным вмешательством при торакоабдоминальных ранениях является лапаротомия с предварительным дренированием плевральной полости и реинфузией аутокрови.

9. Возможно широкое применение авиатранспорта для эвакуации раненых позволяет значительно сократить сроки доставки их в лечебные учреждения для оказания квалифицированной и специализированной хирургической помощи и тем самым уменьшить количество осложнений и летальность.

В течение последних 20–30 лет разработка теоретических аспектов проблемы шока ведется в рамках уже известных традиционных направлений. Наибольшее число исследований посвящено вопросам частного патогенеза, анализу тонких клеточных и субклеточных механизмов нарушений функций регуляторных и исполнительных систем, связанных с изменениями кислородного режима и метаболизма.

Ключевым моментом шока различной этиологии большинство исследователей считает тканевую гипоперфузию и гипоксию, которые определяют последующие нарушения метаболизма (в первую очередь — энергетического), иммунного статуса, свертывающей системы крови и др.

Меньшее число работ касается использования системного подхода и ряда положений общей биологии для создания генеральных концепций жизнедеятельности организма при шоке, оценки биологической сущности различных реакций и меры их адаптивности. Тем не менее на этой основе делаются попытки обоснования некоторых подходов к коррекции как нарушений отдельных функций, так и разработки общих принципов лечения пострадавших с шоком (так называемая единая концепция лечения шока; Риккер Г., 1987).

Плодотворными для развития учения о шоке явились успехи реаниматологии, в первую очередь работы В. А. Неговского и его школы (Неговский В. А. с соавт., 1987). Введение понятий о быстрой и медленной смерти, вскрытие закономерностей восстановления функций после клинической смерти оказались важными не только с прикладной точки зрения. Они позволили глубже понять закономерности угасания функций при угрожающих состояниях и сделали очевидной необходимость комплексного изучения закономерностей умирания и оживления функций.

В целом в проблеме шока в настоящее время отсутствуют революционизирующие идеи и предложения в области теории и практики, выходящие за рамки традиционных представлений, хотя некоторые новые данные расширяют границы уже известного. Создается впечатление, что на сегодняшний день дальнейшее накопление фактов о частной патологии шока менее актуально, нежели усилия, направленные на обобщение имеющегося материала с целью устранения существующих противоречий между различными теориями шока и создания если не унитарной теории, то некоторой совокупности положений о его биологической сущности и фундаментальных механизмах развития.

К сожалению, вопрос о биологической сущности шока, как и некоторых других типовых патологических процессов, — один из наименее разработанных. Вместе с тем И. В. Давыдовский спра-

ведливо подчеркивал, что вопросы этиологии и патогенеза не исчерпывают теоретических основ патологии, и завершающим актом познания является ответ на вопрос, в чем биологическое значение процесса, для чего он существует в природе. Игнорирование же вопроса о биологической сущности шока привело некоторых авторов к мысли о том, что понятие «шок» вообще несостоятельно.

Очевидно, именно из-за отсутствия концепции о биологической сущности шока ряд исследователей, в частности А. Н. Беркутов, F. D. Moore, предложили отказаться от термина «шок» как устаревшего и нелогичного понятия, поскольку оно суммирует весьма разнообразные с клинической точки зрения случаи. Хлесткая фраза F. D. Moore «имеется столько же типов шока, сколько и возможностей умереть» по существу не приемлема, так как в ней понятие общего (типовой патологический процесс) подменяется частным (конкретными клиническими диагнозами различных угрожающих состояний). Более того, с этих позиций ставится знак равенства между шоком и умиранием, против чего в свое время возражал Н. Н. Бурденко, подчеркивая, что шок — не этап умирания, а реакция организма, способного жить.

Весомый вклад в учение о шоке может внести рассмотрение его с позиций теории приспособления. В ответ на действие экстремальных факторов, в том числе и потерю крови, включается ряд адаптационных реакций регуляторных и исполнительных систем, которые уместно разделить на экстренные (срочные) и медленные (отсроченные). В основу такого деления положен не только временной фактор (разобщенность их проявления во времени), но и другие особенности.

Применительно к системе кровообращения реакциями экстренной адаптации являются те, которые обеспечивают сохранение жизни организма сразу после потери крови на фоне гиповолемии, т. е. без ликвидации материальных потерь. В результате экстренной перестройки регуляторных и исполнительных систем организма в привилегированном положении оказываются важнейшие органы жизнеобеспечения (мозг, сердце, дыхательная мускулатура).

