

Глава 2

ПОЛИТРАВМА И ТРАВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

С позиций диалектики, травматическая болезнь является патогенетической сущностью и клиническими проявлениями тяжёлых травм и их последствий от момента травмы до окончательного исхода. В методологическом аспекте, травматическая болезнь — это лечебно-тактическая концепция, то есть методология толкования патогенетических и клинических явлений в динамике и на её основе — разработки оптимальных диагностических и лечебно-тактических решений.

2.1. КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛИТРАВМЫ, БЛИЖАЙШИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ТРАВМ

Общие клинические аспекты политравмы. Морфологически политравма представляет собой совокупность множества повреждений в одной или в нескольких областях тела. В функциональном плане подобные травмы являются особой формой травматической патологии. Это обусловлено взаимным влиянием повреждений и индуцированных ими факторов, патологических процессов друг на друга, появлением новых звеньев патогенеза, а также развитием сложных многокомпонентных адаптивных и патологических реакций.

Характерно, что *при политравме все патогенетические факторы и основные звенья патогенеза взаимосвязаны*. Например, тяжелая кровопотеря сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) и вызывает значимую утрату клеток крови, в том числе осуществляющих функцию иммунореактивности. При развитии ДВС-синдрома, микроэмболии легочных капилляров становятся неизбежными, затем формируется респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS) и другие виды острого повреждения легких, а позднее развиваются инфекционные осложнения — нозокомиальные пневмонии и посттравматический сепсис.

Структура политравмы вариабельна и зависит от многих факторов. По данным статистического анализа кафедры военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии, она может быть представлена в соответствии с доминирующим повреждением следующим образом: повреждения черепа и головного мозга – 19,3%, груди – 15,4%, живота – 11,6%, таза – 13,3%, позвоночника – 4,5%, конечностей – 28,1% и равнозначные повреждения нескольких областей тела – 7,8%. В то же время частота повреждений различных областей тела при политравме распределяется по-другому: повреждения черепа и головного мозга – 70,6%, груди – 47%, живота – 27,4%, таза – 32,2%, позвоночника – 11,3%, конечностей – 66,2% (Гуманенко Е.К., 1992, 1995).

При политравме очаги повреждений множественны, часто локализованы в разных анатомических областях тела, составной частью очага повреждения могут быть жизненно важные органы. *Из-за обширности повреждений, происходящие в очагах повреждения и во всем организме пострадавшего изменения неизбежно утрачивают приспособительные функции и приобретают характер системных патологических процессов.* Характеристика и интенсивность этих процессов определяются, с одной стороны, локализацией, характером и тяжестью повреждений, а с другой – закономерной цепью патологических явлений, обусловленных ближайшими последствиями этих повреждений и нарушением функции системы интегративной регуляции гомеостаза организма.

Среди причин смерти, наступившей у пострадавших с политравмой спустя сутки и более после травмы, наиболее часто фигурируют: пневмонии, эмболии, острая почечная недостаточность, инфекционные осложнения, то есть осложнения, непосредственно обусловленные тяжелой травмой и ее ближайшими последствиями. Развитие этих осложнений в 73,2% наблюдений предопределили летальный исход при политравме (Гуманенко Е.К., 1992).

Травматический шок. По данным кафедры военно-полевой хирургии, развитие шока при политравме в 6 раз превышает частоту шока при изолированных травмах. Большая вариабельность данных по статистике шока при политравмах, приводимая разными авторами, вероятно, обусловлена различным вкладом повреждений отдельных областей в его патогенез и развивающуюся клиническую картину. Очевидно, что это свидетельствует, во-первых, о низкой информативности частоты развития шока в качестве критерия тяжести

политравмы, а, во-вторых, об ограниченных возможностях концепции травматического шока в объяснении патогенеза и тактики лечения политравмы (Гуманенко Е.К. и соавт., 2004).

При политравме в 100% случаев развиваются жизнеугрожающие последствия травм. Наиболее типичными из них являются:

- 1) нарушение функции центральной нервной системы, прежде всего головного мозга, а более широко – всей системы регуляторной интеграции организма при сдавлении головного мозга или его тяжелых ушибах;
- 2) острая кровопотеря вследствие наружного и/или внутреннего кровотечения;
- 3) при повреждении легких – острая дыхательная недостаточность;
- 4) при ушибах сердца – острая сердечная недостаточность (Гуманенко Е.К. и соавт., 2005);
- 5) при повреждении органов живота и таза, а также при обширных повреждениях мягких тканей и переломах костей конечностей – эндотоксикоз.

Мозговая кома при повреждениях головного мозга. Нашими исследованиями показано, что черепно-мозговые травмы легкой и средней степени тяжести не оказывают существенного влияния на течение патологических процессов при политравмах (Гуманенко Е.К., 1983). При тяжелых повреждениях головного мозга, сопровождающихся коматозным состоянием по отечественной градации или утратой сознания, оцениваемой по шкале ком Глазго в 7 и менее баллов, нарушаются основные функции регуляторных систем головного мозга. Обычно причиной этого оказываются: первичное повреждение подкорково-стволовых отделов головного мозга, сдавление, отек, дислокация или ишемия мозга, что как в клиническом, так и в патогенетическом аспекте принципиально отличает этот вид политравм от всех прочих тяжелых травм (Гуманенко Е.К. и соавт., 2004).. При тяжелой черепно-мозговой травме возможны и вторичные повреждения головного мозга (Мороз В.В., Чурляев Ю.А., 2006).

Острая кровопотеря является основным патогенетическим фактором, который сопровождает политравму. Кровопотеря и ее последствия участвуют в формировании большинства (около 63%) типовых патологических процессов (Брюсов П.Г., 1997). И, если при изолированных повреждениях кровопотеря формирует вполне очерченную клиническую и патогенетическую картину травматического шока, то при политравме острая кровопотеря является лишь пусковым

механизмом целого ряда взаимосвязанных патологических процессов, в основе которых лежат последствия нарушения перфузии тканей (Гуманенко Е.К. и соавт., 2004).

Острая дыхательная недостаточность приобретает все большее значение для исхода травмы, и, по мере совершенствования реанимации и повышения выживаемости тяжело пострадавших в остром периоде, это превращается в отдельную проблему критических состояний любого генеза, включая политравму. Характерно, что при политравме возникновение этой проблемы определяется не только наличием непосредственных повреждений органов груди (Шапот Ю.Б., Новиков А.С., Лапшин В.Н., 1995), но при тяжелых неторакальных травмах и развитием паренхиматозной недостаточности легких как жизненно важного органа. В случаях крайне тяжелых неторакальных политравм острая дыхательная недостаточность является одним из ведущих звеньев в цепи патологических процессов, запускаемых кровопотерей, микроэмболией и эндотоксикозом (Гуманенко Е.К. и соавт., 2005).

Неспецифический характер паренхиматозной недостаточности функции легких при многих экстремальных состояниях организма определил использование разных ее клинических обозначений, таких как синдром «шокового легкого» (Велева М.Н и соавт., 1982), острый респираторный дистресс-синдром взрослых (Ashbaug D.G., 1971), острая дыхательная недостаточность у взрослых (Цыбуляк Г.Н., 1988) и других терминов. В зарубежной, а в последнее время и в отечественной литературе, для обозначения этого симптомокомплекса часто используется аббревиатура ARDS – Adult respiratory distress syndrom, которая введена в обиход Ashbaugh D.G. с соавторами (1967), описавшими данный синдром (Ashbaug D.G., et. al., 1967).

ARDS развивается (Falke K., 1996) из-за воздействия на альвеолы токсических продуктов и микроэмболизации легочных капилляров. В патогенез ARDS основной вклад вносят: 1) острая массивная кровопотеря, сопровождающаяся ДВС-синдромом, при котором на протяжении II фазы этого синдрома, обозначаемой как коагулопатия потребления, в легочных капиллярах скапливаются тромбопластические комплексы; 2) микроэмболии легочных капилляров каплями жира, фрагментами тканей, микротромбами, поступающими в кровоток из очагов повреждения тканей и переломов костей; 3) сужение просвета постартериол в результате вазоконстрикции или разбухания сосудистого эндотелия; 4) повышение интерстициального

давления вследствие периваскулярного отека (Hardaway R.M., 1981; Montrey J.S. et al., 1985; Sturm J.A. et al., 1979).

В результате токсического воздействия биологически активных веществ на лёгочные капилляры и альвеолы повреждаются эндотелий, повышается проницаемость мембран (Sturm J.A. et al., 1986). Затем дефекты альвеолярных мембран заполняются белком, лейкоцитами и продуктами клеточного распада, что через 24–48 ч приводит к гиалинизации (остекленению) альвеолярных мембран и последующему интерстициальному фиброзу (Borzotta A.P., Polk H.C., 1983). Альвеолярная мембрана становится непроницаемой для кислорода, падает напряжение кислорода в артериальной крови, несмотря на 100% его содержание во вдыхаемой смеси респиратора — развивается паренхиматозная дыхательная недостаточность. Все эти процессы ведут к нарушению легочной микроциркуляции, повышению давления в системе легочной артерии, недостаточности и последующей дилатации правой половины сердца, шунтированию крови и гипоксемической респираторной недостаточности (Annest S.J. et al., 1981; Julien M. et al., 1987). К этим явлениям еще через 18–20 ч присоединяется снижение активности и уменьшение выработки сурфактанта, что приводит к спадению альвеол и образованию микроателектазов (Павловский М.П., Ивашкевич Н.Г., 1982; Цыбуляк Г.Н., 1988).

Частота развития респираторного дистресс-синдрома зависит от тяжести травм, составляя в среднем 5% (Julien M. et al., 1987), а при травмах, оцененных по системе PTS в 30 и более баллов — 50% (Sturm J.A. et al., 1986). Кроме того, частота развития ARDS достоверно взаимосвязана со сроком фиксации множественных переломов костей при политравмах, оцениваемых по ISS в 40 и более баллов. При задержке выполнения этих операций более чем на 24 ч от момента поступления пострадавших, частота развития ARDS возрастает в 5 раз, увеличиваясь с 17 до 75% (Johnson K.D. et al., 1985). В большинстве случаев исходы лечения ARDS неблагоприятные, летальность достигает 92%. Очевидно, что *ARDS проще предупредить, чем лечить*, поэтому это утверждение и легло в основу современной стратегии лечения тяжелых травм и особенно — политравм (Johnson K.D. et al., 1985).

Жировая эмболия. Множественные переломы костей и тяжелые повреждения мягких тканей при политравмах часто сопровождаются жировой эмболией, возможность клинической манифестации которой определяется суммарным количеством нейтральных жиров в циркулирующей крови, степенью дезэмульгации жировой эмульсии

и размером капелек жира, а также зависит от характера и длительности воздействия на организм очагов повреждений (Борисов М.Б., 2001; Борисов М.Б., Гаврилин С.В., 2006).

Так, изолированные переломы костей голени сопровождаются жировой эмболией в 0,1% случаев, а сочетанные переломы длинных трубчатых костей и костей таза — в 50%. Оказалось также, что при выборе консервативной тактики лечения переломов длинных трубчатых костей и костей таза, жировая эмболия диагностируется в 16–22%, а при хирургическом лечении, если оно выполняется в ранние сроки — только в 1,4% случаев (Пашук А.Ю., Иванова А.В., 1982; Riska E.V. et al., 1977; Riska E.V., Myllynen P., 1982).

Микроэмболии и эндо(ауто)токсикоз. Важное клиническое значение имеют такие звенья патогенеза политравмы, как закупорка микрососудов частицами любого происхождения и эндо(ауто)токсикоз. Это обусловлено прежде всего той причинно-следственной связью, которая обычно отводится микроэмболиям и эндотоксикозу как патогенетическим факторам (Ерьюхин И.А., Шашков Б.В., 1995; Ерьюхин И.А., Гаврилин С.В., Немченко Н.С., 2001) в реализации патогенеза политравмы и ее ближайших последствий. Во многом эти патогенетические механизмы зависят от характера и продолжительности воздействия на организм первичных и вторичных очагов повреждения, а сами они определяют вероятность и конкретный вариант развития тяжелых осложнений. В частности, эти механизмы определяют развитие полиорганной дисфункции, а при ее нарастании — формирование и углубление полиорганной недостаточности. Политравмы являются источником мощной эндогенной интоксикации, в особенности при консервативном лечении переломов длинных трубчатых костей и костей таза. Клинические проявления ранней эндогенной интоксикации при политравмах диагностируются в 15,8–30,3% случаев, причем они имеют минимальную выраженность, если доминируют повреждения груди, а максимальную — при повреждениях нижних конечностей (Гуревич К.Я. и соавт., 1988).

Клинические особенности сочетанных травм с множественными переломами костей конечностей, таза и позвоночника. Особую клиническую проблему составляют пострадавшие с сочетанными переломами длинных трубчатых костей, таза и позвоночника, успех лечения которых в значительной мере зависит от сроков фиксации переломов. Наиболее благоприятные условия для развития патологических процессов создаются при консервативном лечении переломов в связи с обездвиживанием пострадавших в положении на спине. Пребывание

пострадавшего в положении на спине создает постоянное давление внутренних органов на диафрагму, мешает глубокому дыханию, способствует застою бронхиального секрета и ведет в конечном итоге к образованию ателектазов. Кроме того, положение на спине является причиной высокого гидростатического капиллярного давления, приводит к снижению кровотока и нарушениям вентиляции в задних отделах легких – органов, для которых постоянное пребывание в этой вынужденной позе противоестественно. Отсутствие жесткой фиксации переломов костей предполагает возможность постоянного функционирования патологических очагов с выделением в кровоток продуктов деструкции тканей: лизосомальных ферментов, прокоагулянтных факторов, свободных радикалов, простагландинов E_2 , лейкотриенов, интерлейкинов и макрофагальных продуктов. Их суммарное воздействие на легочную ткань в условиях положения на спине быстро приводит к развитию дыхательной недостаточности, пневмоний и формированию последующих осложнений (Плахотников Б.А., 2001).

Отягощающими факторами являются также: необходимость применения анальгетиков, антибиотиков, а при тяжелых травмах – длительной ИВЛ, способствующей распространению бактерий из ротоглотки в воздухоносные пути легких. Положение на спине затрудняет энтеральное питание, способствует парезу желудочно-кишечного тракта, стазу кишечного содержимого. Отсутствие поступления нормальной пищи снижает бактерицидные свойства желудочной слизи. В конечном итоге в кишечнике начинает развиваться патогенная микрофлора, нарушаются защитные барьеры кишечной стенки, повышается ее проницаемость, а эндотоксины кишечника и даже бактерии поступают в общий кровоток – реализуется процесс транслокации кишечной микрофлоры. Эти процессы являются существенными патогенетическими факторами в развитии висцеральных и генерализованных инфекционных осложнений, а также могут быть причиной развития так называемого «кишечного» сепсиса (Гельфанд Б.Р. и соавт. 2006; Гуманенко Е.К. и соавт., 2006; McMenamy R.H. et al., 1981; Johnson K.D. et al., 1985; Border J.R. et al., 1987).

Основные звенья патогенеза политравмы, определяющие клиническую картину. Очевидно, что тяжелая травма по сути полипатогенетична (Дерябин И.И., 1983; Селезнев С.А., Худайберенов Г.С., 1984; Дерябин И.И., Насонкин О.С., 1987; Шанин В.Ю., Гуманенко Е.К. 1995). Основными факторами, которые определяют характер клинической картины при политравме и последующее развитие событий,

являются: нарушение интегративных регуляторных функций головного мозга и контроля ЦНС за системами жизнеобеспечения, острая кровопотеря, острая дыхательная недостаточность, микроэмболии и эндотоксикоз. Взаимодействие этих факторов приводит к значительным расстройствам метаболизма и энергообеспечения клеток, а, следовательно – к морфо-функциональным нарушениям во многих органах и системах, включая иммунную систему. Развитие многочисленных патологических процессов, формирующихся и углубляющихся при политравмах, является логичным объяснением высокой летальности и высокой частоты развития осложнений на протяжении всего посттравматического периода.

По результатам проведенного кафедрой военно-полевой хирургии статистического анализа, осложненное течение посттравматического периода при политравмах встречается в 51% случаев. Инфекционные осложнения при политравмах развиваются в 3 раза чаще, чем при изолированных травмах, а основными факторами, которые способствуют развитию этих осложнений оказались: 1) кровопотеря с утратой более 40% ОЦК; 2) гемотрансфузии с однократным объемом переливаемой крови ≥ 2 л; 3) тяжелые повреждения головного мозга, сопровождающиеся аспирацией, регургитацией; 4) необходимость длительного проведения ИВЛ (Гуманенко Е.К., 1995, Гуманенко Е.К. и соавт., 2006).

Позокомиальные пневмонии и сепсис – наиболее значимые инфекционные осложнения политравм. *Позокомиальные пневмонии* осложняют течение политравм в 34,6% случаев. Пневмонии, развивающиеся у пострадавших с политравмой, принципиально отличаются от пневмоний, в генезе которых отсутствует травматический фактор. У пострадавших с политравмой инфицирование легочных альвеол с формированием инфильтративных очагов происходит на фоне глубоких морфологических изменений легочной ткани, которые сформировались в остром периоде травмы. Посттравматические пневмонии отличаются тяжестью клинического течения, в 29% случаев являются причиной развития сепсиса и в 18,1% случаев завершаются летальным исходом (Гуманенко Е.К., 1992; Гуманенко Е.К. и соавт., 2006).

Сепсис при политравмах развивается в 7,4% клинических случаев. В среднем сепсис диагностируется на $12,5 \pm 1,0$ сутки, летальность при посттравматическом сепсисе составляет 42,7% (Гуманенко Е.К., Лебедев В.Ф., 2006).

Для политравм характерен довольно высокий уровень общей летальности. По данным кафедры и клиники военно-полевой хирургии, общая

летальность при политравмах составляет 34,5%. Непосредственными причинами летальных исходов в большинстве случаев являются: 1) повреждение структур головного мозга – 30,9%; 2) шок и кровопотеря – 16%; 3) осложнения травм – 44,7% (Гуманенко Е.К., 1992).

Значительная вариабельность основных причин смерти при различных видах политравм стала основанием для детального исследования танатогенеза при политравмах. Результаты анализа изложены в разделе 2.3.

2.2. СУЩНОСТЬ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА КОНЦЕПЦИИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Гносеологическая роль концепция постреанимационной болезни применительно к тяжелой травме. На основании крупномасштабного исследования распространенности постреанимационной патологии В.А. Неговским и соавт. (1979) было установлено, что при современных методах реанимации обычно удается справиться с жизнеугрожающими острыми нарушениями дыхания и кровообращения, однако значительная часть реанимированных пациентов в последующем все-таки умирает. Смерть наступает в разные сроки, а причинами смерти являются тяжелые осложнения, которые не связаны с проведением реанимационных мероприятий.

Причинно-следственные связи, установившиеся между процессами, происходящими в организме пострадавших в период реанимации, осложнениями и летальными исходами, а также закономерности их формирования в динамике развития патологических процессов позволили сформулировать оригинальную концепцию, обозначенную как *«постреанимационная болезнь»* (Неговский В.А. и соавт., 1979).

В результате выполненного на кафедре и в клинике военно-полевой хирургии анализа исходов лечения 1539 пострадавших с политравмами установлено, что в 34,5% случаев наступает летальный исход. При этом 47,5% от общего числа умерших гибнет в 1-е сутки либо от повреждений, несовместимых с жизнью, либо от их ближайших жизнеугрожающих последствий, т.е. эти пострадавшие умирают непосредственно от травм. Еще 34,4% от общего числа умерших погибают в более поздние сроки, и причиной их смерти являются различные осложнения. Характерно, что у 23,1% выживших пациентов также развивались аналогичные осложнения (Гуманенко Е.К., 1992, 1995).

Исследования причин и сроков возникновения летальных исходов при тяжелых травмах дополнили концепцию постреанимационной болезни, подтвердили ее практическую значимость и расширили области применения основных положений этой концепции применительно к политравме.

