

## Динамика маркеров метаболического ответа при развитии синдрома полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой политравмой

Л.В.Згржебловская, И.Р.Малыш

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л.Шупика,  
Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф,  
Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи  
Киев, Украина

Статья посвящена изучению маркеров метаболического ответа при развитии синдрома полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой политравмой. Как показали исследования, для летального СПОН характерны выраженные нарушения в метаболическом ответе, что подтверждается значимыми изменениями в уровнях гликемии, дозировке вводимого инсулина, показателях электролитов сыворотки крови, а также уровнях в сыворотке альдостерона, общего белка, альбумина, фибриногена и мочевины. При летальном СПОН в период травматического шока были особенно высоки уровни гипергликемии, гипернатриемии, гиперальдостеронемии, что сочеталось с гипопротейнемией и гипоальбуминемией. В период инициации системного воспалительного ответа при летальном СПОН остаются высокими уровни натрия, альдостерона, повышается уровень фибриногена, что сочетается с низкими значениями концентрации общего белка и альбумина в плазме крови. В дальнейшем на этапах раннего и позднего СПОН персистируют высокие уровни гликемии, гипернатриемии, гиперальдостеронемии, гиперфибриногенемии наряду с гипопротейнемией, гипоальбуминемией.

**Ключевые слова:** тяжелая травма, синдром полорганной недостаточности, метаболический ответ.

### ВВЕДЕНИЕ

Развитие гиперметаболизма является неотъемлемым компонентом стрессорного ответа организма на травму [1, 2]. Развивающийся при

травме гиперметаболизм носит протективный характер, поскольку направлен на репарацию системных и локальных барьеров [3]. При этом следует учитывать, что гиперметаболизм и катаболизм удовлетворительно переносятся организмом лишь определенное ограниченное время, персистенция выраженного гиперметаболизма и катаболизма в отсутствие адекватной доставки энергетических и пластических субстратов ведет к развитию СПОН [4, 5]. Известно, что длительность и выраженность гиперметаболизма тесно коррелирует с тяжестью и обширностью повреждений, более того, развитие осложнений, например нозокомиальных инфекций в посттравматическом периоде, в еще большей мере увеличивает выраженность гиперметаболизма [6, 7].

Гиперметаболизм характеризуется высоким респираторным коэффициентом (0,8-0,85), гипергликемией и нарушением толерантности к глюкозе [8]. Важную роль в развитии гиперметаболизма играют провоспалительные цитокины [9]. Так, ФНО-альфа увеличивает расход энергии в покое и индуцирует развитие тахикардии, лихорадки [10]. Высокая продукция ИЛ-1 усиливает эффект ФНО-альфа в индукции мышечного протеолиза и играет значительную роль в изменении метаболизма глюкозы [11]. Продуцируемый ИЛ-6 стимулирует синтез острофазовых протеинов печенью, в результате чего увеличивается уровень фибронектина, альфа-кислот-гликопротеина, С-реактивного белка в величинах, пропорциональных выделению ИЛ-6 [12]. Как правило, через 24-48 часов после травмы отмечается пик уровня ИЛ-6, что приводит к возрастанию уровня острофазовых протеинов в 10-1000 раз [13].

Острофазовые протеины имеют самые разнообразные функции, и их роль в стрессорном ответе интенсивно изучается. Так, С-реактив-

ный белок является представителем пентраксинов, которые связываются с ядерным материалом, выделенным из некротических тканей для его клиренса. С-реактивный белок также усиливает фагоцитоз и действует как хемоаттрактант для клеток неспецифического иммунитета [14]. Продукция гепатоцитами белков острой фазы значительно снижает продукцию таких конститутивных протеинов, как альбумин, трансферрин, тироксин-связывающий преальбумин. Продукция данных белков остается сниженной до тех пор, пока не разрешается цитокиновый ответ на повреждение [15]. Перераспределение аминокислот в печень позволяет увеличить уровень глюконеогенеза и синтез протеинов, ответственных за иммунологические функции и заживление раневых поверхностей [16]. Данная трансформация метаболизма очень скоро необратимо ведет к прогрессированию СПОН [17].

Именно поэтому, по нашему мнению, для уточнения характерных признаков «летального» СПОН важным является изучение изменений в динамике маркеров метаболического ответа у выживших и умерших при развитии СПОН вследствие тяжелой политравмы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 100 пострадавших с тяжелой политравмой в возрасте от 15 до 60 лет. Тяжесть травмы по шкале ISS составляла  $42 \pm 3,9$  балла. Тяжесть состояния при поступлении пострадавших по шкале APACHE-II составила  $36 \pm 4,9$  балла. В исследование были включены пострадавшие, у которых посттравматический период осложнился развитием СПОН. Для диагностики данного синдрома мы использовали модифицированную шкалу Denever MOF Score, что позволяло диагностировать и количественно охарактеризовать синдром полиорганной недостаточности. У пострадавших обеих групп проводилось парентеральное питание, наряду с этим на вторые сутки посттравматического периода у пострадавших обеих групп проводилась подготовка желудочно-кишечного тракта к раннему энтеральному питанию, а с третьих суток начиналось раннее энтеральное питание.