Негативной стороной реакций экстренной адаптации является вторичное повреждение органов и тканей, не относящихся в данных условиях к жизненно важным. Речь идет о нарушении функций так называемых «шоковых» органов — феномена, известного с 20–30 гг. прошлого столетия и именуемого в настоящее время чаще всего поли- и мультиорганной недостаточностью. Тем не менее реакции экстренной адаптации предохраняют организм от гибели и делают возможным включение реакций второй линии защиты — отсроченной.

В отличие от реакций экстренной адаптации, отсроченные направлены на восстановление функций организма путем устранения материальных потерь — ликвидации гиповолемии, а также негативных последствий экстренных реакций. К их числу преж-

де всего относятся активация транскапиллярного и трансинтерстициального массопереноса, эритропоза, другие репаративные процессы.

Аналогичная классификация реакций других систем организма, в том числе нейроэндокринной системы, а также метаболизма, может оказаться плодотворной для вскрытия неизвестных ранее особенностей патогенеза и управления функциями организма, находящегося в угрожающем состоянии.

Существующий в настоящее время подход к разработке терапии шока, направленный, в частности, на создание идеальных кровезаменителей и эффективных схем их применения, не привел к решению проблемы. Объем трансфузионной терапии, как правило, намного превышает величину кровопотери из-за экстравазации жидкой части крови и кровезаменителей. При оказании квалифицированной медицинской помощи одновременно большому количеству пострадавших с кровопотерей и шоком возникает, кроме того, недостаток не только крови, но и других инфузионных сред. В связи с этим представляется уместным обратиться к мудрому совету Г. Селье, полагавшему, что успех терапии будет зависеть от того, насколько мы сможем корректировать собственные попытки организма бороться со стрессирующими факторами.

Ориентирование на «запас прочности» самого организма, в том числе и потенциал системы кровообращения, в настоящее время приобретает особую остроту. Это связано не только с военными конфликтами, террористическими актами и катастрофами, но и с бурной производственной и научной деятельностью человека (освоение новых районов земного шара с чрезмерно холодным или жарким климатом, космического пространства, предусматривающего длительные автономные полеты экипажей, разработка шельфа с созданием под водой научно-производственных комплексов и т. д.). Эти обстоятельства позволяют считать перспективной задачу не только оказания квалифицированной противошоковой помощи при массовых поражениях. Актуальной представляется разработка способов профилактики и лечения шока в порядке само- и взаимопомощи.

Разработка противошоковой терапии немыслима без решения ряда общих вопросов шока и патологии в целом. Здесь уместно вспомнить замечание одного из классиков: «...Кто берется за частные вопросы без предварительного решения общих, тот неминуемо будет на каждом шагу бессознательно для себя “натыкаться” на эти общие вопросы». Применительно к проблеме шока к таким актуальным общим вопросам с позиций сегодняшнего дня могут быть отнесены следующие:

1. В чем биологическая сущность шока?
2. Системы организма эволюционируют, следовательно, претерпевают изменения и реакции систем на возмущение и патоло-

гические процессы (например, лихорадка, воспаление и др.). Как эволюционировал шок?

3. Системы организма можно разделить на исполнительные и регуляторные. С этих позиций необратимость шока — несостоятельность регуляторного аппарата или недостаточность исполнения верных регуляторных посылок?

4. Современная противошоковая терапия базируется на концепции В. Кеннона: чем быстрее, тем лучше. Всегда ли оправдано незамедлительное восстановление нарушенных функций до нормального (исходного) уровня?