При политравмах в 1-е сутки умирают от 56,8 до 73,9% пострадавших, в течение последующих 10–14 дней – от 18,2 до 34,4%, а в более поздние сроки – от 8,8 до 21,2% (Вашетко Р.В. и соавт., 1983; Кузьменко В.В. и соавт., 1986; Гринев М.В. и соавт., 1987). Основными причинами смерти в остром периоде являются повреждения головного мозга, острая кровопотеря и острая дыхательная недостаточность. На протяжении первой недели после травмы непосредственными причинами смерти оказались легочная, почечная и печеночная недостаточность, другие неинфекционные осложнения (Кузьменко В.В. и соавт., 1986; Goris R.J.A., Draaisma J., 1982). По данным патологоанатомических отчетов, у 2/3 умерших при морфологическом исследовании легких была выявлена жировая эмболия различной степени выраженности (Вашетко Р.В. и соавт., 1983; Борисов М.Б., 2001). В более поздние сроки основной причиной смерти являлись сепсис и другие инфекционные осложнения, которые, по секционным данным, выявлены в 88% случаев (Вашетко Р.В. и соавт., 1983; Кузьменко В.В. и соавт., 1986; Dove D.B. et al., 1980; Goris R.J.A., Draaisma J., 1982). Следовательно, оказалось, что восстановление морфологической целостности жизненно важных органов и систем, основных физиологических функций жизнеобеспечения (дыхания и кровообращения) в процессе реанимации и выведения пострадавших из состояния шока, который долгое время считался основой патогенеза тяжелых травм, решает только часть проблемы. У 2/3 пострадавших, выведенных из шока, в последующем развиваются тяжелые осложнения травм, которые часто требуют значительно больших усилий как по масштабу, так и продолжительности их устранения, а также выполнения сложных и дорогостоящих лечебных и диагностических мероприятий (Гуманенко Е.К., 1992).

В последние два десятилетия со всей очевидностью заявляет о себе парадоксальное явление – **чем выше эффективность реанимации тяжело-пострадавших, тем больше проблем возникает в постреанимационном периоде**. Объяснить сложную цепь патологических процессов, развертывающихся в динамике после травмы и ведущих к развитию множества осложнений, только на основании концепции травматического шока невозможно. Появилась настойчивая необходимость в новой динамичной концепции – такой стала концепция травматической болезни.

Концепция травматической болезни. Изначальная предопределенность развития ряда патологических процессов, их взаимосвязи друг с другом в различные сроки после травмы и очевидная причинно-следственная связь с полученными повреждениями оказались теми теоретическими предпосылками, на основании которых происходила смена старой и статичной концепции травматического шока на динамичную и имеющую прогностическую ценность концепцию травматической болезни. Существенное изменение лечебной тактики в остром периоде оказалось тем практическим базисом, на основании которого позднее было построено клиническое обоснование необходимости смены концепции: не стремление к восстановлению дыхания и кровообращения любой ценой, а оптимизация терапии; не отказ от срочного остеосинтеза крупных костей конечностей и таза, а, наоборот, максимальное сокращение времени до его проведения с целью раннего устранения причин развития посттравматических осложнений (Дерябин И.И., 1983; Насонкин О.С. и соавт., 1983; Гринев М.В., Гвоздев М.П., 1991; Гуманенко Е.К., 1992). Стало очевидным также, что по теоретическим предпосылкам и практическим аспектам концепция травматической болезни вполне укладывается в концепцию постреанимационной болезни, которая имеет более обобщающий характер.

Излагая представления о травматической болезни на современном этапе, целесообразно обратиться к первоисточникам. Основоположники концепции травматической болезни С.А. Селезнев (1984) и И.И. Дерябин (1983) определяли ее следующим образом. С.А. Селезнев считал: *«Травматическая болезнь — нарушение жизнедеятельности организма, возникающее в результате повреждений, вызванных чрезмерными механическими воздействиями, проявляющееся сложным комплексом расстройств его функций, неодинаковым в разные ее периоды ... и совокупностью приспособительных (адаптивных) реакций, направленных на сохранение жизни организма и восстановление нарушенных функций и структур»*. Авторы (Селезнев С.А., Худайберенов Г.С., 1984) выделили 4 периода травматической болезни.

I— *Период острой реакции на травму* (продолжительность до 2 суток).

II— *Период ранних проявлений* (до 14 суток).

III— *Период поздних проявлений* (свыше 14 суток).

IV— *Период реабилитации*.

И.И. Дерябин (1983) формулировал представление о травматической болезни следующим образом: *«Травматическая болезнь — это*

жизнь поврежденного организма от момента травмы до выздоровления или гибели. Она характеризуется наличием раны, совокупностью вызванных ею местных и общих патологических и адаптационных процессов, снижением трудоспособности пострадавших». В течение травматической болезни было выделено 3 периода.

I— **Острый период** — длительность его определялась степенью и продолжительностью нарушений специфических функций поврежденных органов и отклонений ведущих параметров гомеостаза. Предполагалось деление острого периода на три стадии: а) стадия шока — продолжительность от момента травмы до окончания реанимации; б) стадия неустойчивой адаптации — продолжается в течение 1-й недели и проявляется декомпенсацией одной или более систем жизнеобеспечения, что создает условия для развития ранних (инфекционных) осложнений; в) стадия устойчивой адаптации (стабилизации) — продолжается несколько суток или недель и при благоприятном течении завершается адаптацией организма к новым условиям функционирования.

II— **Период клинического выздоровления** — его продолжительность определяется тяжестью травмы и тяжестью течения травматической болезни, составляя в среднем дни или недели.

III— **Период реабилитации.**

Оба автора в описаниях последовательности событий, следующих за травмой, использовали ряд дополнительных характеристик и классифицировали травматическую болезнь по тяжести: легкая, средняя, тяжелая; по характеру: осложненная и неосложненная; по исходам: благоприятный и неблагоприятный; по клиническим формам: повреждения головы, позвоночника, груди, живота, таза или конечностей.

В 70–80-е годы прошлого века целесообразность введения в медицинский обиход понятия травматическая болезнь широко дискутировалась хирургами, травматологами, реаниматологами и патофизиологами. Получила также практическое воплощение новая тенденция в совершенствовании системы оказания неотложной медицинской помощи тяжело пострадавшим путем создания специального объединенного медицинского звена: специализированная бригада скорой помощи — специализированный многопрофильный центр, что вылилось в ряд положительных результатов (Гуманенко Е.К., 1992, 1995, 2005).

Пострадавшие с политравмами стали концентрироваться в специализированных многопрофильных центрах, оформилась и получила

развитие новая область хирургии — хирургия повреждений, появились специалисты по лечению политравм. По мнению большинства этих специалистов, введение в практику представлений о травматической болезни, первым периодом которой являлся травматический шок, было продиктовано очевидной практической необходимостью и с теоретических позиций казалось логичным и достаточно обоснованным (Дерябин И.И., 1983; Ткаченко С.С., 1990; Гринев М.В., Гвоздев М.П., 1991; Гуманенко Е.К., 1992, 1995).

В 1980-е годы после признания многими специалистами жизнеспособности концепции травматической болезни, на страницах журнала «Ортопедия, травматология и протезирование» развернулась новая дискуссия. Среди многих вопросов, которые обсуждались, принципиальное значение имели два.

- I— Можно ли считать «травматическую болезнь» нозологической единицей?
- II— Каковы границы универсальности «травматической болезни» как понятия?

На эти вопросы и сегодня нет однозначных ответов. Большинство исследователей конца XX века считали травматическую болезнь самостоятельной нозологической единицей (Дерябин И.И., Насонкин О.С., 1987; Ельский В.Н. и соавт., 1988; Редькин Ю.В., 1989; Ткаченко С.С., 1990). Отдельные специалисты даже предлагали соответствующие классификаторы для внесения травматической болезни в диагноз в рубрику основного заболевания на втором месте после травмы (Клочков Н.Д., 1989; Кобзев Э.В., 1988). С другой стороны, М.И. Лыткин и В.П. Петленко (1988), рассматривая травматическую болезнь с позиций диалектики и принципа детерминизма, считали неправильным отнесение ее к отдельной нозологической форме патологии человека, поскольку она представляет собой комплекс взаимосвязанных патологических нарушений, вызванных травмой и *свойственных различным ее нозологическим формам*.

Универсальность понятия «травматическая болезнь» напрямую взаимосвязана с фактом признания или непризнания ее самостоятельной нозологической единицей, поскольку, став нозологической единицей, понятие «травматическая болезнь» автоматически приобретает качество универсальности и может применяться в отношении всех видов травм. Такой точки зрения придерживались достаточное число исследователей (Дерябин И.И., Насонкин О.С., 1987; Ельский В.Н. и соавт., 1988; Кобзев Э.В., 1988; Клочков Н.Д., 1989; Ткаченко С.С., 1990). Противоположная точка зрения основана на той позиции, что,

по аналогии с постреанимационной болезнью, патогномичным признаком травматической болезни является нарушение жизненно важных функций, проявляющееся как травматическим шоком, так и травматической комой, острой дыхательной или сердечной недостаточностью, различными формами терминальных состояний. Это является сутью травматической болезни и с этих клинических проявлений она начинается. В практическом контексте такое понятие, как травматическая болезнь, должно объяснять цепь патологических и адаптивных процессов, запускаемых именно в остром периоде травмы и вызванных тяжелыми нарушениями жизненно важных функций. С этой точки зрения, травматическая болезнь – не нозологическая форма, а совокупность представлений, объединенных в научно-практическую концепцию, которую следует использовать для характеристики только тяжелых травм (Ерьюхин И.А., Гуманенко Е.К., 1989; Гуманенко Е.К., 1992, 1995, 2006; Ерьюхин И.А., 1994).

Концепция полиорганной недостаточности. Подобная ситуация с тяжелыми травмами или политравмами во второй половине прошлого века сложилась в США и странах Европы. В конечном итоге это также привело к смене научно-практических концепций по проблеме политравм, методологически оформляющих новые направления лечебной стратегии и тактики.

После окончания Второй мировой войны в этих странах начали стремительно развиваться анестезиология и реаниматология. Также начали широко использовать массивные переливания крови и кровезаменителей, искусственную вентиляцию легких. Это позволило выводить из шока пострадавших с очень тяжелыми травмами. В научных кругах большую популярность имела теория гиповолемического шока, и эта теория долгое время служила концептуальной моделью большинства теоретических построений и лечебно-тактических схем. Однако апробация этой концепции в период Корейской войны (1950–1953 гг.) отчетливо продемонстрировала ее неспособность объяснить факт развития у многих раненых острой почечной недостаточности, которая развивалась после успешной кардио-легочной реанимации, включавшей массивные гемотрансфузии. Опыт Корейской войны пробил первую брешь в популярности концепции гиповолемического шока, но стал стимулом к развитию гемодиализа.

Вторым ударом по концепции гиповолемического шока оказался опыт Вьетнамской войны (1964–1973 гг.), в ходе которой был описан и детально изучен респираторный дистресс-синдром взрослых – ARDS

(Ashbaugh D.G. et al., 1967). Комплекс патологических процессов, клинически манифестируемых этим синдромом, развивался после тяжелых травм и его признаки выявлялись у пострадавших после успешной реанимации. Установлено также, что развитие ARDS не было связано с травмой груди. Проявления синдрома не укладывались в рамки традиционных пневмоний и не вписывались в концепцию гиповолемического шока. По механизму развития респираторный дистресс-синдром в значительной степени напоминал острую почечную недостаточность. Через осознание этого опыта произошло логическое оформление концепции недостаточности жизненно важных органов, которую Nicholas Tilney, George Bailey и Alfred Morgan (1973) описали как полиорганную недостаточность (Borzotta A.P., Polk H.C., 1983). Следовательно, можно констатировать, что *в США и странах Европы концепция полиорганной недостаточности пришла на смену концепции гиповолемического шока, также как в нашей стране концепция травматической болезни заменила концепцию травматического шока.*

Под полиорганной недостаточностью большинство исследователей того времени понимали неспецифические нарушения функции жизненно важных органов, происходящие после тяжелых травм и имеющие определенную клиническую манифестацию (Borzotta A.P., Polk H.C., 1983; Faist E. et al., 1983). При адекватном лечении пострадавших недостаточность могла ограничиваться одним органом (достаточно часто только легкими), и тогда она обозначалась как моноорганная недостаточность – SOF (Single Organ Failure). Однако для тяжелых травм более характерной была полиорганная недостаточность – MOF (Multiple Organ Failure), обязательным компонентом которой также являлась недостаточность функции легких.

Авторы концепции считали, что этиологическими факторами недостаточности органов (SOF или MOF) являются:

- 1) гиповолемический шок с систолическим АД менее 80 мм рт.ст. при поступлении пациентов в стационар;
- 2) массивные гемотранфузии, объем которых превышает 2 л в течение первых 6 ч;
- 3) развитие сепсиса, определяемого как очаг инфекции с бактериемией;
- 4) наличие травмы груди, сопровождающейся нестабильностью реберного каркаса, гемопневмотораксом, ушибом легких или сердца, эндобронхиальным кровотечением или аспирацией.

Основными причинами развития полиорганной недостаточности (ПОН) считались (Faist E. et al., 1983):

- 1) нарушения специфической и неспецифической иммунной защиты;
- 2) недостаточность белкового обмена органов;
- 3) увеличение легочного сосудистого сопротивления с повышением давления в легочной артерии и перегрузкой правой половины сердца.

Ключевыми характеристиками концепции недостаточности функции жизненно важных органов при тяжелых травмах без сомнения являются неспецифичность механизмов развития недостаточности и тесная взаимосвязь патологических проявлений с тяжестью травмы, сроком и качеством оказания неотложной специализированной помощи. **Особенность концепции состоит также в том, что недостаточность органов не идентифицируется с осложнениями травм.** Осложнения могут развиваться после органной недостаточности или, наоборот, быть причиной ее развития.

На основании такой системы представлений и с использованием четких критериев диагностики установлено, что при тяжелых травмах моноорганная недостаточность развивается у 11,5%, а полиорганная — у 7,8% пострадавших. Характерно, что ПОН всегда протекает через стадию легочной недостаточности. Это обусловлено механизмом ее развития, при котором легкие, как органная система, являются первым барьером на пути потока агрессивных продуктов эндогенного происхождения. Затем присоединяется почечная недостаточность, а в последующем — недостаточность системы гемостаза (Borzotta A.P., Polk H.C., 1983).

По этому сценарию события развиваются в рамках однофазной модели ПОН, которая характерна для тяжелых травм с гиповолемическим шоком и массивной кровопотерей. Чаще же основные события укладываются в рамки двухфазной модели, когда после первых проявлений ПОН наступает стабилизация жизненно важных функций организма, а затем этот период резко прерывается сепсисом или другими инфекционными осложнениями с последующим развитием второй фазы ПОН, часто завершающейся летальным исходом (Faist E. et al., 1983). Развитие сепсиса всегда происходит в условиях несостоятельности иммунных механизмов защиты, поэтому в патогенезе двухфазной модели ПОН очевидна недостаточность иммунной системы как наиболее проблемного органа (Козлов В.К., 2002, 2005, 2006; Козлов В.К. и соавт. 2005).

Также как и концепция травматической болезни, концепция полиорганной недостаточности достаточно четко ориентирована на

решение практических задач, и внедрение положений этой концепции в клиническую практику способствовало существенному изменению лечебной тактики при тяжелых травмах.

Поскольку основная роль в патогенезе ПОН отводится очагам развития патологических процессов (в современной редакции — очагам воспаления, являющимся источниками медиаторов ПОН), устранение этих очагов путем остеосинтеза костей и других хирургических операций становится лечебным мероприятием, выполнение которых должно осуществляться как можно раньше, вплоть до первых часов после травмы.

Закономерное развитие дыхательной недостаточности, как первого проявления ПОН при тяжелых травмах, явилось причиной изменения отношения к ИВЛ — расширились показания к ее проведению, увеличилась длительность ИВЛ и изменилась методика проведения. Несколько позднее выяснение роли глубоких нарушений белкового обмена в патогенезе ПОН привело к появлению новых принципов интенсивной терапии — гипералиментации и раннего энтерального питания.

Таким образом, развитие хирургии повреждений как области медицины и хирургии политравм в частности в 70–80-е годы XX века сопровождалось *сменой научно-практических концепций — от статичных концепций травматического или гиповолемического шока к динамичным концепциям травматической болезни в нашей стране и ПОН в США и европейских странах*. Проведение полной аналогии между концепциями травматической болезни и ПОН невозможно. Они различаются и в клиническом, и в методологическом плане, но появление этих концепций знаменовало собой начало нового этапа в хирургии повреждений. Изменение теоретических взглядов на проблему политравмы и коренная трансформация всей системы организации медицинской помощи пострадавшим, а также лечебной тактики и используемых методов лечения являются позитивными признаками нового этапа развития этой области медицины.

2.3. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Исторически концепция травматической болезни возникла как частная конкретизированная форма концепции постреанимационной болезни, которая в 1970-е годы была использована для объяснения патологических процессов, происходящих в организме больных после

реанимации. Следовательно, концепция травматической болезни, в смысле ее целесообразности, может служить методологией объяснения динамики патологических процессов, происходящих в организме тех пострадавших, которые перенесли травматический шок или другие формы нарушений жизненно важных функций и которым для восстановления этих функций осуществлялась реанимация и интенсивная терапия.

Концепция травматической болезни имеет ряд убедительных обоснований, во-первых, с общеклинических позиций, а во-вторых, к этому же выводу можно прийти на основании статистического компьютерного анализа динамики основных параметров состояния жизненно важных функций, а также динамики развития осложнений и летальных исходов. Модель травматической болезни подтверждается также данными по объективной оценке основных патогенетических и клинических проявлений, развивающихся в динамике после политравмы, что явилось итогом многолетнего изучения данной проблемы на кафедре и в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии. Результаты этой оценки обосновывают предлагаемую в данном издании периодизацию травматической болезни.

Общая статистика осложнений политравмы, структура и сроки развития осложнений. Статистический анализ исходов лечения политравм показал, что несмотря на выведение пострадавших из шока и нормализацию жизненно важных функций, в 51% случаев у них развивались тяжелые осложнения травм, а в 34,5% — пострадавшие умирали в различные сроки после травмы. При этом 83,2% всех зарегистрированных осложнений и 61,2% летальных исходов были отмечены на 3-и сутки и позднее, то есть в период, когда травматический шок или другие формы острых нарушений жизненно важных функций были в основном уже ликвидированы.

Характерно, что среди развившихся в этот период осложнений 85,2% составляли эмболии, острая почечная недостаточность, пневмонии и другие инфекционные осложнения, то есть осложнения, непосредственно обусловленные тяжелой травмой и ее последствиями. Эти осложнения травм в 73,2% случаев являлись причиной летальных исходов (Гуманенко Е.К., 1992).

Таким образом, выведение пострадавших из шока и стабилизация жизненно важных функций путем реанимации и интенсивной терапии в 1-е сутки не являются завершением лечения. Несомненно, что при тяжелых травмах, сопровождающихся острыми нарушениями жизненно важных функций, запускается цепь патологических процессов,

из которых формируются порочные круги, являющиеся морфофункциональной основой для развития дисфункции и недостаточности многих органов и систем, несмотря на стабилизацию таких жизненно важных функций, как дыхание и кровообращение.

Так как в патогенезе политравмы участвует ряд патогенетических факторов, то политравма по сути полипатогенетична. Среди значимых звеньев патогенеза ведущее значение имеют следующие: кровопотеря, нарушение регуляции жизненно важных функций вследствие повреждения стволовых структур головного мозга, острая дыхательная недостаточность, эмболии различного происхождения и эндотоксикоз. В более отдаленные сроки от момента травмы формируется и углубляется иммунная недостаточность.

В результате взаимодействия названных патологических процессов и патогенетических факторов развивается комплекс патологических проявлений. Этот комплекс при своевременном оказании адекватной медицинской помощи и при условии, что травмы по тяжести полученных повреждений совместимы с жизнью, в принципе управляем, и успех по сохранению жизни пострадавшего в условиях применения современных методов реанимации весьма реален. Однако при осуществлении адекватной реанимации даже короткий период нарушения жизненно важных функций, клинически проявляющихся как шок, острая дыхательная или сердечная недостаточность, не проходит бесследно для пострадавшего и может иметь фатальные последствия.

Гипотония, кровопотеря, ДВС-синдром, эмболии, резорбция поврежденных тканей с выходом в системную циркуляцию токсинов, тканевых метаболитов, биологически активных соединений из очагов повреждений неизбежно сопровождаются накоплением этих веществ в легких на фоне нарушения деятельности этого органа — развивается дыхательная недостаточность. При адекватной терапии и незначительной выраженности нарушений функции легких, проявления недостаточности могут быть компенсированы на ранней стадии развития, в других случаях — развивается респираторный дистресс-синдром взрослых, в третьих — нарушение вентиляционных характеристик и скопление слизи становятся основой развития ателектазов и пневмоний, в четвертых — пусковым механизмом формирования ПОН.