У пострадавших обеих групп были исследованы следующие маркеры метаболического ответа [18]: уровень гликемии, дозировки вводимого инсулина, необходимые для коррекции уровня гликемии, уровень натрия и калия в сыворотке крови, уровень альдостерона в крови, уровень общего белка, альбумина, фибриногена, мочевины в сыворотке крови в течение 12 суток посттравматического периода. Для вы-

явления характерных признаков «летального» СПОН пострадавшие были разделены на две группы: 1 группа (n=62) — впоследствии умершие, 2 группа — выжившие (n=38).

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования, представленные в табл. 1, у пострадавших 1 группы в период травматического шока (1-й этап исследований, 1-2 сутки) выявлены умеренно повышенные уровни натрия, альдостерона, гликемии в сыворотке крови. Наряду с этим уровни общего белка, альбумина, калия были ниже референтных значений. На этапе инициации системного воспалительного ответа (2-й этап исследований, 3-4 сутки) у пострадавших 1 группы отмечалось возрастание уровня фибриногена на 56,8%, снижение уровней гликемии на 16,4%, дозы вводимого инсулина — на 28,3%, а уровни калия, альдостерона, общего белка, альбумина, мочевины достоверно не изменились в сравнении с предыдущим этапом исследования. В период развития раннего СПОН (3-й этап исследований, 5-8 сутки) метаболический профиль характеризовался снижением суточной дозы вводимого инсулина на 27,5%, уровня общего белка — на 6,0% наряду с повышением уровня фибриногена на 19,6% соответственно в сравнении с предыдущим этапом исследования. В период развития септических осложнений (4-й этап исследования, 9-12 сутки) выявлено повышение уровня гликемии на 7,55%, альдостерона — на 4,9%, мочевины — на 24,7%, уровень фибриногена снизился на 14,2% в сравнении с предыдущим этапом исследования.

На первом этапе исследований в период травматического шока (1-2 сутки) у выживших отмечалась умеренно выраженная гипергликемия, гипоальбуминемия. Следует отметить, что на первом этапе исследования уровень общего белка и альбумина был на 11,5% выше, уровень натрия в сыворотке крови был на 6,3% ниже, чем у пострадавших 1 группы.

К 3-4 суткам при тяжелой травме характерно появление признаков инициации синдрома системного воспалительного ответа, и данная стадия имеет свои характерные метаболические проявления. Наблюдалась тенденция к снижению уровня гликемии на 20,9% и дозы инсулина на 75,75% наряду с возрастанием уровня фибриногена на 48,5% в сравнении с предыдущим

ТАБЛИЦА 1

## Динамика маркеров метаболического ответа у пострадавших 1 и 2 групп

Показатель	Группы	Посттравматический период, сутки			
		1-2	3-4	5-8	9-12
Глюкоза, ммоль/л	1	8,15±0,42	7,0±0,27	7,68±0,81	8,26±1,08
	2	7,75±0,31 t=0,78; p>0,05	6,41±0,27 t=1,55; p>0,05	6,9±0,63 t=0,76; p>0,05	7,09±0,52 t=0,98; p>0,05
Суточная доза инсулина, ЕД/сут.	1	36,25±4,35	28,25±5,74	22,15±4,73	20,18±4,33
	2	37,33±5,05 t=0,16; p>0,05	21,24±4,41 t=1; p>0,05	16,24±3,35 t=1,03; p>0,05	12,24±3,63 t=1,43; p>0,05
Натрий плазмы, ммоль/л	1	151,23±2,15	150,44±1,76	149,8±3,26	151,4±3,42
	2	142,15±1,44; t=3,7; p<0,05	138,36±1,53; t=5,28; p<0,05	138,27±1,58; t=3,14; p<0,05	133,5±1,22; t=5,07; p<0,05
Калий плазмы, ммоль/л	1	3,76±0,09	3,65±0,08	3,66±0,08	3,68±0,05
	2	3,93±0,18; t=1; p>0,05	4,01±0,14; t=2,4; p<0,05	4,15±0,16; t=3,05; p<0,05	4,21±0,35; t=1,51; p>0,05
Альдостерон плазмы, пг/мл	1	124,3±5,08	125,43±6,51	122,56±7,27	128,87±7,56
	2	102,28±6,24; t=2,78; p<0,05	95,34±4,28; t=3,8; p<0,05	95,84±6,43; t=2,8; p<0,05	89,24±5,34; t=4,2; p<0,05
Общий белок, г/л	1	52,25±1,83	53,42±1,88	50,57±1,60	52,88±3,33
	2	58,18±1,96; t=1,93; p>0,05	56,45±1,57; t=1,3; p>0,05	57,48±1,76; t=3,04; p<0,05	61,18±1,53; t=2,5; p<0,05
Альбумин плазмы, г/л	1	26,62±1,44	26,71±1,44	25,25±1,30	26,44±1,55
	2	29,09±1,74; t=1,33; p>0,05	28,25±1,25; t=1,11; p>0,05	28,74±1,35; t=1,94; p>0,05	30,09±1,25; t=2,03; p<0,05
Фибриноген плазмы, г/л	1	3,73±0,41	5,85±0,49	7,02±0,6	6,04±0,48
	2	3,71±0,20; t=0,04; p>0,05	5,51±0,51; t=0,49; p>0,05	5,77±0,47; t=1,66; p>0,05	4,23±0,46; t=2,74; p<0,05
Мочевина плазмы, ммоль/л	1	7,11±0,81	6,94±0,87	6,92±0,87	8,63±2,08
	2	6,45±0,52; t=0,65; p>0,05	6,01±0,29; t=1; p>0,05	6,02±0,35; t=0,97; p>0,05	5,66±0,35; t=1,5; p>0,05