О Г Л А В Л Е Н И Е

Предисловие	3
Г л а в а 1. Шок как типовая реакция организма на агрессию. Определение понятия (Г. С. Мазуркевич, А. И. Тюкавин)	5
1.1. Этапы развития учения о шоке	5
1.1.1. Становление учения о шоке	5
1.1.2. Первые теории шока	7
1.1.3. Учение о шоке в I половине XX в.	11
1.1.4. Современные направления изучения проблемы	21
1.2. Биологическая сущность шока. Определение понятия	31
1.2.1. Вводные замечания	31
1.2.2. Формы и механизмы адаптации организма к факторам внешней среды	36
1.2.3. Общие закономерности формирования шока в фило- и онтогенезе	38
1.2.4. Последовательность включения защитных реакций при шоке ...	43
1.2.5. Резюме	49
1.3. Заключение	50
Список использованной литературы	51
Г л а в а 2. Этиология и патогенез (Б. И. Джурко)	54
2.1. Этиология	54
2.2. Патогенез	55
2.3. Особенности патогенеза различных видов шока	61
2.4. Некоторые перспективные направления изучения патогенеза шока ..	64
Список использованной литературы	66
Г л а в а 3. Нервная система (О. С. Насонкин)	68
3.1. Введение	68
3.2. Электрическая активность мозга	68
3.2.1. Электрическая активность ЦНС при экспериментальном шоке	68
3.2.2. Электрическая активность мозга при шоке у человека	70
3.3. Рефлекторная деятельность	71
3.4. Сенсорные функции	73
3.4.1. Зрение	74
3.4.2. Слух	74
3.4.3. Соматосенсорные функции	75
3.4.4. Обоняние	75
3.5. Высшая нервная деятельность	76
3.5.1. Высшая нервная деятельность животных	76
3.5.2. Высшая нервная деятельность человека	76
3.6. Механизмы нарушения функций мозга	78
3.6.1. Кровоснабжение	78
3.6.2. Кислородный режим	79
3.6.3. Энергетическое обеспечение	80
3.6.4. Роль чрезмерной афферентной импульсации	81
3.7. Регуляторная деятельность мозга	83
Список использованной литературы	86
Г л а в а 4. Эндокринная система (В. В. Давыдов, В. Н. Ельский)	88
4.1. Введение	88
4.2. Симпато-адреналовая система (САС)	88

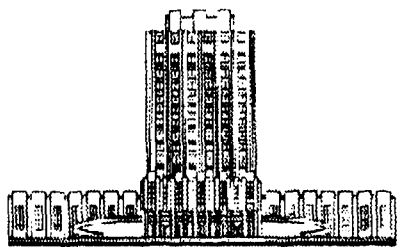
4.3. Гипоталамо-нейрогипофизарная система (ГНГС)	93
4.4. Меланостимулирующий гормон гипофиза (MSG)	95
4.5. Гипоталамо-гипофизарно-кортикоадrenalовая система (ГГАС)	96
4.6. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)	106
4.7. Соматотропный гормон гипофиза (СТГГ)	107
4.8. Инкреторный аппарат поджелудочной железы (ИАПЖ)	109
4.9. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система (ГГГС)	112
4.10. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система (ГГТС)	114
4.11. Заключение	116
Список использованной литературы	120
Глава 5. Биологически активные вещества (В. Н. Ельский, В. В. Давыдов)	125
5.1. Введение	125
5.2. Моноамины	125
5.2.1. Влияние серотонина на обмен веществ	125
5.2.2. Влияние серотонина на функции органов	127
5.3. Диамины	129
5.4. Ацетилхолин	132
5.5. Простагландины	133
5.6. Кинины	137
5.7. Заключение	140
Список использованной литературы	141
Глава 6. Функция дыхания у пострадавших с механической шокогенной травмой (В. Н. Лапшин)	145
6.1. Основные причины нарушений дыхания	145
6.1.1. Нарушения дыхания у пострадавших с изолированной и сочетанной травмой головного и спинного мозга	146
6.1.2. Нарушения газообменной функции легких при повреждениях аппарата внешнего дыхания	149
6.1.3. Респираторный дистресс-синдром	154
6.2. Коррекция расстройств дыхания	160
6.2.1. Экстренная помощь при остро возникшей непроходимости верхних дыхательных путей	160
6.2.2. Поддержка дыхания у больных с восстановленной проходимость дыхательных путей	165
6.2.3. Коррекция нарушений дыхания при торакальной травме	166
6.2.4. Эпидуральная и ретроплевральная анестезия у пострадавших с торакальной травмой	167
6.2.5. Диагностика и интенсивная терапия респираторного дистресс-синдрома	168
6.2.5.1. Особенности клинической и лабораторной диагностики	168
6.2.5.2. Основные компоненты интенсивной терапии	171
6.2.5.2.1. Коррекция нарушений кровообращения	171
6.2.5.2.2. Коррекция расстройств дыхания	173
6.2.5.2.3. Профилактика гипергидратации	178
6.2.5.2.4. Предупреждение развития сердечной недостаточности и нарушений легочной микроциркуляции	179
6.2.5.2.5. Цитопротекторная терапия	182
6.2.5.2.6. Мероприятия по профилактике инфекции	184
6.2.5.3. Возможные варианты течения респираторного дистресс-синдрома	186
Список использованной литературы	187
Глава 7. Кровообращение (Г. С. Мазуркевич, Ю. Н. Цибин, В. Н. Лапшин, И. В. Крецер, Б. Н. Шах, Б. И. Джурко)	189