Так, при проведении рентгенологических исследований легких в динамике у пострадавших с политравмами непосредственно в ОРИТ, изменения в них на 3-и сутки после травмы были выявлены в 65,4% случаев: в 33,6% — они проявлялись усилением легочного рисунка,

а в 31,8% — инфильтрацией легочной ткани. Это наблюдение убедительно подтверждает мнение о том, что легкие являются первичной органной мишенью воздействия большинства значимых патогенетических факторов при политравме. Если учесть то обстоятельство, что число пострадавших с острыми нарушениями жизненно важных функций составило 90,2%, а число пострадавших с изменениями в легких на 3-и сутки — 65,4%, то причинно-следственные связи становятся очевидными.

Рентгенологическая картина в легких пострадавших в более отдаленные сроки (6-е сутки) после травмы была еще более красноречивой. В частности установлено, что доля пострадавших с наличием инфильтративных изменений возростала до 41,9%, а усиленный легочный рисунок отмечался в 18,8% клинических случаев. Такая динамика рентгенологической картины к 6-м суткам после травмы свидетельствует о развитии посттравматических пневмоний почти у половины находившихся на лечении в ОРИТ пострадавших с политравмой. Следует отметить, что речь идет о пострадавших, которым своевременно оказана адекватная медицинская помощь. В последующем эти пострадавшие также получали все необходимое комплексное лечение в условиях многопрофильного специализированного травмоцентра (рис. 2.1).

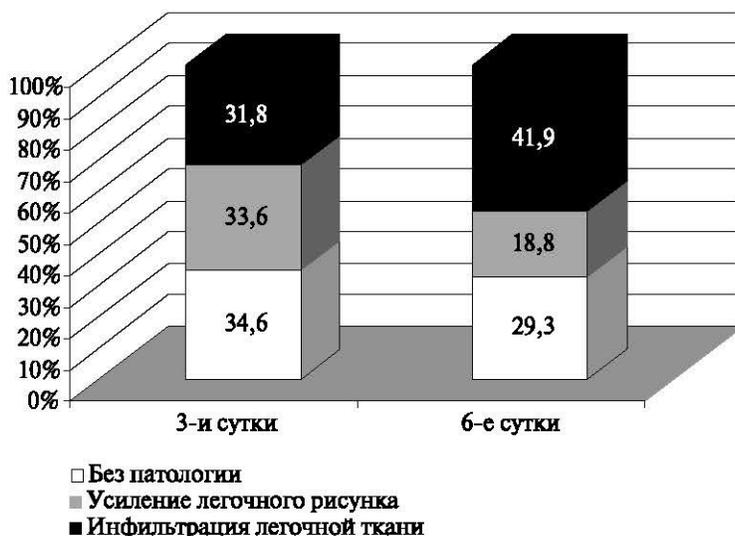


Рис. 2.1. Характеристика рентгенологических изменений в легких пострадавших с политравмой

Следовательно, выведение пострадавших из шока и достижение нормализации функций жизненно важных органов на протяжении 1-х суток после травмы полностью не решают проблему лечения политравм, поскольку уже в ранние сроки посттравматического периода приходится решать не менее значимые задачи профилактики и лечения формирующейся полиорганной дисфункции, а также осложнений травм.

Одной из таких задач является выбор правильной тактики оказания специализированной травматологической помощи пострадавшим с множественными переломами длинных трубчатых костей, переломами костей таза и позвоночника. Решение этой задачи определяется выбором оптимального срока и способа фиксации переломов. Фиксация должна осуществляться как можно раньше, но выполняться на фоне стабилизации, пусть даже относительной (на уровне субкомпенсации), жизненно важных функций, то есть непосредственно после выведения пострадавшего из травматического шока или других форм тяжелого состояния. Имеются и другие не менее важные частные задачи, решение которых будет изложено в следующих разделах (Гуманенко Е.К., 1992; Плахотников Б.А., 2001).

Очевидно, что для поиска правильных ответов на поставленные вопросы концепция травматического шока как идеологическая платформа лечебной стратегии и тактики себя исчерпала как в хирургии повреждении, так и в реаниматологии. Необходима более глубокая и динамичная концепция, и этим качеством отвечает концепция травматической болезни.

Общебиологическое и нозологическое значение концепции травматической болезни. Обращаясь к изложению концепции травматической болезни, нужно сразу подчеркнуть ее клиническую и, главное, лечебно-тактическую ориентацию. *Травматическую болезнь нельзя считать нозологической единицей*, поскольку она не имеет четких клинических очертаний, а, напротив, конкретные проявления ее весьма разнообразны и зависят от ряда факторов, прежде всего от тяжести, характера и локализации травмы. С другой стороны, именно характер, тяжесть и локализация травмы при конкретных повреждениях, а не травматическая болезнь определяют оформление последствий и осложнений травмы в рамки тех или иных конкретных нозологических форм.

В общебиологическом смысле понятием травматическая болезнь может быть определена совокупность всех патологических процессов, которые развиваются после всех без исключения травм. Однако при

такой трактовке сущности травматической болезни теряется смысл ее концептуального оформления. При легких и средней тяжести травмах введение в медицинский обиход представлений о травматической болезни ничего не приносит ни в трактовку их патогенеза, ни в определение лечебно-тактических задач. Иными словами, *при травмах легкой и средней тяжести использование понятия «травматическая болезнь» нецелесообразно*, поскольку оно не приводит к решению ни одной практической задачи, и появляется ненужная надстройка над существующими нозологическими единицами, которые формулируются в виде конкретных диагнозов.

Травматическая болезнь и политравма: клинический аспект. Использование термина и понятия «травматическая болезнь» имеет смысл в качестве определения научной и клинической концепции, то есть методологии трактовки патогенетических и клинических проявлений тех процессов, которые развиваются только при тяжелой травме. На этой же основе могут формулироваться оптимальные лечебно-тактические решения. В этом качестве концепция травматической болезни пришла на смену концепции травматического шока и оказалась новой методологией лечения пострадавших с тяжелыми травмами, и *только для тяжелых травм, сопровождающихся в остром периоде травматическим шоком или другими формами нарушений жизненно важных функций, целесообразно использовать концепцию травматической болезни как гносеологическую базу.*

При политравмах жизнеугрожающие последствия травмы констатировались в 100% случаев, а травматический шок — в 63%. В ходе выполненного исследования общие рассуждения о травматической болезни верифицировались путем компьютерного анализа динамики практически всех клинических симптомов и явлений политравм с помощью различных статистических и математических методик, тем самым они приобретали черты объективной оценки. Оказалось, что динамика исследуемых симптомов, показателей и явлений характеризуется большим разнообразием возможных вариантов, возникновение которых в значительной степени зависит от характера, локализации и тяжести травм и с трудом поддается рациональной и доступной систематизации. Поэтому в настоящем разделе монографии далее представлена динамика суммарного показателя — тяжести состояния пострадавших, которое оценивалось на момент поступления по шкале «ВПХ-СП», а в последующие сроки посттравматического периода — по шкале «ВПХ-СГ».

У пострадавших с политравмами на момент поступления в стационар общее состояние в 64,2% случаев было тяжелым, в 32,8% – крайне тяжелым, а в 3% случаев – терминальным. Только у 74,4% пострадавших тяжелое состояние поддавалось описанию в рамках общеизвестных клинических форм: травматического шока, травматической комы, острой сердечной или острой дыхательной недостаточности. В 21,4% случаев диагностика тяжелого состояния оказалась возможной только при использовании алгоритма шкалы «ВПХ-СП» и суммарной оценки выраженности отдельных симптомов и показателей. Несмотря на проведение мероприятий реанимации и реализацию современных методов интенсивной терапии, к исходу 1-х суток общее состояние оставалось тяжелым и крайне тяжелым у 65,6% пострадавших, а к 3-м суткам – у 48,6% (рис. 2.2).

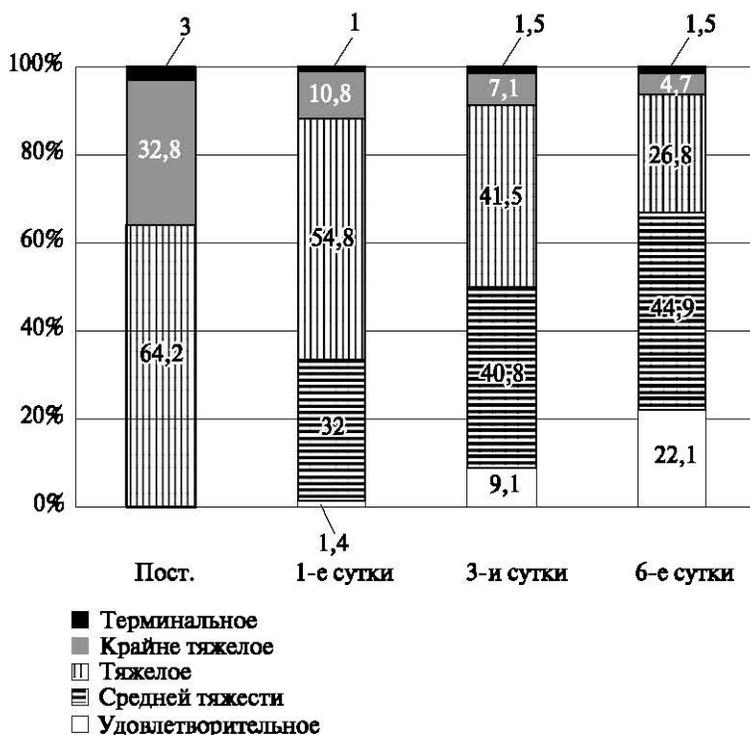


Рис. 2.2. Характеристика общего состояния пострадавших с политравмами в динамике травматической болезни.

У 7,6% пострадавших травма оказалась настолько тяжелой, что в течение 1-х суток наступил летальный исход, и из всех пострадавших с политравмой в живых осталось 92,4%. Данный контингент пациентов составили пострадавшие, которые находились в тяжелом состоянии в момент поступления в стационар (тяжесть состояния оценивалась объективным методом, указывающим на нарушение жизненно важных функций) и в 1-е сутки выжили благодаря проведению реанимации и интенсивной терапии. Именно по отношению к этим пострадавшим далее приводятся все характеристики течения травматической болезни.

Динамика состояния пострадавших с политравмой и динамика развития осложнений по срокам течения посттравматического периода. Последующий анализ динамики состояния у выживших пострадавших показал, что к исходу 1-х суток оно в 65,4% случаев улучшилось, в 22,3% случаев – осталось без изменений и в 6,2% случаев – ухудшилось. Следовательно, у пациентов с политравмой на самых ранних сроках госпитализации использованные подходы реанимации и интенсивной терапии были эффективными в 65,4% случаев.

К 3-м и 6-м суткам темпы положительной динамики общего состояния у пациентов с политравмой снизились до 42,5% и 49,9% соответственно. Возросло количество случаев с отсутствием динамики до 38% и 33,9% соответственно, а также случаев с отрицательной динамикой – до 14,9% и 13,1% соответственно. Учитывая то обстоятельство, что к этим срокам (3-и и 6-е сутки посттравматического периода) уже давно была достигнута стабилизация таких жизненно важных функций, как дыхание и кровообращение, и наблюдалась отрицательная динамика рентгенологических изменений в легких (рис. 2.1.), замедление общей положительной динамики логично объясняется развитием осложнений травм (рис. 2.3).

Проведенный анализ общей частоты развития осложнений показал, что при политравмах осложнения встречались у 51% пострадавших, причем в 34,6% случаев развивались пневмонии, а в 15,4% – другие виды инфекционных осложнений. В 58,7% случаев осложненного течения травматической болезни у пострадавших было диагностировано одно осложнение, в 27% случаев – два, в 12% случаев – три, а в 2,3% случаев – более трех осложнений одновременно (рис. 2.4).

Среди всех осложнений политравм на долю **неинфекционных осложнений** приходилось 14,8%. Тромбоэмболии были диагностированы в 5,9% случаев, острая почечная недостаточность – в 4%,

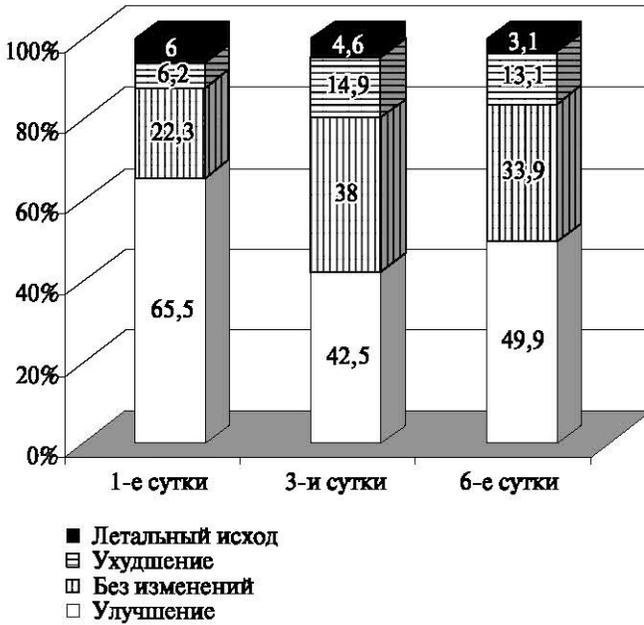


Рис. 2.3. Динамика общего состояния пострадавших с политравмами в процессе лечения



Рис. 2.4. Количество осложнений политравмы у одного пострадавшего

жировая эмболия – в 2,9%, вторичные кровотечения – в 1,7%, эвентрация кишечника – в 0,3% случаев.

Висцеральные инфекционные осложнения развивались при политравмах с наибольшей частотой – в 45,1% случаев, причем подавляющее большинство из них составили пневмонии – 43,6%. Значительно реже диагностировался посттравматический гепатит – 0,9% и инфекции мочевыводящих путей – 0,6% случаев.

По частоте развития у пострадавших на втором месте стояли **местные инфекционные осложнения** – 38,7%. Местные инфекционные осложнения отличались тяжелым клиническим течением и были представлены различными формами раневой инфекции. Нагноение ран диагностировалось в 17,7% случаев, флегмоны, абсцессы и остеомиелит – в 4,8%, пролежни – в 3,1%, менингоэнцефалит – в 2,9%, эмпиема плевры – в 1,7% и местный перитонит – в 1,1% случаев.

Частота развития **генерализованных инфекционных осложнений** при политравмах – посттравматического сепсиса – составила 7,4%.

У пострадавших с политравмой срок развития осложнений в среднем приходился на $6,39 \pm 0,38$ сутки, причем при сочетанной травме живота срок развития осложнений был минимальным – $4,04 \pm 0,29$ суток, а при сочетанной равноценной травме нескольких областей тела и сочетанной травме позвоночника максимальным – $8,10 \pm 2,47$ и $8,04 \pm 1,35$ суток соответственно. Сроки развития осложнений зависели не только от вида политравм, но и от характера развивающихся осложнений. Так, срок развития пневмоний в среднем приходился на $5,24 \pm 0,37$ сутки, а местных инфекционных осложнений – на $12,54 \pm 1,05$ сутки (Гуманенко Е.К., 1992).

Сроки максимальной вероятности развития осложнений и их структура в разные периоды после политравмы. Анализ частоты развития осложнений в зависимости от прошедшего после травмы времени показал, что на 2-е сутки развивается 16,8% осложнений, на 3-и – 32,1%, на 4-6-е – 28,8%, на 7-10-е – 13,8%, а на 11-е сутки и позднее – 8,5% осложнений от их общего количества. Следовательно, половина всех диагностированных осложнений развивается к 3-м суткам после травмы, а еще треть – на 4-6-е сутки. Таким образом, **период от 3-х до 6-х суток включительно оказывается наиболее опасным по риску развития осложнений.** В этот же период с максимальной частотой – 45,1% – развивались и вторичные (сопутствующие) осложнения, которые наслаивались на первичные осложнения и были следствием развития полиорганной недостаточности (рис. 2.5).



Рис. 2.5. Сроки развития осложнений у пострадавших с политравмой

Анализ вклада конкретных видов осложнений в их общее количество при политравмах по срокам посттравматического периода показал, что наибольший вклад в отмеченную выше закономерность вносят пневмонии. На 2-е сутки пневмонии развивались в 12,9% случаев, на 3-и — в 37,3%, на 4–6-е — в 38,7%, на 7–10-е — в 7,6%, а на 11-е сутки и в более поздние сроки — всего в 3,6% случаев (рис. 2.6).

Местные инфекционные осложнения имели более равномерную динамику развития. У пострадавших с политравмой достоверный пик их развития был отмечен на 10-е сутки, и в этот срок местные инфекционные осложнения были диагностированы в 20,9% случаев ($P < 0,01$) (рис. 2.6).

Если проанализировать динамику развития инфекционных осложнений в целом, то их развитие у пострадавших с политравмой начинается со 2-х суток и далее частота инфекционных осложнений закономерно возрастает к 3-м суткам, а затем постепенно снижается. На 3-и сутки осложнения диагностируются в 32,1% случаев, на 4–6-е — в 28,8%, на 7–10-е — в 13,8%, на 11–20-е — в 8,5% случаев от всех диагностированных инфекционных осложнений.

Таким образом, в течении травматической болезни у пострадавших с политравмой со всей очевидностью прослеживается временной интервал, который может быть определен как *период максимальной вероятности развития осложнений травмы*. Этот период приходится на 3–10-е сутки.



Рис. 2.6. Сроки развития различных видов осложнений политравмы

На протяжении этого времени общая частота развития осложнений достоверно ($p < 0,01$) более высока, чем в другие сроки. Причем, 3–6-е сутки могут быть охарактеризованы как период максимальной вероятности развития пневмоний и других сопутствующих (вторичных) осложнений, а 7–10-е сутки — как период максимальной вероятности развития местных и генерализованных инфекционных осложнений.

Летальность при политравме. Анализ 530 случаев летальных исходов у пострадавших с политравмой, включенных в данное клиническое исследование, показал, что летальность составила 34,5%. Следует отметить, что максимальным — 58,1% от общего числа умерших — уровень летальности оказался у пострадавших с сочетанной равноценной травмой нескольких областей тела, а минимальным — 12,6% — у пострадавших с сочетанной травмой конечностей. В 52,2% анализируемых случаев летальные исходы были обусловлены непосредственно травмой и ее ближайшими последствиями: в 30,9% случаев причиной смерти оказались тяжелые повреждения головного мозга, в 16% — кровопотеря, в 5,3% — острая дыхательная недостаточность. В 44,8% случаев причиной летальных исходов явились осложнения травм: в 18,1% — пневмонии, в 16,5% — местные и генерализованные инфекционные осложнения, в 5,3% — эмболии и в 4,8% случаев — острая почечная недостаточность.

Причины летальных исходов в значительной степени зависели от вида политравм. Так, при сочетанной равноценной травме нескольких

областей тела и сочетанной травме позвоночника в 73% и 75% случаев соответственно летальные исходы были обусловлены непосредственно травмами и их последствиями, а в 27% и 25% – осложнениями травм. При сочетанной черепно-мозговой травме, сочетанной травме груди, сочетанной травме живота и сочетанной травме таза на долю травм и их последствий, как причин летальных исходов, пришлось от 45,8% до 60,2%, а на долю осложнений – от 36,2% до 54,2% случаев. Существенно от всех вариантов политравмы отличались сочетанные травмы конечностей, при которых 95,2% летальных исходов были обусловлены развившимися осложнениями и лишь 4,8% – непосредственно травмами и их последствиями.

Наибольшее число летальных исходов от всех случаев смерти наступило в 1-е сутки – 30,9% случаев. На 2-е сутки число умерших существенно снизилось и составило – 7,9% от числа всех случаев с летальным исходом. Оказалось, что в 89,3% случаев причиной смерти у умерших на протяжении 1–2-х суток была травма и ее последствия. На период 3–6-е сутки пришлось 30,9% от всех летальных исходов, а среди причин смерти достоверно ($p < 0,05$) преобладали осложнения травм, которые обусловили 73% летальных исходов. На 7–10-е сутки пришлось 10,9% от всех летальных исходов, на 11-е сутки и позднее – 19,4%. В отдаленные сроки после травмы причиной смерти пострадавших практически во всех случаях были осложнения травм – 98,7% случаев (рис. 2.7).