Примечания: p – достоверность различий в сравнении с показателями у пострадавших первой группы; t – критерий Стьюдента.

этапом исследования. Наряду с этим на данном этапе исследования у пострадавших 2 группы (выжившие) уровень гликемии был на 9,2%; дозировка вводимого инсулина – на 33,3%, уровень натрия в сыворотке крови – на 8,6%, альдостерона – на 31,5%, мочевины – на 15,5% ниже, а уровень общего белка был на 5,6% выше, чем у пострадавших 1 группы (умершие).

К 5-8 суткам во 2 группе наблюдалась тенденция к снижению дозировки вводимого инсулина на 30% в сравнении с предыдущим этапом исследования. Уровень гликемии был ниже на 11,3%, дозировка вводимого инсулина – на 36,3%, натрия в сыворотке крови – на 7,97%, альдостерона – на 27,29%, мочевины – на 14,9%, а уровень общего белка был на 14% выше, чем у пострадавших 1 группы (умершие).

В период развития септических осложнений (4-й этап исследования, 9-12 сутки) у пострадавших 2 группы выявлено, что уровень гликемии, натрия, альдостерона, общего белка, альбумина, мочевины достоверно не изменился, а дозировки вводимого инсулина снизились на 33,3%. Фибриноген снизился на 36,4% в сравнении с предыдущим этапом исследования. В сравнении с показателями у травмированных 1

группы (умершие) на данном этапе исследования у выживших уровень гликемии был ниже на 16,5%, дозировки вводимого инсулина – на 66,6%, натрия в сыворотке крови – на 13,5%, альдостерона – на 44,4%, фибриногена – на 42,78%, мочевины – на 52,47% ниже, в то же время уровень калия был на 14,4%, уровень общего белка – на 15,35%, альбумина – на 13,3% выше в сравнении с данными 1 группы.

## ВЫВОДЫ

Для летального СПОН характерны выраженные нарушения в метаболическом ответе, что подтверждается значимыми изменениями в уровнях гликемии, дозировке вводимого инсулина, показателях электролитов сыворотки крови, а также уровнях в сыворотке альдостерона, общего белка, альбумина, фибриногена и мочевины. В период травматического шока были особенно высоки уровни гипергликемии, гипернатриемии, гиперальдостеронемии, что сочеталось с гипопроотеинемией и гипоальбуминемией.

В период инициации системного воспалительного ответа при летальном СПОН остается высоким уровень натрия, альдостерона, повышается уровень фибриногена, что сочетается с низ-