7.1. Вводные замечания	189
7.2. Строение сердечно-сосудистой системы	191
7.3. Объем крови	193
7.3.1. Кровопотеря	194
7.3.2. Депонирование крови	195
7.3.3. Экстравазация жидкости	196
7.4. Параметры, характеризующие движение крови	198
7.4.1. Производительность сердца	198
7.4.2. Давление крови	200
7.4.2.1. Артериальное давление	200
7.4.2.2. Центральное венозное давление	201
7.4.2.3. Капиллярное гидростатическое давление	201
7.4.3. Соппротивление кровотоку	202
7.4.4. Показатели, характеризующие реологические свойства крови	205
7.5. Регионарный кровоток	206
7.5.1. Общая характеристика регионарных распределений кровотока и некоторые их механизмы	207
7.5.2. Централизация кровообращения	211
7.6. Некоторые принципы коррекции нарушений кровообращения	219
7.7. Диагностика и коррекция нарушений кровообращения у пострадавших с травматическим шоком	226
7.7.1. Диагностика	226
7.7.2. Коррекция	234
7.7.2.1. Инфузионно-трансфузионная терапия	234
7.7.2.1.1. Объем	234
7.7.2.1.2. Состав	235
7.7.2.1.3. Общий план инфузионно-трансфузионной терапии	242
7.7.2.2. Использование сосудод-активных препаратов	249
7.8. Резюме	251
Список использованной литературы	253
Г л а в а 8. Массоперенос в системе микроциркуляции (Б. И. Джурко)	257
8.1. Роль массопереноса в тканевом гомеостазе	257
8.2. Механизмы массопереноса	257
8.2.1. Диффузия	258
8.2.2. Фильтрация и абсорбция	259
8.2.3. Микропиноцитоз	260
8.2.4. Лимфатический дренаж тканей	261
8.2.5. Роль интерстиция в массопереносе	262
8.3. Методы оценки массопереноса	265
8.4. Массоперенос при шоке	265
8.4.1. Площадь поверхности функционирующих капилляров	266
8.4.2. Соотношение гидростатического и онкотического давлений	267
8.4.3. Проницаемость стенки микрососудов	268
8.4.4. Лимфоток	269
8.4.5. Интерстиций	269
8.5. Фило- и онтогенетические особенности массопереноса жидкости, влияющие на процесс восстановления объема циркулирующей крови после массивной кровопотери	271
8.6. Принципы коррекции нарушений массопереноса	276
Список использованной литературы	277
Г л а в а 9. Язвенное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (А. А. Курыгин, Ю. М. Стойко, И. С. Осипов, Л. С. Серова, А. Е. Демко)	281

9.1. Механизмы образования стрессовых и острых язв	281
9.2. Профилактика и лечение стрессовых и острых язв	293
Г л а в а 10. Метаболизм (В. М. Виноградов, Б. И. Криворучко)	301
10.1. Введение	301
10.2. Нарушение функциональной целостности кисточных мембран	302
10.3. Изменение функций митохондрий	305
10.4. Нарушение промежуточного обмена углеводов, жиров и аминокислот в клетке	307
10.5. Нарушение метаболизма на межорганном и системном уровнях	310
10.6. Заключение	313
Список использованной литературы	315
Г л а в а 11. Водно-электролитный обмен (Б. И. Джурко)	316
11.1. Общее содержание воды в организме	316
11.2. Водные пространства и методы определения их состава	317
11.3. Потребность в воде и электролитах	318
11.4. Биофизические основы водно-электролитного обмена и механизмы его регуляции в физиологических условиях и при шоке	319
11.5. Принципы коррекции	323
Список использованной литературы	325
Г л а в а 12. Система гемостаза (Н. Н. Петрищев, Ю. М. Стойко, И. Н. Есю- тин, С. В. Смиренин)	327
12.1. Нарушения гемостаза	327
12.1.1. Общие положения	327
12.1.2. Коагуляционный гемостаз	327
12.1.3. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз	334
12.1.4. Фибринолиз	339
12.1.5. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	344
12.2. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза	349
12.2.1. Клинические проявления и дифференциальная диагностика нару- шений свертывающей системы крови	349
12.2.1.1. Флеботромбоз	353
12.2.1.2. Тромбоэмболия легочной артерии	354
12.2.2. Принципы и методы коррекции системы гемостаза	356
Список использованной литературы	360
Г л а в а 13. Система иммунитета при травматическом шоке (В. Н. Александр- ов, Л. П. Пивоварова)	364
13.1. Этиологические и патогенетические факторы посттравматической им- мунной недостаточности	364
13.1.1. Болевая афферентная импульсация	364
13.1.2. Нейроэндокринные факторы	365
13.1.3. Крово- и плазмопотеря	366
13.1.4. Гипоксия	367
13.1.5. Антигенемия	367
13.1.6. Травматический токсикоз	370
13.2. Патогенез посттравматической иммуносупрессии	371
13.3. Иммунный статус пострадавших с шоком	373
13.3.1. Содержание нейтрофилов и лимфоцитов в крови	373
13.3.2. Система макрофагитов	374
13.3.3. Иммунная система (адаптивный иммунитет)	375
13.3.3.1. Т-система иммунитета	375
13.3.3.2. В-система иммунитета	375
13.3.3.3. Антигенпредставляющие клетки	376