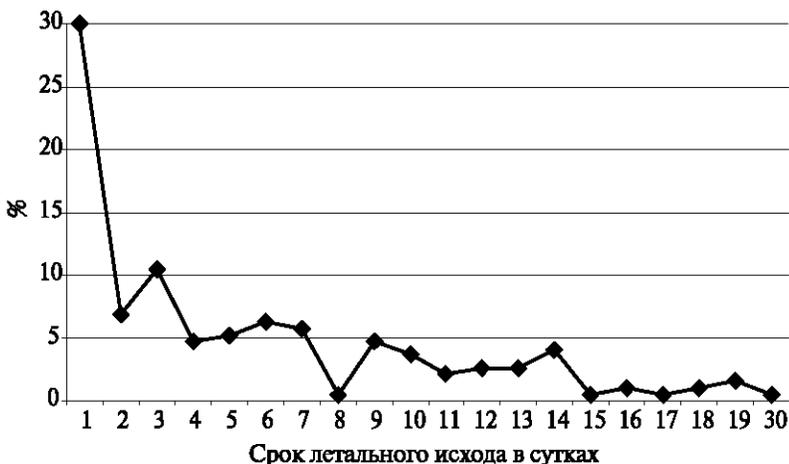


Рис. 2.7. Срок развития летальных исходов у пострадавших с политравмами

Таким образом, в 1-е сутки от травм и их последствий умерло 7,6% пострадавших, что составило 30,9% от всех умерших. Существенное снижение летальности — до 2,1% — было отмечено на 2-е сутки, что, вероятно, обусловлено относительной стабилизацией жизненно важных функций у большинства пострадавших, которые доживали до этого срока. В более отдаленные сроки непосредственно от травм и их последствий, а также в результате неэффективности мероприятий реанимации и интенсивной терапии погибает меньшая часть пострадавших. Причиной смерти большинства пациентов являются осложнения травм. Характерно, что на протяжении периода от 3 до 10 суток, то есть в период максимальной вероятности развития осложнений, умерло наибольшее количество пострадавших — 14,3% или 41,8% от всех умерших, а ведущей причиной их смерти в 84,2% случаев оказались развивающиеся осложнения. В последующие сроки лавинообразный характер нарастания летальности утрачивается, и летальные исходы начинают приобретать эпизодический характер. Тем не менее, с 11-х до 30-х суток умирают еще 9,7% пострадавших, а в более поздние сроки — еще 0,9% пациентов от осложнений травм.

Концепция травматической болезни. Проведенное на кафедре и в клинике военно-полевой хирургии клинико-статистическое исследование позволяет высказать ряд суждений по поводу места травматической болезни среди общебиологических и нозологических понятий, определить сущность травматической болезни и рекомендовать выделение основных периодов ее развития, которые будут детально охарактеризованы в следующем разделе.

В общебиологическом контексте термин «травматическая болезнь» применим ко всем без исключения травмам, поскольку при всех травмах имеются необходимые атрибуты болезни: повреждение структур и функций организма, могут быть констатированы последствия воздействия конкретного этиологического фактора, описаны патогенез и клиническая симптоматика, а также динамика развития и возможные исходы.

С нозологических позиций, когда из обилия общебиологических понятий выделяются нозологические единицы или формы, то есть конкретные болезни с типичными для них морфо-функциональными изменениями, этиологией и патогенезом, а также симптомокомплексами и исходами, представление о травматической болезни может использоваться лишь применительно к каждому конкретному случаю травмы. Следовательно, с этих позиций термин «травматическая болезнь» является только дополнительной надстройкой к общепринятым диагнозам в их нозологическом оформлении.

Из этого следует, что с общебиологических позиций травматическая болезнь имеет место при всех травмах и, более того, является их неотъемлимой общебиологической категорией в силу того, что при любых травмах нарушается гомеостаз организма. С нозологических позиций использование понятия «травматическая болезнь» для характеристики любого вида травмы в дополнение к нозологическому диагнозу нецелесообразно даже при введении градаций болезни по тяжести, поскольку оно не несет никакой лечебно-тактической нагрузки и является излишней надстройкой над общепринятыми диагнозами.

При таком положении вещей, вероятно, следует искать ключ к решению проблемы в истории ее появления и последующего развития. Представления о травматической болезни возникли как частная форма представлений о постреанимационной болезни, которые в свою очередь появились на свет благодаря достижениям реаниматологии и повышению выживаемости «критических» пациентов. Большинство хирургов и травматологов восприняли появление этих представлений как углубление и развитие к этому времени концептуально устаревших представлений о травматическом шоке. Концепция травматического шока оказалась несостоятельной при объяснении клинических и патогенетических явлений, которые развиваются в организме пострадавших с тяжелыми травмами после их выведения из шока, и при выборе оптимальных лечебно-тактических решений. Следовательно, в 70-е годы XX века, когда произошел качественный скачок в развитии анестезиологии и реаниматологии и когда крайне тяжелые травмы, которые ранее считались смертельными, стали поддаваться лечению, *возникла объективная необходимость в появлении новой научной и клинической концепции, а не нового общебиологического понятия или новой нозологической единицы.*

Таким образом, *представления о травматической болезни являются научной и клинической концепцией, которая необходима как методология толкования динамики патогенетических и клинических явлений и на основе которой могут быть выработаны оптимальные лечебно-тактические решения.* Очевидно также, что в данной интерпретации *концепция травматической болезни имеет практическую ценность только применительно к тяжелым травмам*, вернее, к тем травмам, которые сопровождаются нарушением функции жизненно важных органов в остром периоде. Нарушения жизненно важных функций клинически проявляются по-разному и не всегда имеют отчетливую клиническую манифестацию по типу травматического шока или травматической комы. Поэтому для корректного определения сферы приложений

концепции «травматическая болезнь» у пострадавших с тяжелыми травмами необходимы объективные критерии оценки как тяжести повреждений, так и тяжести их состояния.

В настоящем исследовании для объективной оценки тяжести состояния пострадавших использованы шкалы «ВПХ-СП» и «ВПХ-СГ». При этом методология создания шкал такова, что к категории тяжелого состояния отнесены случаи с нарушением жизненно важных функций той или иной степени выраженности. Следовательно, *представления о травматической болезни как новой концепции реализованы на практике в статистическом пространстве тех случаев травм, которые при поступлении пострадавших в лечебное учреждение сопровождались тяжелым общим состоянием. По шкале «ВПХ-СП» такое состояние соответствует 21 баллу и выше (Гуманенко Е.К., 1992).*

Среди пострадавших с политравмами, которые были включены в это исследование, при поступлении в стационар тяжесть общего состояния в 21 балл и выше констатирована в 100% случаев, при этом травматический шок и терминальное состояние были диагностированы у 63% пострадавших, а жизнеугрожающие последствия травм — у 100%. У остальных пострадавших нарушения жизненно важных функций проявлялись травматической комой в 18%, острой дыхательной недостаточностью — в 13% и острой сердечной недостаточностью — в 6% случаев. В итоге можно заключить, что при политравмах концепция травматической болезни и разработанные на ее основе лечебные алгоритмы могут быть практически реализованы в 92,4% клинических случаев, за исключением 7,6% пострадавших, которые умирают в первые часы после травмы, то есть сферой практической реализации данной концепции являются 92,4% пострадавших.

Клиника военно-полевой хирургии фундаментально изучает проблему тяжелых ранений и травм — политравму — с 60-х годов XX века. В 1961 г. выдающимся военно-полевым хирургом профессором А.Н. Беркутовым при кафедре и клинике было создано первое в стране специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии, а в 1962 г. — организована научно-исследовательская лаборатория шока и терминальных состояний. Он же явился основоположником практических идей по проблеме травматического шока у человека и ввел в обиход термин «хирургия повреждений». В 70–80-е гг. последователь А.Н. Беркутова на кафедре — профессор И.И. Дерябин — сформулировал ряд теоретических идей и положений по проблеме травматической болезни, создал школу научных и практических исследователей этой проблемы. На протяжении последних 10 лет при лечении

в клинике военно-полевой хирургии самого тяжелого контингента пострадавших — пациентов с политравмой — удалось добиться снижения летальности среди этих пострадавших на 8% (Сингаевский А.Б., 2003). Во многом это явилось следствием последовательной разработки концепции травматической болезни и реализации основанных на этой концепции принципов комплексного лечения тяжелораненых и тяжелопострадавших.

2.4. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ПЕРИОДИЗАЦИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Рассмотрение травматической болезни как динамической концепции предполагает объективное выделение наиболее типичных периодов ее развития. Результаты клинико-патогенетического и клинико-статистического исследований, а также 40-летний опыт практической работы клиники военно-полевой хирургии по лечению политравм свидетельствуют о целесообразности выделения четырех периодов травматической болезни (Гуманенко Е.К., 1992).

Первый (острый) — период острых нарушений жизненно важных функций. Он наблюдается у пострадавших с политравмами, тяжесть состояния у которых составила 21 балл и выше по шкале ВПХ-СП. В 63% случаев нарушение жизненно важных функций проявляется в виде травматического шока или терминального состояния, в 18% — травматической комой при тяжелых повреждениях головного мозга, в 13% — острой дыхательной недостаточностью при тяжелых повреждениях груди, в 6% — острой сердечной недостаточностью при ушибах сердца.

Иммунные расстройства, характерные для этого периода, обусловлены повреждением анатомических образований иммунной системы, шоком и кровопотерей, генерализованной воспалительной реакцией, а также резким напряжением компенсаторных возможностей органов депонирования форменных элементов крови.

Период острых нарушений жизненно важных функций начинается сразу после травмы и продолжается 6–12 ч. Конкретная продолжительность первого периода у конкретного пострадавшего определяется тяжестью травмы и эффективностью проводимых лечебных мероприятий. В этом периоде пострадавшим оказывается догоспитальная помощь, а также они получают реаниматологическую помощь

в противошоковых отделениях специализированных центров либо в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) районных (областных) больниц. В этот период должны быть решены следующие задачи:

- 1) выявлены причины нарушения жизненно важных функций и органных систем, в которых имеются значимые нарушения;
- 2) проведен весь комплекс активной, в том числе инструментальной диагностики повреждений;
- 3) выполнены неотложные, срочные и отсроченные (в травмоцентрах 1-го уровня) оперативные вмешательства и консервативные реанимационные мероприятия: пункции и катетеризация крупных вен и при необходимости — артерий, налаживание инфузионно-трансфузионной терапии, выбор режимов и осуществление ИВЛ, мониторинг жизненно важных функций и т.п.

На протяжении этого периода должно осуществляться выведение пострадавших из состояния травматического шока, устраняться нарушения дыхания, восстанавливаться сердечная деятельность при ушибах сердца, осуществляться активный поиск причин мозговой комы и проводиться мероприятия по ее лечению.

Оптимальным местом лечения пострадавших в первом периоде травматической болезни являются противошоковые операционно-реанимационные отделения с большими многопрофильными операционными.

В них должны быть условия для одномоментного проведения: 1) инструментальной инвазивной диагностики (плевральная, люмбальная и другие виды пункций, лапароцентез, лапаро- и торакоскопия); 2) инвазивных мероприятий интенсивной терапии (пункции и катетеризации вен и артерий, трахеостомия, фибробронхоскопия); 3) неотложных, срочных и отсроченных оперативных вмешательств.

Таким образом, основной задачей первого (острого) периода травматической болезни должно являться достижение следующих целей.

I— Окончательная диагностика объема повреждений, мониторинг и выявление причин нарушения жизненно важных функций.

II— Устранение причин нарушений жизненно важных функций.

III— Возмещение кровопотери.

IV— Относительная стабилизация основных показателей функционирования систем дыхания и кровообращения.

V— Профилактика ПОД/ПОН и осложнений.

От жизнеугрожающих последствий травм в этот период умерли 7,6% пострадавших с политравмами.

Второй — период относительной стабилизации жизненно важных функций. Он отмечен у 64% пострадавших с политравмами — это те пострадавшие, у которых устранены жизнеугрожающие последствия травм и острые нарушения жизненно важных функций, ликвидирован травматический шок, а также те, у которых наступило объективное улучшение общего состояния, нормализация и стабилизация дыхания и кровообращения. Среди остальных пострадавших 7,6% умирают в первом периоде, а у 28,4% стабилизация состояния затягивается так, что 2,1% из них умирает на 2-е сутки, а у выживших развиваются тяжелые осложнения с летальным исходом на 3–6-е сутки. В этот период необходимо предпринимать все усилия к тому, чтобы тяжесть состояния пострадавших по шкале ВПХ-СГ не превышала 40 баллов.

Во втором периоде формальные показатели жизненно важных функций (АД, пульс, напряжение кислорода в крови, показатели крови и др.) обычно достигают нормальных значений или незначительно отклоняются от них, но компенсация функций неустойчива, и весьма вероятны срывы. Данный период характеризуется относительно невысоким риском развития жизнеугрожающих осложнений.

Дисфункция иммунной системы в этот период проявляется избыточностью активационных реакций, развивающихся по сценарию СВО. В этот период формируются также иммунные расстройства противоположной направленности, которые в последующем периоде являются основой несостоятельности иммунной системы в противодействии развитию инфекционных осложнений.

Второй период продолжается от 12 до 48 ч. Значение второго периода очень велико в лечении пострадавших, так как именно в эти часы создаются условия для профилактики тяжелых угрожающих жизни осложнений преимущественно хирургическим путем — выполнением отсроченных операций на черепе и головном мозге, магистральных сосудах конечностей, длинных трубчатых костях, костях и органах таза, позвоночнике и спинном мозге. Особенно это важно при политравмах, когда одновременно повреждается несколько областей тела, а множественные очаги повреждений и множественные переломы являются источниками ферментативной агрессии, кровопотери, избыточной афферентной импульсации и гиподинамии (Гуманенко Е.К., 1992, 2006).

Оперативные вмешательства должны выполняться в специально оборудованных операционных, одномоментно или последовательно

на нескольких областях тела многопрофильными хирургическими бригадами. Наркоз и интенсивная терапия должны осуществляться специально подготовленными анестезиологами и сопровождаться мониторингом жизненно важных функций.

Следует особо отметить, что весь практический смысл концепции травматической болезни состоит в максимальной реализации лечебных мероприятий во втором периоде, то есть в сосредоточении всех реанимационных и хирургических усилий на быстрейшем достижении стабилизации жизненно важных функций. Это обусловлено тем, что именно в этот период, до развития осложнений, нужно успеть зафиксировать хирургическим путем переломы длинных трубчатых костей, таза и позвоночника, что является самым надежным способом профилактики развития тяжелых осложнений и улучшения исходов.

Полноценная и своевременная реализация второго этапа лечения является необходимой базой к практическому осуществлению всех составляющих другой не менее популярной концепции — хирургической реанимации, основу которой составляет генеральная направленность реанимации и интенсивной терапии на решение хирургических задач. Реанимация заключается в перманентной подготовке пострадавших к выполнению сначала неотложных, затем срочных, а затем — отсроченных оперативных вмешательств на протяжении первых двух суток (Гуманенко Е.К., 1992).

По аналогии с «золотым часом» догоспитального этапа первого периода, на протяжении второго периода травматической болезни можно выделить «золотые сутки» реанимации и интенсивной терапии. Естественно, что такой уровень работы невозможен без применения объективных методов оценки тяжести состояния пострадавших и непрерывного мониторинга, который должен осуществляться на их основе.

Местом лечения пострадавших во втором периоде травматической болезни должны быть отделения реанимации и интенсивной терапии. В этот период умирает 2,1% от всех пострадавших. Причина смерти — полиорганная недостаточность.

Третий — период максимальной вероятности развития осложнений травмы. Из пострадавших с политравмами до этого периода доживает 90,3% пациентов. Среди них осложнения травм развиваются в 58,3% случаев. Наиболее типичными осложнениями в этом периоде являются: жировая эмболия, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, острый респираторный дистресс-синдром, ДВС-синдром, отек головного мозга (средний срок их развития — 2–4-е сутки). Далее по срокам следуют: пневмонии, генерализованные инфекционные

осложнения, синдром полиорганной недостаточности (средний срок их развития — 3–6-е сутки). Срок максимального риска развития легочных (висцеральных) осложнений, в основном пневмоний — 3–4-е сутки. Срок максимального риска развития других инфекционных осложнений: менингоэнцефалитов, гнойных трахеобронхитов, перитонитов, различных форм местной инфекции различной локализации (абсцессы, флегмоны, анаэробные целлюлиты, миозиты) — 6–10-е сутки. Иммунные расстройства в этот период характеризуются преобладанием факторов и механизмов общей иммунодепрессии над дисфункцией систем иммунореактивности активационного типа, что и является основным условием инфицирования госпитальными штаммами и активации эндогенной микрофлоры (Гуманенко Е.К. и соавт., 2006).

Третий период начинается с 3-х суток и завершается 10-ми сутками.

Следует отметить, что в третьем периоде травматической болезни не всегда развиваются осложнения, но вероятность их развития именно в эти сроки патогенетически обоснована и научно доказана. Если развиваются инфекционные осложнения — третий период продолжается или до их ликвидации, или до перехода осложнений в длительно текущие либо хронические формы с нормализацией состояния до уровня компенсации.

Лечебно-тактическая целесообразность выделения третьего периода травматической болезни заключается в необходимости целенаправленного сосредоточения внимания врачей-хирургов и реаниматологов на активном выявлении легочных осложнений на 3–4-е сутки, местных и генерализованных инфекционных осложнений — на 6–10-е сутки, а также на построении интенсивной терапии по опережающему принципу, то есть она должна быть направлена на предупреждение развития осложнений. В эти сроки должны быть предусмотрены и выбраны направления рациональной антибактериальной и иммуноориентированной терапии, рационально определены показания к восстановительным операциям, а проводимые операции должны выполняться с обязательным мониторингом жизненно важных функций и с обязательной рациональной антибактериальной профилактикой.

Местом лечения пострадавших в третьем периоде травматической болезни являются: без развития осложнений — ОРИТ № 2 для нуждающихся в длительной ИВЛ, затем специализированные хирургические отделения; при развитии инфекционных осложнений — специализированное ОРИТ № 3 для пострадавших с висцеральными

и генерализованными инфекциями, затем отделение раневых инфекций для лечения местных инфекционных осложнений.

В этот период от осложнений травм умирают до 24% от всех пострадавших. При этом на протяжении 3–12-х суток умирают 14,3% пострадавших, а далее при развитии инфекционных осложнений на протяжении 13–30-х суток умирают еще 9,7% пациентов.

Четвертый период — период полной стабилизации жизненно важных функций. До этого периода доживают 66,3% пострадавших с политравмами. Осложнения на протяжении четвертого периода развиваются у пострадавших в 6,5% случаев. Осложнения преимущественно имеют характер местных и висцеральных инфекционных процессов при тяжести общего состояния на уровне компенсации. *Четвертый период продолжается до выздоровления пострадавших.*

В этот период все показатели жизненно важных функций обычно восстанавливаются до их нормальных значений или становятся очень близкими к норме. Объективным критерием перехода пострадавшего в четвертый период травматической болезни является стабилизация состояния до уровня компенсации по шкале ВПХ-СГ (< 32 баллов).

Иммунные расстройства в этот период могут быть крайне полиморфными, и в случае политравмы эта ситуация может оставаться постоянной и не иметь положительной динамики на протяжении месяцев и даже лет от момента получения травмы.

Выделение временных интервалов для этого периода лишено смысла, так как они могут значительно варьировать в зависимости от тяжести травмы, локализации полученных повреждений, тяжести и характера осложнений, которые развивались в предыдущих периодах.

В этот период в соответствии с локализацией ведущего повреждения пациенты должны проходить лечение на специализированных отделениях: нейрохирургическом, торако-абдоминальном или травматологическом. С целью восстановления структуры и функции поврежденных тканей, органов и систем пациентам выполняются плановые оперативные вмешательства, а также осуществляются мероприятия медицинской реабилитации. В комплекс медицинской реабилитации обязательно должна входить иммунореабилитация. Если инфекционные осложнения приобретают характер длительно текущих либо хронических клинических форм, то пациенты перемещаются из специализированного ОРИТ № 3 (для интенсивной терапии пациентов с висцеральными и генерализованными формами инфекционных осложнений) в отделение для лечения местных форм раневых инфекций.

Летальность среди пострадавших в этом периоде составляет 0,9%, причем причиной смерти почти у всех пострадавших являются инфекционные осложнения, что позволяет констатировать ведущее значение посттравматической иммунной недостаточности в генезе этих осложнений.

2.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии было выполнено исследование патогенетических и клинико-статистических особенностей течения травматической болезни, в которое было включено 767 пострадавших с политравмами. Установлено, что кроме изложенной выше периодизации травматической болезни в ее течении целесообразно выделение четырех основных типов.

- Первый тип** — *благоприятное течение травматической болезни с выздоровлением.* По этому варианту травматическая болезнь протекает в 41,4% случаев.
- Второй тип** — *осложненное течение травматической болезни с выздоровлением.* По этому варианту травматическая болезнь протекает в 24% случаев.
- Третий тип** — *осложненное течение травматической болезни с летальным исходом.* По этому варианту травматическая болезнь протекает в 27% случаев.
- Четвертый тип** — *неблагоприятное течение травматической болезни с летальным исходом.* По этому варианту травматическая болезнь протекает в 7,6% случаев.