кими значеннями концентрації загального білка і альбуміна в плазмі крові. При розвитку летального СПОН і в подальшому, на етапах ранньої і пізньої СПОН, персистерують високі рівні глікемії, гіпернатріємії, гіперальдостеронемії, гіперфібриногенемії наряду з гіпопротеїнемією і гіпоальбумінемією.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bartlett R.H., Decheri R.E., Mault I.R. Measurement of metabolism in multiple organ failure // *Surgery*. — 1999. — Vol. 4, №1. — P. 771-775.
- Deitch E.A. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 216, №4. — P. 117-134.
- Goris R.J., Beekorst P.A., Nuytinck K.S. Multiple organ failure: Generalized autodestructive inflammation // *Arch. Surg.* — 1995. — Vol. 120, №6. — P. 1109-1115.
- Johnston I.D.A. The endocrine response to trauma // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 150, №5. — P. 600-612.
- Goris R.J. MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? // *World J. Surg.* — 1996. — Vol. 20, №6. — P. 418-421.
- Beutler B., Grau G.E. Tumor necrosis factor in the pathogenesis of infectious diseases // *Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 21, №1. — P. 423-435.
- Dinarello C.A. Cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1996. — Vol. 216, №4. — P. 133-165.
- Damas P., Ledoux D., Nys M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 215, №5. — P. 356-362.
- Ott L., McClain C.J., Gillespie M. Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury // *J. Neurotrauma*. — 2002. — Vol. 11, №1. — P. 447-472.
- Panacek E.A., Kaul M. IL-6 as a marker of excessive TNF-alpha activity in sepsis // *Sepsis*. — 1999. — Vol. 3, №2. — P. 65-73.
- Faist E., Baue A.E., Dittmer H. Multiple organ failure in polytrauma patients // *J. Trauma*. — 2003. — Vol. 23, №2. — P. 775-786.
- Рябов Г.А. Логика развития интенсивной терапии критических состояний // *Анестезиология и реаниматология*. — 1999. — №1. — С. 10-13.
- Faist E., Wichmann M., Kim C. Immunosuppression and immunomodulation in surgical patients // *Curr. Opin. Crit. Care*. — 2003. — Vol. 3, №6. — P. 293-298.
- Кривенко С.М., Климковицкий В.Г., Донченко Л.І., Руцай А.К. Метаболічні розлади у хворих із множинними переломами кісток кінцівок у гострому та ранньому періодах травматичної хвороби // *Травма*. — 2003. — Т. 4, №5. — С. 514-518.
- Harris B.H., Gelfand J.A. The immune response to trauma // *Semin. Pediatr. Surg.* — 2001. — Vol. 4, №5. — P. 77-82.
- Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Логвиненко Н.Н., Коган Е.А. Некоторые особенности метаболизма аминокислот у больных тяжелым сепсисом и септическим шоком // *Анестезиология и реаниматология*. — 1997. — №1. — С. 45-48.
- Немченко Н.С., Ерюхин И.А., Шемякин И.С. Постагрессионный обмен веществ при тяжелой механической травме // *Вестн. хирургии им. И.И.Грекова*. — 1991. — №4. — С. 53-57.
- Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.В. и соавт. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и коррекции. — Днепропетровск, 2006. — 129 с.

**Л.В.Згржебловська, І.Р.Малиш. Динаміка маркерів метаболічної відповіді при розвитку синдрому поліорганної недостатності внаслідок тяжкої політравми. Київ, Україна.**

**Ключові слова:** тяжка травма, синдром поліорганної недостатності, метаболічна відповідь.

Стаття присвячена вивченню маркерів метаболічної відповіді при розвитку синдрому поліорганної недостатності у постраждалих з тяжкою політравмою. Як показали дослідження, для летального СПОН характерні виразні порушення в метаболічній відповіді, що підтверджується значними змінами в рівнях глікемії, дозі інсуліну, показників електролітів сироватки крові, а також у рівнях альдостерону, загального білка, альбуміну, фібриногену, сечовини. При летальному СПОН в період травматичного шоку особливо високі були рівні гіперглікемії, гіпернатріємії, гіперальдостеронемії, що поєднувалося з гіпопротеїнемією та гіпоальбумінемією. У період ініціації системної запальної відповіді при летальному СПОН залишається високим рівень натрію, альдостерону, підвищується рівень фібриногену, що поєднується з низькими концентраціями загального білка та альбуміну в плазмі крові. На етапах раннього та пізнього СПОН персистерують високі рівні глікемії, гіпернатріємії, гіперальдостеронемії, гіперфібриногенемії поряд із гіпопротеїнемією та гіпоальбумінемією.

**L.V.Zgrzheblovska, I.R.Malish. Dynamics of metabolic markers in multiply organ failure in polytrauma patients. Kyiv, Ukraine.**

**Key words:** polytrauma, multiple organ failure syndrome, metabolic response.

The article is devoted to investigation of dynamics of metabolic markers in patients with abdominal injury. It was established that mortal MOF is characterized by hypermetabolism, altered protein metabolism, altered glucose metabolism. Traumatic shock at nonsurvivors is characterized by alterations in glucose levels, high levels of sodium, plasma aldosterone, and low levels of protein and albumin. The period of initiation of SIRS at nonsurvivors is characterized by high levels of sodium and aldosterone, fibrinogen, and low levels of protein and albumin. Mortal MOF is characterized by hypermetabolism, catabolism, high levels of sodium potassium in blood, alterations in the balance of constitutive and acute-phase proteins.

Надійшла до редакції 3.08.2009 р.