13.4. Иммунокорригирующая терапия пострадавших с шоком	378
13.4.1. Основные принципы и методы иммунокоррекции	378
Список использованной литературы	380
Глава 14. Инттоксикация и дезинтоксикационная терапия (М. Н. Тарелкина)	383
14.1. Определение понятия	383
14.2. Происхождение и природа интоксикации при тяжелой травме	384
14.3. Механизмы детоксикации	388
14.4. Клинические проявления интоксикации	392
14.5. Клинические формы	394
14.5.1. Краш-синдром	394
14.5.2. Сепсис	395
14.5.3. Синдром токсического шока (СТШ)	396
14.6. Лабораторная диагностика интоксикации	396
14.7. Лечение интоксикации при шокогенной травме	400
14.7.1. Раневой мембранный диализ по Е. А. Селезову	400
14.7.2. Катетеризация регионарной артерии	401
14.7.3. Мероприятия общего воздействия	401
Список использованной литературы	410
Глава 15. Принципы фармакологической защиты организма при травмах и шоке (В. М. Виноградов, Б. И. Криворучко)	414
15.1. Психотропные и нейротропные средства	415
15.1.1. Стресспротективные средства	416
15.1.2. Фармакологические средства купирования болевого синдрома	423
15.1.3. Средства восстановления внутрицентральных отношений и регуляторных функций мозга	428
15.2. Средства коррекции нарушений тонуса сосудов	429
15.2.1. Сосудосуживающие средства (вазопрессоры)	430
15.2.2. Сосудорасширяющие средства (вазодилататоры)	437
15.3. Средства предупреждения и коррекции сердечной недостаточности	443
15.3.1. Сердечные гликозиды быстрого действия	447
15.3.2. Адреномиметические средства	449
15.3.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы	452
15.3.4. Средства коррекции нарушений электролитного и энергетического обмена сердца	456
15.4. Фармакологические средства, предупреждающие тромбообразование и улучшающие реологию крови	459
15.5. Некоторые подходы к фармакологической защите клеток от повреждения при шоке и ишемии	469
15.5.1. Вещества, защищающие биологические мембраны от повреждения	470
15.5.2. Лекарственные средства, повышающие энергетический потенциал клеток	474
15.6. Изменения фармакокинетики лекарственных веществ при шоке	480
Список использованной литературы	485
Глава 16. Патоморфология шока (Р. В. Вашетко, Е. А. Бородай, В. К. Ильина)	490
16.1. Введение	490
16.2. Характеристика общих морфологических изменений	492
16.3. Патоморфологические изменения внутренних органов	496
16.3.1. Сердце и кровеносные сосуды	496
16.3.2. Легкие	497
16.3.3. Печень	498
16.3.4. Почки	449

16.3.5. Органы желудочно-кишечного тракта	500
16.3.6. Головной мозг	502
16.3.7. Органы иммунной системы	502
16.4. Патологическая анатомия различных видов шока	506
16.5. Заключение	508
Список использованной литературы	509
Г л а в а 17. Организация противошоковой службы на догоспитальном и госпитальном этапах (С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот, В. Л. Карташкин, В. В. Архипов)	510
17.1. Организация противошоковой службы на догоспитальном этапе . . .	510
17.2. Организация противошоковой службы многопрофильного стационара	512
17.3. Экспертная оценка результатов лечения пострадавших с шокогенной политравмой	515
Г л а в а 18. Организация хирургической помощи раненым при сочетанной боевой травме в условиях локальных военных конфликтов (С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот, У. К. Алекперов)	522
Заключение	530