При первом типе течения травматической болезни второй период пострадавшие обычно полностью проходят в ОРИТ, а на протяжении третьего периода их пребывание в ОРИТ может быть сокращено до 3–4 суток. Эта тактика целесообразна в том случае, если вероятность развития осложнений сведена до минимума. Пострадавшие с благоприятным течением травматической болезни рано вступают в четвертый период и поэтому рано переводятся в специализированные хирургические отделения для восстановительного лечения и реабилитации.

При втором и третьем типе течения травматической болезни у пострадавших с политравмами развиваются осложнения, поэтому они

должны переводиться из «чистого» ОРИТ №1 в специализированное ОРИТ № 3 (для интенсивной терапии пациентов с висцеральными и генерализованными инфекционными осложнениями). В этом отделении осуществляются хирургические вмешательства с целью санации очагов инфекции и мероприятия интенсивной терапии висцеральной или генерализованной раневой инфекции. После ликвидации инфекционных осложнений пострадавшие переводятся в специализированные профильные отделения: нейротравматологическое, торакоабдоминальное, травматологическое или отделение раневых инфекций для лечения местных форм инфекционных осложнений. При четвертом типе течения травматической болезни летальный исход обычно наступает в 1-е сутки еще до развития осложнений.

Таким образом, *концепция травматической болезни – прежде всего новая, клинически и патогенетически обоснованная методология лечения тяжелых травм.* Являясь преемницей концепции травматического шока, концепция травматической болезни с максимальной эффективностью может использоваться применительно к тяжелым травмам, то есть к травмам, которые сопровождаются нарушением жизненно важных функций – политравмам. Выделение острых нарушений жизненно важных функций в определяющую категорию первого периода травматической болезни можно считать ее патогномоничным признаком. Выделение второго и третьего периодов травматической болезни по сути дела характеризует клинический и лечебно-тактический смысл концепции.

В то же время, проблема общего смыслового пространства использования концепции травматической болезни не может быть окончательно решена без конкретной идентификации и группового описания того спектра повреждений, к которому возможно максимально полноценное приложение идеологии этой концепции.

Глава 7

ИММУНООРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ. ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В теории и практике хирургии повреждений по-прежнему актуален поиск новых подходов к эффективному лечению пострадавших с политравмой, а также способов профилактики и комплексной терапии осложнений травматической болезни, в том числе ориентированных на иммунную систему и основанных на применении иммуноактивных лекарственных препаратов. Сегодня нельзя считать исчерпанной и проблему инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой, так как сепсис продолжает оставаться основной причиной смерти у хирургических пациентов (Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В., 2004; Руднов В.А. и соавт., 2004; Громов М.И., Перегудов С.И., 2005; Рожков А.С. и соавт., 2005; Alberti C. et al., 2002; Annane D. et al., 2003).

В данной главе рассмотрены следующие основные вопросы:

- 1) **роль иммуноориентированных медицинских технологий в этиопатогенетической терапии при травматической болезни и их патогенетическая направленность;**
- 2) **варианты иммуноориентированных подходов и целевые установки иммунокорректирующей терапии;**
- 3) **результаты применения иммуноактивных лекарственных препаратов, в том числе рекомбинантных цитокинов, для профилактики и лечения инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой;**
- 4) **анализ накопленного клинического опыта в смысловом поле доказательной медицины.**

7.1. ЦЕЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СРЕДСТВ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

При травме применение медикаментозных средств иммунокоррекции может быть ориентированно на достижение двух основных целевых установок (Козлов В.К., 2001). Во-первых, ***превентивное использование иммуноактивных препаратов обеспечивает*** неспецифическую иммунопрофилактику инфекционных осложнений, по сути — ***протекцию иммунной системы от неблагоприятного воздействия остро формирующихся и сопутствующих травме иммунных дисфункций.*** Существенно, что средства иммунокоррекции необходимо начинать использовать в острый период или период относительной стабилизации жизненно важных функций пострадавших (не позднее 24–36 ч от момента травмы). Если иммуноактивные препараты не используются, то именно в это время закладывается основа глубоких и разнообразных нарушений иммунореактивности, которые неизбежно проявятся в отдаленные сроки. Во-вторых, ***применение иммуноактивных препаратов*** с целью коррекции уже развившихся и сопутствующих посттравматическому сепсису иммунных нарушений ***может быть направлением патогенетической терапии.***

Как компонент патогенетической терапии, иммуноактивные препараты в зависимости от выраженности их иммунотропных эффектов и спектра фармакологической активности могут оказывать корригирующее и/или реставрационное воздействие на иммунную систему (Козлов В.К., 2001, 2002).

7.2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИТРАВМЫ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Иммуноактивные лекарственные препараты обычно не используют в режиме монотерапии. Они должны входить в состав комплекса средств патогенетической терапии и являются важной составляющей этого направления лечения пострадавших.

При жизнеугрожающих состояниях вопрос о необходимости того или иного направления патогенетической терапии в клинической практике ОРИТ стоит крайне остро, так как дальнейшее увеличение перечня используемых подходов и лекарственных средств ограничено уже достигнутой интенсивностью терапии и дополнительные лекарственные воздействия могут иметь неблагоприятные последствия, инициируя полипрагмазию (Гаврилин С.В. и соавт., 1999). Поэтому только те подходы, которые способны значительно снижать уровень летальности пациентов, имеют шанс на внедрение в клиническую практику.

Перечень иммуноактивных препаратов, эффективных при травме по критериям выживаемости пациентов, крайне ограничен. Для большинства терапевтических подходов, которые можно расценивать как иммуноориентированные, имеются лишь позитивные результаты экспериментов на моделях травмы у животных, и явно недостаточный для объективных выводов опыт клинического использования. Скучность объективной информации по реализации этого направления патогенетической терапии отчасти связана с недопониманием роли иммунных дисфункций при политравме.

Очевидно, что при политравме природа механизмов формирования и развития дисфункции иммунной системы многофакторна. *Механизмы иммунных нарушений крайне сложны, и проявления дисфункции иммунной системы претерпевают существенные изменения в разные периоды травматической болезни* (Пивоварова Л.П., 1999, 2004; Лебедев В.Ф. и соавт., 2001; Лебедев В.Ф., Козлов В.К., Гаврилин С.В., 2002; Козлов В.К., Малыш И.Р., 2005; Козлов В.К., Цыган В.Н., Ким А.Ф., 2005; Rodrick M.L. et al., 1986; Faist E. et al., 1988–1996; Menges T. et al., 1999). Именно поэтому принципы лечения дисфункции иммунной системы при политравме, в частности такого патогенетического компонента дисфункции, как общая иммунодепрессия, до сих пор не были широко внедрены в клиническую практику. Более того, эти принципы практически не разработаны. Некоторые же терапевтические подходы, которые по результатам их испытаний на экспериментальных моделях сулили реальный успех, в клинических исследованиях при тяжелой травме оказались не эффективными и не были востребованы практикой.

С другой стороны, степень выраженности комбинированного Т-лимфоцитарно-моноцитарного иммунодефицита при политравме (Козлов В.К., 2002, 2005; Козлов В.К. и соавт., 2005; Малыш И.Р.,

Козлов В.К., Згржебловская Л.В., 2005) *столь значительна, что самостоятельно иммунная система не может компенсировать многочисленные морфофункциональные расстройства. Это требует проведения иммунокоррекции, как правило, препаратами заместительной иммунотерапии.*

Бытует мнение (Мальцева Л.А. и соавт., 2004; Руднов В.А., 2004) об опасности назначения иммунокорректирующих лекарственных препаратов в фазу разгара проявлений СВО. Считается, что раз большинство иммуноактивных лекарственных средств обладает стимулирующим влиянием на иммунореактивность, то их применение опасно возможностью тяжелых осложнений. Клинических наблюдений, в которых доказательно подтверждается эта точка зрения, практически нет, зато хорошо известны отрецательные результаты многоцентровых клинических исследований эффективности антицитокиновых препаратов при тяжелом сепсисе (Abraham E. et al., 1998), в том числе у пострадавших с политравмой. Использование антицитокиновых лекарственных препаратов для купирования негативных проявлений СВО значимо увеличивало показатели летальности, однако в специальной литературе (Мороз В.В. и соавт., 2004) продолжается обсуждение «перспектив» этого тупикового направления научных изысканий.

Возвращаясь к проблеме возможных осложнений при терапии активационными иммунокорректорами, теоретически можно предположить опасность развития аутосенсibilизации, которая выявлена в определенные сроки посттравматического периода при механической травме и тяжелых ожогах (Дерябин И.И., Насонкин О.С., 1987; Долгушин И.И. и соавт., 1989; Алексеев А.А., 1993; Пивоварова Л.П., 1999). Аутосенсibilизация является патогенетическим компонентом СВО и возникает из-за антигенных модификаций, а также при поликлональной активации лимфоцитов, иницируемой бактериальными суперантигенами и медиаторами СВО. Ускользание механизмов иммунореактивности от ограничивающего аутосенсibilизацию многоуровневого контроля и отмена естественной толерантности к аутоантигенам (Фонталин Л.Н., Певницкий Л.А., 1978; Ярилин А.А., 1999) возможны по сценариям обоих названных вариантов срыва толерантности. Однако трудно предположить, что активационные эффекты иммуноактивных препаратов будут превосходить гигантские возможности СВО по активации аутореактивности, ведь хорошо известен потенциал факторов альтерации, являющихся медиаторами СВО и ПОН.

Широкое использование иммунокорректоров с превалирующей стимулирующей активностью при травме разной этиологии сдерживается и идеологическими установками СВО как основы патогенеза. Лучшее понимание роли общей иммунодепрессии в структуре иммунных нарушений при политравме вносит определенную ясность в эти опасения и демонстрирует их несостоятельность.

7.3. КАКИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ЯВЛЯЮТСЯ ИММУНООРИЕНТИРОВАННЫМИ? ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Закономерен следующий вопрос: какие из новых патогенетических подходов терапии пострадавших от травм могут считаться иммуноориентированными?

Из всех известных иммуноориентированных методов терапии лекарственных препаратов (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1996; Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И., 2000; Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М., 2002; Старченко А.А., 2002; Старченко А.А., Комарец С.А., Дмитриук С.В., 2002; Козлов В.К., 2005) *безусловно доказанную эффективность применения у пациентов ОРИТ имеют такие воздействующие на патогенез критических состояний подходы, как:*

- 1) методы уменьшения эндо(ауто)токсикоза и токсического действия на организм экзотоксинов грампозитивных микроорганизмов путем усиления естественных процессов детоксикации и путем целенаправленного детоксицирующего воздействия;
- 2) методы восстановления состояния клеточных мембран и энергетического потенциала клеток, в том числе иммунокомпетентных (углеводно-аминокислотные препараты, препараты витаминов и кофакторов, антиоксиданты и протекторы клеточных мембран).

К лекарственным средствам, обеспечивающим усиление естественных процессов детоксикации и выведения метаболитов и других факторов эндо(ауто)токсикоза следует относить препараты

детоксикационно-инфузионной терапии и субстратные антигипоксантаы. Препараты высокомолекулярных полианионов и поликатионов (Полиоксидоний), препараты естественных опсоинов (донорские иммуноглобулины для внутривенного введения, обогащенные антителами классов IgM и IgA, а также специфические сыворотки и лекарственные препараты специфичных моноклональных антител и их фрагментов) могут рассматриваться как средства, обеспечивающие целенаправленный детоксикационный эффект (Козлов, 2006).

Внимание к лекарственным препаратам с подобными свойствами связано прежде всего с явной патогенетической направленностью их целевых эффектов, которые обеспечивают усиление естественных процессов детоксикации организма или же позволяют, специфически связывая соответствующие токсические продукты, нейтрализовать их активность и тем самым препятствовать процессу углубления дисфункции иммунной системы.

Столь же важны препараты, способные защищать клетки от пагубного воздействия супероксидных радикалов, активно образующихся при свободнорадикальном некробиозе и окислительном стрессе, — патогенетических процессах, которые интенсифицируются при тяжелой травме и ее инфекционных осложнениях, и препараты, обеспечивающие энергетические и пластические ресурсы клеток в условиях гипоксии. Такими свойствами обладают препараты углеводно-аминокислотных смесей, пластические регуляторы обмена веществ (метилурацил, нуклеинат Na), препараты с повышенным содержанием нуклеиновых кислот (Деринат, Ферровир), препараты витаминов-кофакторов клеточного дыхания и антиоксидантов (С, витамины группы В, витамин Е), регуляторные антигипоксантаы (тимические пептиды); препараты, содержащие химические вещества, которые используются клеткой как энергетические субстраты (янтарная и α -липоевая /тиоктовая/ кислоты).

Лекарственные препараты этих фармакологических групп, осуществляя цитопротекторные функции, одновременно обеспечивают восстановление энергетического потенциала иммунокомпетентных клеток (эффект субстратных антигипоксантаов) и коррекцию дисбаланса внутриклеточных окислительных и антиокислительных систем (антиоксидантный эффект), поэтому могут расцениваться как средства клеточно-реставрационной терапии метаболического типа действия (Козлов В.К., 2006).

Инфузионно-трансфузионная терапия, способы усиления естественной детоксикации, цитопротекторные лекарственные средства.

Активная инфузионно-трансфузионная терапия (Полушин Ю.С., Богомолов Б.Н. 1999; Гаврилин С.В. и соавт., 2003; Полушин Ю.С. 2004; Гаврилин С.В., 2005) проводится для коррекции гиповолемии и сопутствующих нарушений гемодинамики. При этом осуществление гемодилюции и нормализация системного и регионарного кровообращения создают предпосылки для эффективного функционирования органов естественной детоксикации – печени и почек. Восстановленная функция почек позволяет осуществлять форсирование диуреза, что в совокупности с введением инфузионных растворов обеспечивает достижение стойкого детоксикационного эффекта.

Выполнение трансфузий нативной, сухой плазмы и альбумина обязательно при снижении уровня общего белка крови до 50 г/л и менее. Переливание белковых препаратов при нормальных показателях уровня белка в крови повышает коллоидно-осмотическое давление плазмы крови и является средством пассивной неспецифической иммунокоррекции. Наличие у пострадавшего лейкопении и тромбоцитопении – показания для переливания тромболейковзвеси (Гринёв М.В. и соавт., 2001).

Детоксицирующий эффект инфузионной терапии усиливается при стимуляции диуреза. Стимуляция диуреза может осуществляться петлевыми диуретиками (лазикс в нарастающих дозах 0,3–7,0 мг/кг) в комбинации с препаратами, улучшающими фильтрационную способность почек: эуфиллин (3–7мг/кг), папаверин (1мг/кг), лидокаином (1,0–1,5мг/кг) (Лапшин В.Н. и соавт., 2004).

Основными средствами для проведения дезинтоксикационной терапии являются кристаллоидные полиэлектrolитные растворы, содержащие ионы K^+ , Na^+ , Mg^{++} , Ca^{++} , Cl^- , HCO_3^- , 5-10% раствор глюкозы, белковые препараты, растворы аминокислот.

В России в комплексной терапии пациентов, находящихся в жизнеугрожающих состояниях, широко используется инфузионный раствор Реамберин (Афанасьев В.В., 2005). Отечественный препарат Реамберин разработан ООО НТФФ «Полисан» (Санкт-Петербург). Реамберин представляет собой раствор для инфузий на основе 2% раствора соли янтарной кислоты с М-метилглюкамином и сбалансированного набора микроэлементов – калия, натрия и магния. Активным веществом препарата является янтарная кислота, обладающая прямым модифицирующим действием на клеточный метаболизм (Ивницкий Ю.Ю.,

Головко А.И., Софронов Г.А. 1998), благодаря чему активируется аэробный гликолиз, снижается степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, а в дыхательной цепи митохондрий клеток возрастает внутриклеточный фонд макроэргических соединений. Это обуславливает прямое энергизирующее действие препарата. Янтарная кислота обеспечивает и цитопротекторный эффект. В целом Реамберин обладает антиоксидантным, антигипоксикантным, дезинтоксикационным, гепато-, нефро- и кардиопротекторными свойствами. Взаимодействуя с окислительно-восстановительными ферментами в дыхательной цепи митохондрий клеток, Реамберин поддерживает эффективность аэробных процессов, нормализует процессы энергообразования в клетках, повышает их устойчивость к факторам эндо(ауто)токсикоза.

Тяжесть эндотоксикоза и функциональное состояние иммунной системы связаны самым тесным образом, поэтому терапия, направленная на уменьшение выраженности эндогенной интоксикации, должна расцениваться как иммуноориентированная. Эффективность этих подходов доказана повседневной практикой работы ОРИТ и эти лекарственные средства являются общепризнанными.

Лекарственные средства заместительной иммунокоррекции. При комплексном лечении генерализованных инфекционных осложнений политравмы — посттравматического сепсиса и септического шока — на первом месте среди средств заместительной иммунотерапии стоят иммуноглобулины для внутривенного введения. *Препараты внутривенных иммуноглобулинов, содержащие полиспецифические донорские антитела, являются необходимыми средствами эффективной терапии при генерализованных формах инфекционных осложнений* (Володин Н.Н., Дегтярёва М.В., 2002; Старченко А.А. и соавт., 2002; Рожков А.С. и соавт., 2005). Как уже отмечалось выше, обоснованность их использования как патогенетически оправданных иммунокорректоров обеспечивается биологической активностью входящих в их состав естественных опсоинов.

Целесообразность включения внутривенных иммуноглобулинов (IgG и IgG + IgM) в комплексное лечение пациентов обеспечивается способностью этих препаратов ограничивать избыточное воздействие на организм «провоспалительных» цитокинов, повышать клиренс эндотоксина грамотрицательных возбудителей и стафилококкового суперантигена, устранять анергию Т-лимфоцитов, а также усиливать эффект β-лактамовых антибиотиков (Лютков А.Г. и соавт.,

1991; Козлов В.К., 2002, 2006; Алешкин В.А. и соавт., 2003; Латышева Т.В., 2005; Dominioni L., 1991; Balikcioglu S., 1996; Alejandria M.M. et al., 2002).

Дротрекогин-альфа — препарат рекомбинантного активированного протеина С — позиционируется производителем как средство для коррекции коагулопатии. Дротрекогин-альфа обладает профибринолитической и антитромботической активностью. Дополнительно данный препарат проявляет и иммунокорригирующую активность, существенно влияя на регуляторный дисбаланс и гиперцитокинемию «провоспалительных» цитокинов.

Эффективность названных лекарственных средств заместительной иммунокоррекции при посттравматическом сепсисе и септическом шоке доказана по такому клиническому критерию, как летальность. Однако при генерализованных формах инфекционных осложнений политравм патогенетическая структура иммунных дисфункций такова, что иммуноглобулины в принципе не способны полноценно корригировать вторичную иммунную недостаточность.

Смысл пассивной иммунотерапии препаратами обогащенных донорских иммуноглобулинов состоит в восполнении циркулирующих макромолекул, способных к опсонизации бактериальных токсинов, продуктов распада клеток и других компонентов травматического токсикоза. Эффективность иммуноглобулинов максимальна при бактериально-токсическом шоке. Защитные эффекты иммуноглобулинов существенны и при противодействии инвазии гематогенно распространяющихся бактериальных инфекционных возбудителей. Иммуноглобулины индуктивно активируют систему комплемента, иммунный фагоцитоз и антителоопосредованную цитотоксичность. В то же время, полиспецифичные иммуноглобулины не способны купировать комбинированный Т-лимфоцитарно-моноцитарный структурно-функциональный иммунодефицит, который сопутствует тяжелой травме и прогрессирует при ее инфекционных осложнениях. Индуктивные (и позитивные по воздействию на патогенетические звенья сепсиса) эффекты иммунных комплексов, образующихся в процессе опсонизации иммуноглобулинов с мишенями связывания, в отношении фагоцитарной функции моноцитов/макрофагов и гранулоцитарных фагоцитов требуют времени для своей реализации и лишены очень важной в этом случае клональной направленности (Козлов В.К., 2002–2006).

Как уже отмечалось ранее, средствами эффективной иммунокоррекции при политравме могут быть только те препараты, которые

обладают соответствующим патогенетической структуре иммунных дисфункций спектром иммуотропной активности. Это связано с тем обстоятельством, что при проведении эффективной иммунотерапии необходимо одновременно воздействовать как на предшественники клеток-эффекторов, так и на зрелые клетки. Целевые клетки-мишени для иммуоактивных препаратов относятся не только к клеткам — продуцентам иммуноглобулинов, но и к цитотоксическим лимфоцитам, регуляторным Т-лимфоцитам хелперам и ко всем клеткам, осуществляющим презентацию и переработку антигенов (антиген-представляющие клетки /АПК/: дендритные клетки разных типов, макрофаги, В-лимфоциты).