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ
СКОРОЙ ПОМОЩИ
имени И. И. ДЖАНЕЛИДЗЕ

Более 70 лет в Санкт-Петербурге существует государственное учреждение «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе». В состав института входят клиники экстренной медицинской помощи на 900 коек, в которых в год пролечивается около 40 тысяч пациентов. Здесь работают более 100 научных сотрудников и свыше 300 врачей, из них 18 профессоров, 43 доктора медицинских наук, 73 кандидата медицинских наук, 6 заслуженных врачей РФ, 3 заслуженных деятеля наук и 2 лауреата Государственной премии. Имеющаяся современная лечебно-диагностическая аппаратура и применяемые в институте новые технологии обеспечивают качественную диагностику и лечение.

Наряду с лечебно-диагностической и научно-исследовательской работой институт ведет большую **учебную деятельность**.

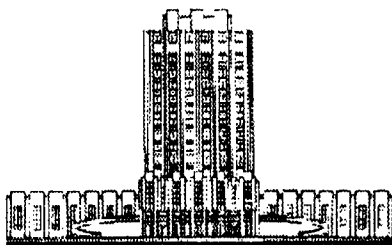
За многие годы в институте подготовлены тысячи квалифицированных специалистов здравоохранения. Клиники, отделения и центры института (сочетанной травмы, сосудистой патологии, термических поражений, гепатохирургии, панкреатологии, неотложной кардиологии, токсикологии, анестезиологии и реанимации, травматологии, урологии, гинекологии, неврологии, терапии), а также лаборатории и вспомогательные лечебно-диагностические отделения являются уникальной учебной базой для профессионального образования.

С 1998 года институт имеет лицензию на ведение образовательной деятельности: послевузовской и дополнительной (переподготовки и повышения квалификации).

В настоящее время послевузовское (интернатура, клиническая ординатура, лицензия № 24Н-0769 от 15 апреля 2002 г.) и дополнительное образование (лицензия № 4541-Д174 от 28 февраля 2002 г.) проводится по специальностям:

- хирургия;
- травматология и ортопедия;
- анестезиология и реаниматология;
- акушерство и гинекология;
- кардиология;
- терапия;
- токсикология.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ
СКОРОЙ ПОМОЩИ
имени И. И. ДЖАНЕЛИДЗЕ



Обучение для врачей проводится на бюджетной основе от Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и договорной.

На платное обучение (по договору) принимаются не только граждане России, но и граждане иностранных государств, последние обеспечиваются визовой поддержкой.

Для среднего медицинского персонала проводится обучение по программам дополнительного образования по специальностям:

- организация сестринского дела;
- лечебное дело;
- сестринское дело;
- лабораторная диагностика;
- операционное дело;
- анестезиология и реаниматология;
- рентгенология;
- физиотерапия.

Всем курсантам, успешно завершившим обучение, выдается удостоверение; обучающиеся на сертификационном цикле (144 часа и более) дополнительно получают сертификат.

**Информацию об обучении
на базе НИИ СП имени И. И. Джанелидзе
можно получить в учебном отделении**

Руководитель учебного
отделения
Врач-методист
Врач-методист по работе
с иностранными гражданами
Главная медицинская сестра
института по обучению
Медицинская сестра
(делопроизводство)

*МАКИЕНКО Геннадий Афанасьевич
ТАИРОВА Нина Вадимовна*

ДИКАЛОВИЧ Валерия Юрьевна

КАРАСЁВА Евгения Викторовна

СМИРНОВА Татьяна Михайловна

Адрес института: 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3.

Тел.: (812) 109-60-97.

<http://www.emergency.spb.ru>

E-mail: student@emergency.spb.ru; science@emergency.spb.ru

ОАО «Издательство
«ПОЛИТЕХНИКА»»
в серии «Руководство для врачей»
предлагает:

ТРАВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Руководство для врачей



Под редакцией
С. А. Селезнева, С. Ф. Багненко,
Ю. Б. Шапота, А. А. Курыгина

ISBN 7325-0801-5
Объем 414 с.
Формат 60×90 1/16
Тираж 3000 экз.

Монография является итогом многолетних научных исследований и клинического опыта ГНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. В книге изложены современные взгляды на патогенез и течение травматической болезни с единых позиций системного подхода, основанного на теориях адаптации и функциональных систем организма. Рассматриваются принципы и методы прогнозирования, профилактики и лечения осложнений травматической болезни на современном уровне.

Предназначена для врачей и исследователей различного профиля, занимающихся лечением пострадавших с тяжелыми травмами.

*Книгу можно приобрести в издательстве по адресу:
191023, Санкт-Петербург, Инженерная ул., д. 6, 3-й этаж.*

Часы работы: с 10.00 до 18.00.

Выходные: суббота, воскресенье.

Тел./факс: 312-44-95, 312-53-90.

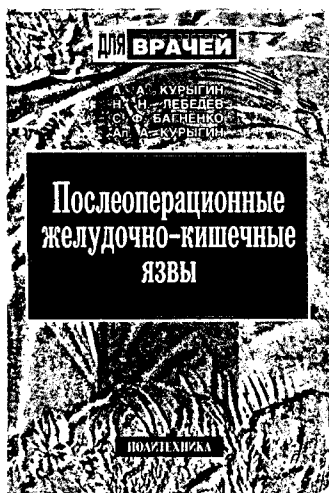
Возможна отправка книг «Книга — почтой». Книги рассылаются покупателям в России наложенным платежом (без задатка). Почтовые расходы составляют 40 % и выше от стоимости заказанных Вами книг.

ОАО «Издательство
«ПОЛИТЕХНИКА»»
в серии «Руководство для врачей»
предлагает:

А. А. Курыгин,
Н. Н. Лебедев,
С. Ф. Багненко,
Ал. А. Курыгин

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ЯЗВЫ

Руководство для врачей



ISBN 5-7325-0776-0

Объем 168 с.

Формат 60×90 1/16

Тираж 3000 экз.

Авторы излагают теоретические и практические основы лечения наиболее тяжелых последствий резекции желудка, изолированного гастроеюноанастомоза в виде пептической язвы, а также постваготомических рецидивных язв двенадцатиперстной кишки. Разработаны эффективные оригинальные методы хирургического лечения и консервативной терапии этих заболеваний, которые до недавнего времени считались бесперспективными.

Предлагаемая книга не имеет аналогов, предназначена для хирургов, гастроэнтерологов, слушателей и студентов старших курсов медицинских вузов.

Книгу можно приобрести в издательстве по адресу:
191023, Санкт-Петербург, Инженерная ул., д. 6, 3-й этаж.

Часы работы: с 10.00 до 18.00.

Выходные: суббота, воскресенье.

Тел./факс: 312-44-95, 312-53-90.

Возможна отправка книг «Книга—почтой». Книги рассылаются покупателям в России наложенным платежом (без задатка).

Почтовые расходы составляют 40 % и выше от стоимости заказанных Вами книг.

ОАО «Издательство
«ПОЛИТЕХНИКА»»
в серии «Руководство для врачей»
предлагает:

В. Г. Вербицкий,
С. Ф. Багненко,
А. А. Курыгин

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Руководство для врачей



ISBN 5-7325-0783-3

Объем 242 с.

Формат 60×90 1/16

Тираж 2000 экз.

В руководстве изложены теоретические и практические основы лечения желудочно-кишечных язвенных кровотечений в соответствии с патогенезом заболевания. Разработаны эффективные методы хирургического лечения и консервативной терапии с учетом возможностей эндоскопического гемостаза и современных противоязвенных лекарственных средств. Особое внимание уделено предупреждению рецидивов кровотечения и коррекции постгеморрагических нарушений гомеостаза.

Книга не имеет аналогов, предназначена для хирургов, гастроэнтерологов, реаниматологов, слушателей и студентов старших курсов медицинских вузов.

Книгу можно приобрести в издательстве по адресу:
191023, Санкт-Петербург, Инженерная ул., д. 6, 3-й этаж.

Часы работы: с 10.00 до 18.00.

Выходные: суббота, воскресенье.

Тел./факс: 312-44-95, 312-53-90.

Возможна отправка книг «Книга—почтой». Книги рассылаются покупателям в России наложенным платежом (без задатка). Почтовые расходы составляют 40 % и выше от стоимости заказанных Вами книг.