Генно-инженерные цитокиновые препараты также как и иммуноглобулиновые препараты являются лекарственными средствами заместительной иммунотерапии, однако имеют иную биологическую природу. *Из известных иммуоактивных лекарственных средств только препараты генноинженерных (рекомбинантных) цитокинов со свойствами полипотентных регуляторов иммунореактивности, ростовых и колониестимулирующих факторов (IL-2, IFN γ , G-, GM-CSF) в наибольшей степени отвечают требованию максимального совпадения их фармакодинамических эффектов патогенетической структуре корригируемого вторичного иммунодефицита.* По этой причине они и оказались эффективными средствами комплексной терапии инфекционных осложнений при критических состояниях разного генеза.

По результатам применения рекомбинантных цитокинов для лечения больных с тяжелыми формами инфекционных осложнений политравмы доказана их высокая клиническая эффективность, оцениваемая по снижению летальности (на 20–35%), наличию детоксикационного и иммунокорригирующего эффектов (Козлов В.К., 2002, 2005, 2006; Козлов В.К. и соавт., 2002, 2004; Козлов В.К., Лебедев В.Ф. 2004; Козлов В.К., Малыш И.Р., 2005; Лебедев В.Ф., 2002).

Позитивные результаты заместительной иммунокоррекции являются следствием ее патогенетической направленности на восстановление баланса цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа, уменьшение антигенемии и эндотоксикоза, снижение выраженности общей и специфической иммунодепрессии, регуляцию процессов апоптоза клеток и активацию процессов репарации и регенерации тканей (Козлов В.К., 2002, 2005, 2006).

Эффективность лекарственных средств заместительной иммунокоррекции — препаратов полиспецифических иммуноглобулинов

для внутривенного введения и рекомбинантных цитокиновых препаратов подтверждена результатами клинических испытаний высокого уровня доказательности, включая многоцентровые клинические исследования.

Тимические пептиды и другие тимомиметики. В составе комплексной терапии у хирургических больных и пострадавших от травм в российских хирургических стационарах и ОРИТ достаточно широко используются препараты искусственных тимических пептидов, тимических пептидов крупного рогатого скота и тимомиметиков — препараты Тимоген, Имунофан, Тактивин, Декарис. Изучены их иммунокорригирующие эффекты у пострадавших с политравмой и у пациентов со сложными хирургическими операциями (Соловьев Г.М. и соавт., 1987; Назаров И.П. и соавт., 1999; Markewitz A. et al., 1993). Установлено, что комплексная терапия с использованием этих препаратов способствует восстановлению пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, активирует экспрессию активационных маркеров презентации антигенов на моноцитах/макрофагах (Смирнов В.С., Малинин В.В., Кетлинский С.А., 2000). Лекарственные препараты этого типа не обладают достаточной силой иммуностропных эффектов и *как иммуноактивные средства — тимомиметики — способны лишь потенцировать позитивные эффекты лекарственных препаратов заместительной иммунотерапии, поэтому применение этих препаратов в режиме монотерапии при тяжелой травме вряд ли целесообразно по причине ее низкой эффективности* (Козлов В. К., 2002, 2005).

Некоторые исследователи (Пивоварова Л.П., 1999, 2004; Громов М.И., Перегудов С.И., 2004) считают, что включение этих препаратов в комплексную терапию способствует улучшению клинического прогноза у тяжело травмированных пациентов и послеоперационных хирургических больных, однако клинические данные по результативности применения иммунокорригирующих препаратов этой фармакологической группы имеют низкий уровень доказательности.

Индукторы цитокинов. Имеется ограниченный клинический опыт успешного использования для профилактики послеоперационных осложнений и в комплексной терапии гнойно-септических заболеваний у хирургических больных производных мурамилдипептида (препарат Ликопид), которые обладают цитокин-индуктивными и другими иммунокорригирующими эффектами (Винницкий Л.И. и соавт., 2002, 2005), индукторов интерфероногенеза — Циклоферона и Неовира (Громов М.И., Перегудов С.И., 2004; Ершов Ф.И.,

Киселев О.И., 2005), а также обогащенного цитокинами ранней фазы воспалительной реакции пептидного продукта, получаемого из донорских лейкоцитов (препарат Лейкинферон) (Ермолов А.С. и соавт., 1997; Кузнецов В.П. и соавт., 2001). При травме дизайн плацебо-контролируемых клинических исследований эффективности применения этих лекарственных средств не реализован, однако **показана эффективность этих препаратов в профилактике развития гнойно-септической патологии как осложнений тяжелых травм.**

Использование Ликопида у больных хирургического профиля (клинические испытания на небольших по числу количеству пациентов рандомизированных группах с двойным слепым плацебо-контролем) **позволяло при профилактическом введении препарата в течение десяти дней перед операцией уменьшить на 30% риск развития инфекционных послеоперационных осложнений и на 6% летальность. При применении препарата в составе комплексного лечения послеоперационных гнойно-септических осложнений (10-дневный курс) также установлена возможность уменьшения на 25% частоты развития осложнений, уменьшился и риск летальных исходов.** Применение препарата у больных с гнойно-септической патологией сопровождалось иммунокорригирующим эффектом: возрастало относительное количество в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих активационный маркер CD25, и моноцитов, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR, увеличивалась также фагоцитарная активность нейтрофилов (Винницкий Л.И. и соавт., 2005).

«Иммунные» диеты как источник нутриентов. Выявление способности ряда значимых компонентов питания — нутриентов — оказывать влияние на состояние иммунной системы легло в основу нового направления в терапии травмы — нутриентной поддержки или «иммунного» питания (Braga M. et al., 1996; Mendez G. et al., 1997; Wu G.H. et al., 2001; Choudhry M.A. et al., 2003; Synober L., 2003; Chermesh I., Shamir R., 2004). Необходимость использования средств заместительной иммунотерапии для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений, в том числе у пострадавших с политравмой, до сих пор дискутируется, а **важность применения формул «иммунного» питания признается большинством специалистов.**

В терапии критических состояний наиболее часто используются следующие коммерческие формулы «иммунного» питания: «Impact» (Novartis Nutrition), «Immun-Aid» (Braun, Irvine), «Supportan» (Fresenius) и Нутриэн Иммун (Нутритек). Основными компонентами этих

нутриентных смесей являются: углеводы, жиры и нуклеиновые кислоты, а из отдельных веществ в состав этих формул обязательно входят аминокислоты аргинин и глутаминовая кислота, а также короткие полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (Chuntrasakul C. et al., 1998; Voelens P.G. et al., 2002; Cynober L., 2003). Впервые достоверное снижение частоты инфекционных осложнений и продолжительности стационарного лечения у хирургических пациентов, получавших специальную диету, обогащенную аргинином, РНК и омега-3 ПНЖК, было выявлено Daly J.M. и соавт. (1992). Последующие исследования, проводимые в этом направлении, на фоне подобного питания не всегда подтверждали наличие данного эффекта, но констатировали существенно более легкое течение развивавшихся инфекций и более быстрое восстановление нарушенных показателей как нутриентного, так и иммунного статуса (Heyland D.K. et al., 2001; Heyland D.K., Samis A., 2003).

Так, на фоне применения формул иммуностимулирующего питания наблюдалось увеличение фагоцитоза и бактерицидности нейтрофилов. Достаточно быстро (на протяжении недели использования специальной диеты) увеличивалось также общее число лимфоцитов, в том числе количество Т-лимфоцитов (как CD4⁺, так и CD8⁺ субпопуляций), а также количество активированных Т-лимфоцитов (CD25⁺ клетки) и NK-клеток (Choudhry M.A. et al., 2003). В сыворотке крови пострадавших от травм отмечался рост концентраций IgA, IgM, IgG и увеличение продукции мононуклеарами IFN γ . В экспериментах на животных показано, что «иммунное» питание предотвращало снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов и уменьшение продукции ими IL-2 — тех патогенетически значимых проявлений нарушенной функциональной активности лимфоцитов, которые считаются характерными для мононуклеарных клеток пострадавших от тяжелых ожогов. Мононуклеарные клетки обожженных пациентов в меньшем количестве продуцировали также «провоспалительные» цитокины: IL-6 и TNF α .

Результаты мета-анализа, проведенного для выяснения эффективности включения специальных диет с нутриентами в комплексную терапию критических состояний, свидетельствуют о снижении частоты развития инфекционных осложнений у пациентов, получавших «иммунное» питание (Morlion B.J. et al., 1998; Jiang Z.M. et al., 2001). Также отмечено уменьшение продолжительности их пребывания в стационаре. Как правило, эффективность «иммунного» питания была

существенно выше у хирургических пациентов, чем у больных в других критических состояниях. При сравнении уровней летальности в группах больных, получавших подобную иммунную поддержку и находящихся на обычной диете, достоверных отличий, как правило, не выявлялось. Более того, есть данные, свидетельствующие о повышении летальности на фоне «иммунного» питания. Предполагается, что косвенной причиной этого может быть обогащение специальных диет аргинином, рост поступления которого приводит к увеличению продукции NO, что у септических пациентов может быть чревато нежелательными эффектами. Очевидно, что «иммунная» диета должна назначаться с осторожностью больным, находящимся в критическом состоянии.

Вместе с тем, при исследовании влияния «иммунного» питания на состояние иммунитета травмированных пациентов возникло достаточно много принципиальных вопросов. Например, неясно: какие конкретно компоненты из числа входящих в смеси преимущественно оказывают иммуностимулирующий эффект и каким должен быть оптимальный состав специальных диет? Когда нужно начинать такое питание и как долго продолжать его? Следовательно, многие важные для практики назначения «иммунных» диет вопросы остаются до конца не изученными и требуют дальнейших исследований.

Среди иммуноориентированных лекарственных средств, исследованных в эксперименте, заслуживают упоминания:

- 1) ДМЕА — стероидный гормон, стимулирующий иммунитет в экспериментальных моделях термического поражения и кровопотери при механической травме;
- 2) растворимые в воде глюканы- β -(1,3) — связанные полимеры глюкозы, которые являются внутренними компонентами клеточных стенок низших грибов.

На экспериментальных моделях кровопотери ДМЕА увеличивал функциональную активность Т-клеток и повышал выживаемость мышей с массивным кровотечением. В настоящее время опубликованных данных по результатам клинических исследований с использованием ДМЕА у больных с травмой нет. *Водорастворимые глюканы* в опытах на животных увеличивали их сопротивляемость к разнообразным экспериментальным инфекциям. Эти лекарственные препараты уменьшали также частоту инфекционных осложнений у хирургических больных высокого риска в клинических исследованиях

второй и третьей фаз. В клинических исследованиях, дополнительно проведенных при политравме, установлено, что лечение пострадавших препаратами глюкозамина сопровождалось восстановлением клеточного иммунитета, параметры которого оценивались по кожных тестам гиперчувствительности замедленного типа. Эти препараты стимулировали также функциональную активность макрофагов, возрастала продукция ИЛ-1. У этих пациентов отмечалось снижение частоты гнойно-септических осложнений (Browder W. et al., 1990).

В экспериментах на животных исследовалась эффективность рекомбинантного гормона роста, пролактина и мелатонина при термической травме и было показано, что препараты этих факторов способны увеличивать функциональные возможности Th1-клеток. Возможно, практическая реализация этих подходов будет способствовать увеличению иммунной резистентности у пострадавших от травмы, но ни один из названных подходов не был подробно исследован на экспериментальных моделях. Отсутствуют данные и по их клинической апробации. Новые перспективные и имеющие иммунную направленность подходы к патогенетической терапии сведены в табл. 7.1.

Реальные перспективы клинического применения этих направлений требуют дополнительных комментариев, так как далеко не для всех указанных в таблице подходов имеются аргументированные доказательства их эффективности. *Успешное использование препаратов растворимого рецепторного антагониста ИЛ-1 при травме сомнительно в той же мере, как сомнительны позитивные эффекты препаратов моноклональных антител к другим «провоспалительным» цитокинам и их рецепторных антагонистов.* При лечении сепсиса, для моноклональных антител со специфичностью к TNF α или растворимых рецепторов TNF α , отсутствие позитивных результатов их применения показано в многоцентровых клинических исследованиях (Fisher C.J.Jr. et al., 1993, 1996; Abraham E. et al., 1995, 1997, 1998). *Не продемонстрировал ожидаемой эффективности также подход, подразумевающий использование моноклональных антител со специфичностью к эндотоксинам грамотрицательных микроорганизмов* (Ziegler E.J. et al., 1991; Bone R.C. et al., 1995).

Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, содержащие полиспецифичные донорские антитела, и препарат активированного протеина С (Дротрекогин-альфа) являются средствами заместительной терапии. Применительно к заместительной

Таблица 7.1

Перспективные направления этиопатогенетической терапии патологических состояний с компонентом СВО в патогенезе

ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ	ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ	СРЕДСТВА
Нейтрализация бактериальных токсинов	Эндотоксин	Антитела к эндотоксинам, антилипидные А антитела, LPS-аналоги, другие способы удаление LPS из организма.
Реализация неспецифических противовоспалительных и иммунокорригирующих эффектов	Медиаторы воспаления и иммуномедиаторы	Кортикостероиды в высоких и низких дозах, Пентоксифиллин, иммуноглобулины, $\text{rFN}\gamma$
Ингибирование медиаторов СВО и ПОН	Провоспалительные цитокины: <i>TNF</i> , <i>IL-1</i> ; Фосфолипидные медиаторы: <i>фосфолипаза A2</i> , <i>циклооксигеназа</i> ; <i>тромбоксан</i> ; <i>фактор активации тромбоцитов</i> Свободные радикалы: O_2 ; оксид азота; брадикинин	Анти <i>TNF</i> –антитела, растворимый рецепторный антагонист <i>IL-1</i> Ингибиторы фосфолипазы <i>A2</i> ; Ибупрофен; Дазоксiben, Кетоконазол; Антагонисты фактора активации тромбоцитов, ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов; N-ацетилцистеин, селен; N-метил-аргинин; антагонист брадикинина
Коррекция коагулопатии	Компоненты каскада коагуляции	Антитромбин III, активированный протеин С, ингибитор реакций тканевого фактора, простагландин E1, rG-CSF

терапии препаратами донорских иммуноглобулинов эффективность этих препаратов связана с биологической активностью входящих в их состав естественных антител широкой иммунохимической специфичности.

Пассивная иммуноориентированная терапия должна проводиться после констатации у пострадавшего тяжелого сепсиса. Она включает в себя применение поливалентных донорских иммуноглобулиновых препаратов. Они воздействуют как на факторы патогенности инфекционных возбудителей, так и способны корригировать некоторые компоненты многофакторной дисфункции иммунной системы. Иммуноглобулиновые препараты также потенцируют этиотропное действие β -лактамных антибиотиков.

Целесообразность использования препаратов донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения, которые содержат полиспецифические антитела основных классов иммуноглобулинов, а в случае Пентаглобина дополнительно обогащены IgM и IgA, обеспечивается их качествами естественных опсопинов. Данные препараты вводятся путем непрерывной внутривенной инфузии в течение трех суток из расчета не менее 5 мл/кг массы тела в сутки.

Дополнительным показанием для назначения Пентаглобина является снижение содержания в крови пострадавших иммуноглобулинов М, G, А-классов. Возможно повторение курса по той же схеме после недельного перерыва и повторная оценка в крови пострадавшего уровня содержания иммуноглобулинов М, G, А.

При отсутствии возможности использования препарата Пентаглобин (по причине его высокой стоимости) *с той же целью в составе комплексной терапии может быть использован российский иммуноглобулиновый препарат для внутривенного введения последнего поколения — Габриглобин.* Габриглобин не обогащен иммуноглобулинами М и А-класса и по основным характеристикам его наиболее близким аналогом является производимый странами Евросоюза препарат Октагам. При тяжелом сепсисе разовая доза Габриглобина — 25–50 мл, а на курс терапии необходимо до 10 инфузий препарата. В наиболее тяжелых клинических случаях суточная доза может быть увеличена до 300–400 мл препарата.

При установлении диагноза «септический шок» (без предварительной оценки уровня содержания в крови иммуноглобулинов М, G, А-классов) необходимо немедленно проводить пассивную иммуноориентированную терапию препаратами поливалентных иммуноглобулинов человека (препарат выбора — Пентаглобин) по указанной выше схеме. Наиболее хорошие результаты при использовании Пентаглобина получены в раннюю фазу шока («теплый шок») и у пациентов с тяжелым сепсисом и диапазоном тяжести состояния по шкале APACHE II 20–25 баллов.

Дротрекогин-альфа — препарат рекомбинантного активированного протеина С — обладает профибринолитической и антитромботической активностью и способен купировать сопутствующую генерализованным формам воспаления коагулопатию. Дополнительно данный препарат проявляет и иммунокорректирующую активность, существенно влияя на цитокиновый дисбаланс и выраженность гиперцитокинемии «провоспалительных» цитокинов.

Из других перспективных направлений иммуноориентированной терапии при травматической болезни особого внимания заслуживает применение генно-инженерных (рекомбинантных) цитокиновых препаратов. Сегодня потенциальные возможности рекомбинантных цитокинов как средств медикаментозной терапии хорошо известны, и при многих тяжелых заболеваниях именно препараты рекомбинантных цитокинов применяются по жизненным показаниям (Кетлинский С.А., 1993; Масычева В.И. и соавт., 2001; Козлов В.К., 2002)

Рекомбинантные цитокиновые препараты. Из группы рекомбинантных цитокиновых препаратов при гнойно-септической патологии у хирургических больных чаще всего используются ростовые и колониестимулирующие факторы, а также препараты рекомбинантного IFN γ . При комплексной терапии инфекционных осложнений травм также расширяется практика применения рекомбинантных препаратов некоторых интерлейкинов: rIL-1 β («Беталейкин»), rIL-2 («Ронколейкин», «Альдеслейкин») и rIL-12.

В проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях *по критерию уменьшения летальности при хирургическом и посттравматическом сепсисе доказана эффективность цитокинотерапии рекомбинантными препаратами: миелоцитокинами (G-CSF, GM-CSF), гамма-интерфероном и дрожжевым интерлейкином-2 человека (rIL-2)* (Козлов В.К., 2002, 2005; Лебедев В.Ф. и соавт., 2001, 2002; Dries D., 1995; Arslan E. et al., 1995, 1997; Root R. K., Dale D. C., 1999).

Имеется *ограниченный опыт клинического использования препарата Беталейкин в комплексном лечении пострадавших с политравмой* (Симбирцев А.С., Попович А.М., 1996; Смирнов В.С., Малинин В.В., Кетлинский С.А., 2000). У этих пациентов течение травматической болезни было осложнено развитием в посттравматическом периоде хронioseпсиса или остеомиелита. Более половины из 40 пациентов, включенных в это клиническое исследование, ответили на

комплексную терапию с дополнительным назначением «Беталейкина» улучшением клинико-лабораторных показателей. Наблюдалось также достоверное увеличение CD3-позитивных лимфоцитов и усиление пролиферативной активности мононуклеаров *in vitro* в митоген-индуцированной реакции бласттрансформации.

7.4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ, АКТИВИРОВАННОГО ПРОТЕИНА С И РЕКОМБИНАНТНЫХ ЦИТОКИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРАВМ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Применительно к оценке перспектив использования лекарственных средств иммунокоррекции следующим по важности вопросом будет результативность клинического применения лекарственных препаратов в смысловом поле доказательной медицины и наличие доказательств эффективности их профилактических и/или лечебных эффектов по влиянию на показатели летальности у пациентов с политравмой. Для реальной клинической практики лечения травматической болезни наиболее важна именно результативность клинического применения перспективных лекарственных препаратов и наличие результатов оценки их эффективности.

Без сомнения, *лекарственными препаратами с наиболее аргументированной и широко реализованной практикой клинического применения в составе комплексной терапии таких осложнений политравмы, как тяжелый сепсис и септический шок являются содержащие полиспецифические донорские антитела препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, а также Дротрекогин-альфа — препарат активированного протеина С.* Эффективность этих средств заместительной терапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке по критерию уменьшения показателя летальности пациентов показана в клинических исследованиях высокого уровня доказательности (Jenson H.B., Pollock V.H., 1997; Bernard G.R., 2003).

Клиническая эффективность препаратов внутривенных иммуноглобулинов у хирургических пациентов с тяжелым сепсисом

и септическим шоком подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований (413 пациентов) с мета-анализом полученных данных (Balıkcıoğlu S., 1996). Оказалось, что отношение шансов по риску неблагоприятного исхода при использовании IgG составило 0,68 (0,5–0,89), а комбинации IgG+IgM оказалось ещё меньшим – 0,48 (0,3–0,76) (Alejandria M.M. et al., 2002). Позитивные результаты применения иммуноглобулинов были еще более значимыми, когда учитывались только пациенты, погибшие непосредственно от сепсиса. Наилучшие результаты при использовании иммуноглобулинов получены в раннюю фазу септического шока и у пациентов с диапазоном индекса тяжести состояния по шкале APACHE II – 20–25 баллов (Dominioni L. et al., 1991).

Российский иммуноглобулиновый препарат для внутривенного введения последнего поколения – «Габриглобин» — изучен в пилотных клинических исследованиях на ограниченном контингенте пострадавших при инфекционных осложнениях механической и ожоговой травм в стадии септикотоксемии. Показана эффективность «Габриглобина» как средства коррекции эндотоксикоза и получены предварительные данные по его положительному влиянию на объективные показатели течения травматической и ожоговой болезней. Препарат хорошо переносится и более эффективен при использовании высоких разовых и курсовых доз (Алешкин В.А. и соавт., 2003). Клинические данные по влиянию препарата на летальность у септических больных, отвечающие стандартам доказательной медицины, отсутствуют.

Доказана высокая клиническая эффективность препарата Дротрекогин-альфа в качестве лекарственного средства коррекции сопутствующей тяжелому сепсису и септическому шоку коагулопатии (Bernard G.R., 2003; Bernard G.R. et al., 2003). Установлено, что активированный протеин С способствует поддержанию баланса между процессами коагуляции и фибринолиза, оказывая профибринолитическое и антитромботическое действие. Этот препарат проявляет также иммунокорректирующую активность. Лечение септических больных активированным протеином С сопровождалось быстрым снижением в системной циркуляции уровней IL-1, L-6, а также TNF α . Снижение относительного риска летального исхода при грамположительной и грамотрицательной инфекции у пациентов с шоком и без шока при лечении данным препаратом не различалось и составило 19,4%, а абсолютного – 6,1%. Однако обеспечивая значительное снижение

летальности при тяжелом сепсисе, лечебное применение препарата характеризуется относительно высоким риском развития спонтанного кровотечения. Подобное нежелательное явление на протяжении периода введения препарата наблюдалось у 2,8% больных (79 из 2786 пациентов) и у 5,3% больных в течение последующих за введением 28 суток клинического наблюдения. Тяжелые кровотечения и внутричерепные кровоизлияния отмечены соответственно в 0,9% и 0,2% случаев (Bernard G.R. et al., 2003).

Входящие в состав донорских иммуноглобулиновых препаратов естественные опсонины универсально связывают медиаторы СВО и ПОН, противодействуют чрезмерной генерализации воспалительной реакции, нейтрализуют активационные эффекты экзогенных и эндогенных антигенов, суперантигенов, бактериальных и эндогенных протеаз, а также обладают широким спектром других иммунокорректирующих эффектов, которые опосредованы не только их ролью в процессах фагоцитоза и клеточной цитотоксичности, но и возможностью регуляции функциональной активности системы комплемента. Однако при тяжелой хирургической патологии патогенетическая структура иммунных дисфункций такова, что ни вводимые иммуноглобулины, ни активированный протеин С не способны полноценно корректировать вторичный иммунодефицит. Смысл пассивной иммунотерапии препаратами обогащенных донорских иммуноглобулинов состоит в восполнении циркулирующих макромолекул с функциями опсонинов бактериальных токсинов, эндотоксинов различной природы, а также продуктов аутолиза клеток и тканей (Козлов В.К., 2002, 2005, 2006).

Таким образом, *препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения и рекомбинантный активированный протеин С активны и показаны для клинического использования, прежде всего, как средства целенаправленной детоксикации и коррекции сопутствующих тяжелому сепсису эндо(ауто)токсикоза и коагулопатии.* Эффективность этих лекарственных препаратов оказалась максимальной при септическом (вызываемом бактериальными эндотоксинами липополисахаридной природы) и других вариантах бактериально-токсических шоков. В подобных клинических ситуациях они являются препаратами выбора. Защитные эффекты лекарственных препаратов, обогащенных естественными опсопинами, также крайне важны при противодействии инвазии бактериальных возбудителей, склонных к гематогенному распространению. Иммуноглобулины способны также индуктивно

активировать систему комплемента, иммунный фагоцитоз и опсонин-опосредованную цитотоксичность различных клеток, что обеспечивает их дополнительный иммунокорректирующий эффект.

Препараты рекомбинантного $IFN\gamma$ (r $IFN\gamma$) можно также отнести к весьма ограниченному кругу наиболее широко и детально изученных лекарственных средств коррекции общей иммунодепрессии, вызванной политравмой (Dries D., 1995; Doscke W.D. et al., 1997). На экспериментальных моделях травмы назначение мышам препаратов r $IFN\gamma$ увеличивало функциональные резервы иммунной системы и повышало ее сопротивляемость к инфекционным воздействиям любой природы. Клинические исследования показали, что назначение препаратов r $IFN\gamma$ пострадавшим от травмы, с развившимися на фоне подавленной иммунореактивности в гнойно-септическими осложнениями, увеличивало уровень экспрессии активационного маркера HLA-DR на моноцитах и продукцию ими ряда цитокинов, обладающих провоспалительной активностью. **Профилактическое назначение препаратов r $IFN\gamma$ пациентам с критическими повреждениями, когда инфекционные осложнения еще не развились, снижало частоту посттравматического сепсиса и тяжесть инфекционного процесса.**

С другой стороны, недавно опубликованные результаты третьей фазы клинического исследования эффективности применения r $IFN\gamma$ при ожоговой болезни не выявили снижения показателей летальности у тяжело обожженных, которым назначался препарат. Более детальная оценка эффективности включения в комплексную терапию пострадавших с политравмой препаратов r $IFN\gamma$, выполненная во многих клинических исследованиях, показала, что терапия препаратами $IFN\gamma$ наиболее успешна у пациентов с тяжелыми повреждениями, которые находятся на грани наибольшего риска развития инфекционных осложнений.

Широкое внедрение в клиническую практику тестов диагностики иммунодепрессии (например, по степени экспрессии моноцитами маркера HLA-DR с последующим определением в общей популяции циркулирующих мононуклеарных клеток доли /относительного количества/ моноцитов, активно экспрессирующих этот маркер) (Козлов В.К., 2002-2006; Останин А.А. и соавт., 2002; Faist E. et al., 1988, 1992, 1993, 1996), на основании которых могут быть выявлены больные с выраженной общей иммунодепрессией, вероятно, позволит более целенаправленно назначать препараты r $IFN\gamma$ пострадавшим с политравмой.

При тяжелых формах инфекционных осложнений травм из группы цитокиновых препаратов в клинической практике наиболее часто используются **ростовые и колониестимулирующие факторы**. Имеются результаты оценки эффективности их использования высокого уровня доказательности. В проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях **по критерию уменьшения летальности при хирургическом сепсисе доказана эффективность цитокинотерапии рекомбинантными препаратами миелоцитокинов: rG-CSF и rGM-CSF** (Root R. K., Dale D. C., 1999).

М.В. Гринёв и соавт. (2001), имеющие клинический опыт использования препаратов GM-CSF (Молграмостин, Лейкомакс, Сарграмостин, Лейкин), отмечают их способность стимулировать пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников гранулоцитарного и моноцитарного ростков кроветворения, а также оказывать иммунокорректирующее воздействие при сепсисе. Эти специалисты рекомендуют применять данные препараты у пациентов с сепсисом при нейтропении (ежедневно подкожно по 3 мкг/кг 1 раз в день) до достижения клинического эффекта. При проведении цитокинотерапии препаратами rGM-CSF возможно развитие таких осложнений терапии, как лихорадочная реакция и мышечная слабость.

Считается (Гринев М. В. и соавт., 2001), что **при сепсисе** из-за селективности в отношении стимуляции гранулоцитов и меньшей выраженности общих побочных эффектов **более перспективно использовать препараты rG-CSF** (Филграстин, Нейпоген, Ленограстин, Граноцит, Нейтрогин). W. Gross-Weege et al. (1997) опубликовали результаты оценки клинической эффективности препарата rG-CSF (Филграстин) (6-дневный курс при ежедневном введении в низких дозах) у тяжелых хирургических больных с нарушениями кроветворения по белому ростку (нейтропения). Ни у одного из 20 больных с манифестацией признаков ССВО не было отмечено ни сепсиса, ни формирования ПОН. При оценке цитокинового дисбаланса установлено, что в системном кровотоке на фоне терапии уменьшились концентрации IL-6 и IL-8.

Расширяется практика применения некоторых интерлейкинов, их антагонистов и ингибиторов, как средств иммуноориентированной терапии. Считается, что наиболее перспективными для внедрения являются **препараты rIL-2 и rIL-12**, а также **антагонисты противовоспалительных цитокинов: IL-10, IL-4 и фармакологические**

антагонисты PGE₂. За рубежом клинический опыт использования подобных иммуноориентированных средств ограничен (Goldie A.S., Fearon K.C., Ross J.A., 1995; Carlet J., 2001). В реальной клинической практике в России наиболее широко и детально изучена клиническая эффективность дрожжевого rIL-2 человека — препарата «Ронколейкин», в том числе его профилактическая и лечебная эффективность при травматической болезни.

На основании оценки на экспериментальных моделях эффективности терапии с помощью препаратов **rIL-12** возникли новые надежды на возможность увеличения сопротивляемости больных к инфекции (O'Sullivan S.T. et al., 1995), включая пациентов с иммунодепрессией, вызванной травмой. В частности установлено, что использование препаратов rIL-12 на экспериментальной модели ожоговой болезни, повышает сопротивляемость мышей к полимикробному сепсису и генерализованным формам инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го типа (HSV-1). Назначение препаратов rIL-12 пострадавшим от ожогов животным увеличивает количество Th1-лимфоцитов и сопровождается увеличением продукции IFN γ мононуклеарами. В этих исследованиях использование для терапии только rIL-12 или растворимой формы рецептора IL-4 (sIL-4R) не защищало мышей с ожоговой травмой от инфекции HSV-1. На экспериментальной модели ожоговой болезни было также показано, что совместное назначение rIL-12 и sIL-4R увеличивает выживаемость животных и повышает клеточно-опосредованный иммунитет к вирусу HSV-1. Эти исследования демонстрируют при терапии последствий травм потенциальные возможности препаратов rIL-12, назначаемых как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими иммунокорректирующими препаратами активационного типа.

Эффективность иммуноориентированной терапии, направленной на подавление цитокинов с иммуносупрессорной активностью и других факторов общей иммунодепрессии, исследовалась только экспериментально. В этом качестве испытывались **моноклональные антитела к IL-10, ингибиторы IL-4 и препараты циклооксигеназы-2 (COX-2)** — фермента, который считается ключевым фактором торможения продукции PGE₂. Антитела к иммуносупрессорным цитокинам и ферментные препараты, ингибирующие активность PGE₂, на экспериментальных моделях ожоговой болезни восстанавливали функции иммунной системы и сопротивляемость к инфекции. Продемонстрировано также увеличение выживаемости, снижение уровней PGE₂ и восстановление

количества нейтрофилов у мышей, получавших ингибитор СОХ-2. Эффективность ни одного из названных подходов не была изучена в клинических условиях, но экспериментальные исследования предполагают, что данный подход может оказаться успешным в особенности в комбинации с иммуноактивационными факторами — препаратами rIL-2, rIL-12 и rIFN γ .

7.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелые иммунные расстройства, наблюдаемые на протяжении различных периодов травматической болезни, являются основанием для рассмотрения дисфункции иммунной системы при политравме в качестве одного из компонентов ПОН, что требует применения адекватных медицинских технологий профилактики и терапии. В этом случае средства лекарственной иммунокоррекции, как правило, заместительного типа действия оказываются лекарственными препаратами, назначаемыми по жизненным показаниям.

В клинических исследованиях, отвечающих стандартам доказательной медицины, *наиболее убедительные результаты по оценке эффективности иммуноориентированных лекарственных препаратов как средств профилактики и терапии инфекционных осложнений политравмы получены при применении препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения, препарата активированного протеина С (Дротрекогин-альфа), рекомбинантных препаратов интеграционно-регуляторных цитокинов — rIFN γ и rIL-2, а также специальных нутриентных («иммунных») диет.* Другие иммуноактивные препараты, в частности тимомиметики (Имунофан, Тимоген, Декарис), *потенцируют позитивные эффекты средств заместительной иммунотерапии,* но как иммуноактивные лекарственные препараты *в режиме иммуноориентированной монотерапии* не обладают достаточной мощностью, и *их использование в этом качестве лишено практического смысла.*

В составе комплексной терапии политравмы эффективными иммуноориентированными лекарственными средствами с патогенетической направленностью являются также лекарственные средства, усиливающие процессы естественной детоксикации и обеспечивающие целенаправленную детоксикацию, корректоры клеточного метаболизма и протекторы клеточных мембран, регуляторные (тимические пептиды) и субстратные

(некоторые витамины, производные янтарной и тиоктовой кислот) антигипоксанты, а также антиоксидантные лекарственные средства.

При сочетанном применении иммуностропных препаратов названных фармакологических групп в составе комбинированной терапии обеспечивается патогенетически обоснованная и многоточечная коррекция дисфункции иммунной системы. При наиболее тяжелых формах вторичной иммунной недостаточности, сопутствующих посттравматическому сепсису и септическому шоку, достижение иммунореставрационного эффекта возможно только при комплексном применении иммунокорректоров.

При политравме включение иммуноориентированных лекарственных препаратов в комплекс лечебных мероприятий интенсивной опережающей терапии (не позднее 24–36 ч от момента травмы) оказывается средством профилактики развития посттравматического сепсиса.

Высокая клиническая эффективность иммуноактивных препаратов заместительного типа действия связана с их ярко выраженными детоксикационным и иммунокорректирующим воздействиями на организм пострадавших, что существенно увеличивает возможности противоинфекционной защиты.

Совокупность позитивных эффектов иммуноактивных препаратов при их использовании в составе комбинированного лечения травматической болезни резко снижает вероятность инфекционных осложнений, включая посттравматический сепсис, а при комбинированном лечении инфекционных осложнений политравм позволяет добиться существенного снижения летальности при их наиболее тяжелых клинических формах — тяжелом сепсисе и септическом шоке.

Глава 8

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОЛИТРАВМ

Препарат Ронколейкин – дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека (rIL-2) – как средство иммунотерапии, широко используется в комплексных схемах лечения заболеваний различной этиологии: при гнойно-воспалительных заболеваниях в хирургии, при бактериальных и вирусных инфекционных болезнях и в онкологии (Гринёв М.В. и соавт., 1994, 2001; Цибин Ю.Н. и соавт., 1995; Мартынов Б.В., 1997; Петров С.В. и соавт., 1998; Лебедев В.Ф. и соавт., 1999, 2001, 2002; Пивоварова Л.П. и соавт., 1999; Останин А.А., 1999; Толстой А.Д. и соавт., 1999-2003; Пальцев А.В. и соавт., 2000; Скороходкина О.В. и соавт., 2000; Шевченко С.М. и соавт., 2000; Голофеевский В.Ю. и соавт., 2001; Козлов В.К. и соавт., 2001, 2002; Лобзин Ю.В. и соавт., 2001; Молчанов О.Е. и соавт., 2001, 2004; Козлов В.К., 2002–2006; Останин А.А., Черных Е.Р., 2002, 2005; Карташкин В.Л., Толстой А.Д., 2004).

В клинике военно-полевой хирургии ВМедА им. С.М. Кирова Ронколейкин является обязательным препаратом интенсивной терапии пострадавших с политравмой на протяжении последних 10 лет. Показанием для назначения препарата является абсолютная или относительная лимфопения в периферической крови этих пациентов.

8.1. ДРОЖЖЕВОЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА – ПРЕПАРАТ РОНКОЛЕЙКИН. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Ронколейкин является генно-инженерным аналогом эндогенного цитокина интерлейкина 2 (IL-2). Рекомбинантная форма IL-2 получается методами генной инженерии и биотехнологии из клеток продуцента – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей

вида *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого IL-2. Активная субстанция Ронколейкина — одноцепочечный полипептид из 133 аминокислот с молекулярной массой $15,3 \pm 0,2$ кДа. В отличие от бактериального rIL-2 — Альдеслейкина (Пролейкин, USA), который лишен N-терминального аланина и в 125 положении имеет замену цистеина на серин, то есть является мутеином, дрожжевой rIL-2 (препарат Ронколейкин) — это полный структурный аналог пептидного компонента IL-2 человека и от эндогенного цитокина отличается только отсутствием полисахаридного фрагмента. Молекула эндогенного IL-2 имеет один участок гликозилирования, наличие которого не влияет на функцию и сказывается только на длительности присутствия цитокина в циркуляции (Козлов В.К., 2002; Николаева З.К. и соавт., 2002).

Ампульная форма препарата содержит 1, 0,5 и 0,25 мг лиофилизированного rIL-2. Помимо сухого полипептида в ампулах также присутствует 10 мг додецилсульфата натрия (солюбилизатор), 50 мг D-маннита (стабилизатор) и 0,08 мг дитиотреитола (восстановитель). Окисление дрожжевого rIL-2 и приобретение им конформации, свойственной эндогенному полипептиду, происходит спонтанно при растворении. После растворения активность 1 мг препарата (1 000 000 МЕ в расчете на сухое вещество) достигает 12 000 000 МЕ и имеет максимальное значение для объема инфузионного раствора 200–400 мл. Используемая в препарате концентрация солюбилизатора в 1700 раз ниже токсической дозы, а концентрация восстановителя ниже токсической дозы в 70 тыс. раз. Степень очистки препарата от примесных дрожжевых белков — 95% (Николаева З.К. и соавт., 2002)..

Идентичность rIL-2 эндогенному полипептиду подтверждена методами генетического и биохимического анализа. Для контроля специфической биологической активности используется стандартная IL-2 — зависимая линия клеток CTLL-2. Специфическую биологическую активность дрожжевого rIL-2 можно определять также по пролиферации человеческих (донорских) мононуклеарных клеток в культуре бласттрансформирующихся мононуклеаров.

8.2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СПЕКТР ЭФФЕКТОВ РОНКОЛЕЙКИНА

Спектр биологических эффектов rIL-2 в отношении компонентов иммунной системы весьма разнообразен (Козлов В.К. 2002; Козлов В.К. и соавт., 2002; Николаева З.К. и соавт., 2002; Попович А.М., Егорова В.Н., 2006):

- активация клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов;
- усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL-клетки) и естественных киллеров (NK-клетки);
- усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антиген-презентирующих клеток;
- уменьшение апоптоза мононуклеаров;
- увеличение синтеза плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов.

Прямые эффекты препарата обусловлены взаимодействием рекомбинантного цитокина и специализированных рецепторов для эндогенного IL-2, которые экспрессируются на предварительно активированных антигеном клетках иммунной системы, прежде всего на различных субпопуляциях Т-лимфоцитов и на В-лимфоцитах. Непосредственно отвечать на IL-2 могут также NK-клетки и моноциты.

Опосредованные (индуктивные) эффекты препарата обеспечивают другими цитокинами, в частности интерферонами, продукции которых он способствует, и проявляются в отношении мононуклеарных фагоцитов, антиген-презентирующих клеток, эозинофильных и базофильных гранулоцитов. Несомненно, что главная функция эндогенного IL-2 — стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток, задействованных в развитии адаптивного иммунитета, посредством клональной (избирательной) активации иммунного ответа на конкретный антиген. IL-2 является фактором роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и NK-клеток. Главный эффект в отношении Т-лимфоцитов — индукция пролиферации, так как эндогенный IL-2 является ключевым фактором пролиферации всех Т-клеток. IL-2 избирательно активирует дифференцировку Th1 субпопуляции Т-хелперов и служит дифференцировочным фактором для Т-киллерных клеток. Этот тип воздействия на клетки IL-2 проявляется позже, чем ростовой эффект, и для его реализации необходимо участие других (эндогенных) цитокинов: IL-4, 6, 7, 12. Эндогенный IL-2 продуцируется CD4-позитивными лимфоцитами — Th0 и Th1 субпопуляциями

хелперных клеток. Его продукцию стимулирует IL-1 β и аутокринно — IL-2, который самостоятельно регулирует свой синтез путем повышения уровня экспрессии рецептора на Т- и В-лимфоцитах.

Установлено, что при лечении препаратами rIL-2 не только восстанавливается количество иммунокомпетентных клеток, но и увеличивается их функциональная активность — цитотоксичность специфических (CTL) и естественных (NK) киллеров, а также активированных моноцитов; способность различных клеток к синтезу цитокинов, способность активированных плазматических клеток секретировать иммуноглобулины большинства изотипов. Возрастает также устойчивость клеток к программированной клеточной гибели — апоптозу. Кроме того, препараты rIL-2 регулируют экспрессию на клеточных мембранах различных рецепторов и молекул клеточной адгезии, продукцию самого IL-2, IFN- γ и других цитокинов.

Таким образом, *многогранная биологическая активность рекомбинантного IL-2 — препарата Ронколейкин — позволяет не только корректировать иммунную недостаточность, но и оптимизировать функционирование всей системы иммунореактивности при ее адаптации к воздействиям специфических и неспецифических активаторов.* Это реализуется путем:

- 1) восполнения дефицита эндогенного IL-2;
- 2) стимуляции специфической и неспецифической иммунореактивности организма;
- 3) восстановления чувствительности клеток к активационным воздействиям антигенов;
- 4) стимуляции пролиферации активированных Т-лимфоцитов;
- 5) контроля баланса Th1 и Th2-субпопуляций лимфоцитов хелперов (Козлов В.К., 2002-2006; Козлов В.К. и соавт., 2002).

8.3. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМАМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Возможно использование различных способов введения препарата. Фармакопейным является внутривенное капельное длительное введение. Применяются подкожный, ингаляционный, пероральный, внутриполостной, местный и эндолимфатический способы введения препарата (Козлов В.К., 2002; Николаева З.К. и соавт., 2002;

Попович А.М., Егорова В.Н., 2006). В клинической практике лечения септических больных обычно используют внутривенные инфузии препарата в дозах от 0,25 до 2,0 мг на изотоническом растворе NaCl (от 250 до 400 мл). Инфузии проводятся в течение 4–6 ч медленно, капельно. На курс назначаются 2–3 инфузии с интервалом в 48–72 ч. ***Больным с явными признаками иммунодепрессии (абсолютная лимфопения на фоне тяжелого эндотоксикоза) препарат назначается, увеличивая разовую дозу до 1,0–2,0 мг, а количество инфузий препарата на курс — до 4–5.*** Имеется успешный клинический опыт применения Ронколейкина в лечении гнойно-септической патологии с подкожным введением препарата. Подкожно Ронколейкин следует вводить 1–2 раза в сутки в дозе 0,25–0,5 мг. Для приготовления инъекционного раствора, содержимое ампулы разводится 1,5–2,0 мл воды для инъекций. Подкожные инъекции желательно выполнять в несколько точек, вводя в одну точку не более 0,25 мг Ронколейкина.

8.4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА ДЛЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Опыт использования Ронколейкина при травмах в большей степени представлен иммунокорректирующей терапией посттравматического сепсиса уже на фоне развернутой клинической картины этой патологии. Однако необходимость предотвращения инфекционных осложнений и опасность развития генерализованной инфекции при политравме обосновывают программу опережающего лечения — путем профилактического использования Ронколейкина у пострадавших с политравмами (Лебедев В.Ф. и соавт., 1999, 2001, 2002).

В клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в двух проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, соответствующих стандартам доказательной медицины, изучена эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексной опережающей интенсивной терапии при тяжелой травме.

Схема введения препарата была стандартной: инфузия 0,5 мг Ронколейкина в 400 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно в течение 4 ч. Курс цитокинотерапии включал в себя две инфузии с интервалом 24 ч.

В первом исследовании пациенты получали препарат в первом (остром) периоде травматической болезни на фоне анестезиологического пособия («в составе премедикации») и выполнения неотложных и срочных оперативных вмешательств. Второе введение — через 24 ч (период относительной стабилизации состояния пострадавшего).

Во втором исследовании цитокиноterapia являлась компонентом опережающей интенсивной терапии и первое введение Ронколейкина приходилось на второй период травматической болезни (2–3-и сутки после травмы). Через 48 ч выполнялась вторая инфузия препарата (4–5-е сутки после травмы — третий период травматической болезни). В соответствие с методикой «слепого» исследования пострадавшие контрольных клинических групп получали «плацебо». В первое исследование было включено 40 пациентов (20 — основная и 20 — контрольная группы), во второе — 60 пациентов (30 — основная и 30 — контрольная группы). Эффективность цитокинотерапии оценивалась по летальности в группах пострадавших в течение 28 суток после травмы и по частоте и структуре инфекционных осложнений.

Комплексное лечение включало в себя:

- 1) неотложные и срочные оперативные вмешательства, анестезиологическое пособие;
- 2) респираторную поддержку и инфузионно-трансфузионную терапию;
- 3) терапию, направленную на коррекцию метаболических нарушений;
- 4) стандартную антибактериальную профилактику и терапию;
- 5) нутриентную поддержку и симптоматическое лечение.

После вскрытия рандомизационных кодов оказалось, что по возрасту и полу пациенты в группах распределились равномерно, средний возраст составил — 43 года, мужчины — 79%. У 48,3% пострадавших был диагностирован травматический шок I–II степени и у 45,1% пострадавших — III степени, у 1,7% было отмечено терминальное состояние при поступлении в стационар. Средняя тяжесть повреждений по шкале ВПХ-II, тяжесть состояния по шкале ВПХ-СП и прогнозируемая летальность по группам представлены в табл. 8.1.

Установлено, что по трем анализируемым показателям тяжесть травмы оказалась выше у пациентов, включенных во второе исследование, и соответствовала количественному определению политравмы.

Таблица 8.1

Результаты клинических исследований эффективности раннего применения Ронколейкина при политравме

Показатели (%)	Первое исследование		Второе исследование	
	Ронколейкин	Плацебо	Ронколейкин	Плацебо
ВПХ-П (баллы)	7,4±1,2**	8,3±1,6**	11,2±1,5**	12,1±1,6**
ВПХ-СП (баллы)	29,8±1,5**	32,6±1,7	36,1±1,5**	34,2±1,3**
Прогнозируемая летальность (%)	19**	21**	28**	34**
Летальность (%)	18,6	20,2	14,3*	43,2*
Тяжелый сепсис (%)	19,1*	36,3*	10,7*	46,6*
Сепсис – причина смерти (%)	50,0	33,3	0*	64,2*

* различия достоверны между группами внутри одного исследования

** различия достоверны между группами в разных исследованиях

В первом исследовании частота развития тяжелого сепсиса у пациентов, получивших Ронколейкин, снизилась в 1,5 раза. В то же время, летальность в основной и контрольной группах оказалась одинаковой, существенно не отличаясь от прогнозируемой. Вероятно, отсутствие достоверных различий в группах по уровню летальности следует связывать с нерациональным выбором времени начала цитокинотерапии. Это направление интенсивной терапии требует завершения первого этапа лечения и относительной стабилизации состояния пострадавших.

Этот вывод подтвердили *результаты второго контролируемого исследования. Интегральный показатель эффективности цитокинотерапии – общая летальность в сравнении с прогнозируемой летальностью – снизилась в два раза в основной группе и оказался на 10% выше – в контрольной.* Тяжелый сепсис был диагностирован у 46% пострадавших контрольной группы и только у 11% – основной. У 64% умерших пациентов контрольной группы тяжелый сепсис явился непосредственной причиной смерти. Существенные различия отмечены также по частоте развития других инфекционных осложнений в группах (табл. 8.2.).

Полученные результаты показали, что *раннее применение Ронколейкина достоверно снижает частоту развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и сроков его развития* (табл. 8.3).

Таблица 8.2

Частота развития инфекционных осложнений у пострадавших, включенных во второе исследование

Инфекционные осложнения	Ронколейкин (%)	Плацебо (%)
Местные	22	3
Висцеральные	57	59
– пневмонии	35	51
Генерализованные	4	19
Неинфекционные осложнения	13	11
Всего	100	100

Таблица 8.3

Частота и сроки развития СВО (по критериям ССВО)

Показатель	Ронколейкин	«Плацебо»	Р
Частота развития СВО (%)	38,5	86,7	< 0,05
Сроки развития СВО от момента поступления пациента в стационар (сутки)	3,6 ± 1,5	4,2 ± 1,0	> 0,05

Эти результаты важны, так как СВО и общая иммунодепрессия являются основными патогенетическими звеньями развивающейся при политравме дисфункции иммунной системы, которая в свою очередь оказывает существенное влияние на формирование и углубление ПОН.

Достоверные различия между сравниваемыми группами были выявлены и при анализе сроков пребывания пациентов в ОРИТ и общей продолжительности госпитализации (табл.8.4).

Таблица 8.4

Влияние цитокинотерапии на длительность госпитализации пострадавших

Показатель	Ронколейкин	«Плацебо»	Р
Среднее количество суток, проведённых пациентом в стационаре	31,5 ± 9,6	49,9 ± 10,8	< 0,05
Среднее количество суток, проведённых пациентом в ОРИТ	4,5	6,1	< 0,05

Таким образом, *результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности раннего (профилактического) проведения цитокинотерапии Ронколейкином как одного из направлений интенсивного опережающего лечения травматической болезни.*

8.5. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАВМ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Ретроспективный анализ клинического опыта применения дрожжевого рекомбинантного ИЛ-2 человека – препарата Ронколейкин – в процессе лечения более двух десятков тысяч больных хирургическим сепсисом, включая посттравматический сепсис, позволяет констатировать высокую эффективность его использования в составе комплексного интенсивного лечения этой патологии.

Потенциальные возможности данного рекомбинантного цитокинового препарата в качестве лекарственного средства иммунокоррекции наиболее значимы при тяжелых иммунных дисфункциях, характерных для генерализованных форм хирургических инфекций: тяжелого хирургического сепсиса, панкреатогенного сепсиса, разлитого гнойного перитонита. Тяжелые иммунные дисфункции формируются в условиях эндотоксикоза, выраженной антигенемии и сопровождаются генерализацией инфекционного процесса. В этих ситуациях фаза активации систем генерализации воспаления с общей гиперцитокинемией и преобладанием в системной циркуляции «провоспалительных» цитокинов, сопровождающаяся дисбалансом цитокиновой регуляции, неизбежно сменяется общей иммунодепрессией и иммуносупрессивным типом регуляции.

Иммунодепрессия при политравме формируется на протяжении второго-третьего периодов травматической болезни, и инфекционные осложнения развиваются на ее фоне (Лебедев В.Ф. и соавт., 2001, 2002; Козлов В.К., 2002, 2005; Козлов В.К. и соавт., 2005; Козлов В.К., Малыш И.Р., 2005; Faist E. et al., 1988, 1993). Развитие в динамике иммунодепрессии может мониторироваться по достаточно чувствительным лабораторным критериям:

- 1) уменьшению доли мононуклеаров, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR, в популяции лейкоцитов периферической крови;
- 2) снижению уровня экспрессии этого активационного маркера на моноцитах;
- 3) уменьшению интенсивности пролиферации мононуклеаров *in vitro* в ответ на митоген;
- 4) увеличению доли циркулирующих лимфоцитов, склонных к апоптозу.

По этим критериям частота встречаемости соответствующих иммунных дисфункций у септических больных превышает 80% (Останин А.А., Черных Л.Р., 2002). У больных с тяжелым хирургическим сепсисом иммуносупрессорные тенденции доминируют в структуре вторичной иммунной недостаточности, а выраженная общая иммунодепрессия отмечается у 70% пациентов (Гринёв М.В., Громов М.И., Комраков В.Е., 2001; Останин А.А. и соавт., 2002; Останин А.А., Черных Е.Р., 2002; Козлов В.К., 2002).

Таким образом, вторичная иммунная недостаточность, в том числе связанная с недостаточной продукцией эндогенного ИЛ-2, характерна для большинства пациентов с тяжелыми формами инфекционных осложнений (Козлов В.К., 2005, 2006). Применение у таких пациентов иммунокорректоров с индуктивным типом воздействия на иммунную систему, как правило, неэффективно.

Фактические данные, полученные при изучении эффективности иммунотерапии дрожжевым гИЛ-2 человека в комплексном лечении пациентов с тяжелой травмой в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии и в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, а также тяжелых больных хирургического профиля в ряде других стационаров России и Белоруссии, подтверждают обоснованность выбора Ронколейкина как эффективного средства интенсивной опережающей терапии инфекционных осложнений тяжелой сочетанной травмы и операционной травмы и преимущества данного препарата перед другими иммуноактивными лекарственными средствами.

При проведении клинических испытаний доказана возможность изменения клинического течения и позитивное влияние иммунотерапии препаратом на частоту летального исхода у больных с сепсисом и разлитым гнойным перитонитом (Гринёв М.В., Громов М.И., Негрей В.А., 1998), а также у пострадавших с тяжелыми ожогами

(Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э., 1998; Бекмуратов А.Я., 2003). Имеется обширный опыт применения препарата при флегмонах и абсцессах различной локализации, при раневой инфекции и остеомиелитах (Бубнова Н.А. и соавт., 1997).

В сравнении с больными, не получавшими в процессе комплексного лечения данный препарат, *цитокиноterapia Ронколейкином в комплексном лечении больных с сепсисом позволила снизить летальность на 20–30%*. При этом установлено, что проведение цитокинотерапии сопровождается коррекцией проявлений вторичной иммунной недостаточности и изменением клинического течения тяжелой гнойно-септической патологии.

В настоящее время Ронколейкин широко применяется в России многими хирургическими стационарами при гнойно-септической патологии. Эффективность препарата Ронколейкин в комплексном лечении травматической болезни доказана в проспективных рандомизированных, а в ряде случаев и плацебо-контролируемых клинических испытаниях.

8.6. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАНЕВОГО СЕПСИСА

Существует положительный опыт клинического применения цитокинотерапии Ронколейкином у раненых с инфекционными осложнениями, включая раневой сепсис, который имеет принципиальное значение для подтверждения эффективности использования препарата при травмах и ранениях. Речь идет о применении Ронколейкина в относительно невысоких разовых дозах при лечении раневого сепсиса, протекавшего с инфильтративными очагами в легких (Лейчинский С.В. и соавт., 2000). В этом проспективном клиническом исследовании на рандомизированных группах пациентов с одновременным контролем цитокиноterapia Ронколейкином была использована в комплексе с рациональной антибиотикотерапией, детоксикационной и симптоматической терапией.

В исследование включены 47 пациентов основной группы. Средний возраст – 24,3 года. Сепсис у раненых развился как осложнение огнестрельных и минно-взрывных ранений головы, груди, органов живота

и малого таза, верхних и нижних конечностей. При посевах крови у 16 раненых была выявлена грамположительная кокковая флора, в 21 случае — возбудители были представлены грамотрицательной аэробной флорой, в 3 случаях имела место ассоциация кокковой и грибковой флоры, в остальных случаях возбудитель идентифицировать не удалось.

У всех раненых на фоне сепсиса были выявлены инфильтративные очаги в легких: в 57,5% случаев в форме очаговой односторонней пневмонии; в 19,1% случаев — очаговой двусторонней и в 23,4% случаев — крупозной пневмонии. Наличие инфильтративного поражения легких подтверждалось данными рентгенологических, клинических и лабораторных исследований. Контрольную группу составили 30 мужчин того же возраста с огнестрельными и минно-взрывными ранениями, у которых также был диагностирован сепсис, но в комплексном лечении не использовался Ронколейкин.

Обязательным условием для проведения иммунотерапии Ронколейкином являлась исчерпывающая хирургическая обработка ран. Курс цитокинотерапии Ронколейкином включал 2–4 внутривенных инфузии в разовой дозе 0,125–0,25 мг. Инфузии проводились ежедневно 1 раз в сутки, капельно, медленно.

Оказалось, что на фоне цитокинотерапии уже на 1–3-и сутки уменьшалась выраженность симптомов интоксикации, снижалась температура тела, лейкоцитарный индекс интоксикации, увеличивалось количество лимфоцитов в периферической крови. У раненых заметно улучшалось состояние ран, отмечались рост грануляционной ткани и более быстрая эпителизация. Характерными особенностями клинической эффективности препарата оказались: уменьшение проявлений дыхательной недостаточности и позитивная динамика рентгенологических проявлений на 3–5-е сутки от начала цитокинотерапии.

Выздоровление у больных в группе Ронколейкин было отмечено в среднем на $15,0 \pm 2,8$ сутки от начала антибиотикотерапии и цитокинотерапии Ронколейкином. В контрольной группе у выживших пациентов выздоровление было отмечено на $29,2 \pm 5,2$ сутки. В группе с цитокинотерапией Ронколейкином летальный исход был зафиксирован у 8,5% пациентов (4 больных). В двух случаях смерть наступила от несовместимых с жизнью ранений головы, в одном случае — как следствие ожогов III степени с поражением 80% кожи и лишь у одного пострадавшего развился септический шок. Летальность в контрольной группе пациентов составила 36,7%. Летальный исход во всех случаях

был зафиксирован на фоне ПОН с клинической картиной септического шока. Следовательно, *применение Ронколейкина в относительно низких дозах при комплексном лечении раневого сепсиса у пациентов, имеющих очаги инфильтрации в легких, позволило уменьшить летальность на 28%, добиться более быстрой положительной динамики лечения и практически в 2 раза снизить продолжительность проводимой антибиотикотерапии.*

Очевидно, что во всех описанных клинических случаях цитокиноterapia Ронколейкином восстанавливала противoinфекционный потенциал иммунной системы, прежде всего за счет реставрации Т-клеточного звена адаптивного иммунитета и ликвидации явлений иммунодепрессии. Высокая лечебная эффективность Ронколейкина основана на «иммунокорректирующих» и «иммунореставрационных» эффектах препарата (Козлов В.К., 2002). Учитывая системную направленность факторов и механизмов адаптивного иммунитета, понятно, что это имело решающее значение в предотвращении дальнейшей генерализации инфекционного процесса, препятствовало дальнейшей персистенции бактериальных возбудителей, включая нозокомиальную микробиоту, и резко увеличивало общий потенциал организма в защите от инфекций.

Таким образом, *включение Ронколейкина в комплексное лечение больных с посттравматическим и послеоперационным сепсисом, а также с другими тяжелыми инфекционными осложнениями операций и травм приводит к существенному снижению летальности пациентов с проявлениями ПОН в ранние сроки развития сепсиса или от последствий глубокой иммунодепрессии в отдаленные сроки.* Клинический опыт использования Ронколейкина в комплексном лечении пострадавших и хирургических больных позволяет расценивать этот препарат как эффективное средство профилактики и терапии тяжелых иммунных дисфункций.

8.7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисфункция иммунной системы в период максимальной вероятности развития осложнений при травматической болезни является одним из важнейших патогенетических звеньев поздней (септической) ПОН. Как оказалось, дисфункция иммунной системы по структуре расстройств иммунореактивности представляет собой вторичный комбинированный Т-лимфоцитарно-моноцитарный

структурно-функциональный иммунодефицит. Многогранность и глубина иммунных нарушений требует применения адекватных медицинских технологий профилактики и терапии. В этом случае средства лекарственной иммунокоррекции, как правило, заместительного типа действия, оказываются препаратами первого ряда в комплексной интенсивной терапии.

В клинических исследованиях при травме изучена эффективность иммуноактивных препаратов разных фармакологических групп: производных мурамилдипептида, препаратов естественных тимических факторов и искусственных тимических пептидов, синтетических тимомиметиков, донорских иммуноглобулинов, цитокиновых препаратов. В клинических исследованиях, отвечающих стандартам доказательной медицины, наиболее убедительные результаты по оценке эффективности иммуноориентированных лекарственных препаратов в качестве средств профилактики и терапии тяжелых инфекционных осложнений политравмы получены при применении иммуноглобулиновых препаратов, рекомбинантных препаратов интеграционно-регуляторных цитокинов — $\text{rIFN}\gamma$ и rIL-2 , а также специальных нутриентных («иммунных») диет.

Однако именно ***rIL-2 — Ронколейкин — заслуживает самого пристального внимания, благодаря своей доступности, безопасности и высокой эффективности применения при травматической болезни. Доказана целесообразность ранней (профилактической) цитокинотерапии Ронколейкином в первом периоде травматической болезни.*** Эта терапия существенно снижает летальность и частоту развития тяжелого сепсиса, других инфекционных осложнений. ***Препарат широко используется в третьем периоде травматической болезни для лечения иммунной недостаточности — компонента ПОН.*** И, наконец, Ронколейкин обеспечивает иммунореставрационный эффект при развитии тяжелой общей иммунодепрессии.