

Лейкоцитарні чинники інтоксикації при гострій крововтраті і методи її лікування

О.Б. ПРИЙМА

Трускавецька міська лікарня

LEUCOCYTIC FACTORS OF INTOXICATION AT ACUTE HEMORRHAGE AND METHODS OF ITS TREATMENT

O.B. PRIYMA

Truskavets City Hospital

У статті розглянуто актуальні питання проблеми кровотеч. Зокрема, на основі власних і клінічних, експериментальних даних, а також літературних посилань зроблено висновок про наявність ендотоксикозу у хворих, які перенесли гостру крововтрату. Автор вперше показав роль лейкоцитарних протеаз і неферментних катіонних білків у розвитку ендотоксикозу. Показана патофізіологічна роль підвищених концентрацій неферментних катіонних білків у кровотоку, що полягає в розширенні зон пошкоджень внутрішніх органів у хворих із крововтратою. Показана сумісна дія катіонних білків з лейкоцитарними протеазами. Суттєвим є те, що неферментні катіонні білки з факторів захисту перетворюються у фактори патогенезу пошкоджень внутрішніх органів, що приводить до необоротності процесів в організмі, який переніс гостру крововтрату. Враховуючи сказане, зроблено корективи в детоксикаційній терапії.

The article considers actual questions of the problem of hemorrhages. In particular, basing on the own and clinical, experimental data as well as literary ones, it has been concluded about the availability of endotoxycosis at patients who suffered from acute blood loss. The author showed for the first time the role of leucocytic proteases and non-enzymatic cationic proteins in the development of endotoxycosis. Pathophysiological role of increased concentrations of non-enzymatic cationic proteins in blood flow including the expansion of zones of damages of internal organs at patients with blood loss. The combined action of cationic proteins with leucocytic proteases has been shown. It is essential that non-enzymatic cationic proteins are changed from factors of defence into factors of pathogenesis of damages of internal organs. It results in irreversibility of processes in the organism with acute blood loss.

Зміни, що відбуваються в організмі, який переніс гостру крововтрату, становлять значний інтерес як для клініцистів, так і для патологів [1, 11]. Наявні в літературі дані стосуються в основному змін мікроциркуляції і системної гемодинаміки в організмі. При цьому мало уваги приділено змінам метаболічних процесів у тканинах і клітинах крові анемізованих осіб [7]. Зокрема, викликана гострим знекровленням організму, гіперкатехоламінемія приводить до активації анаеробного гліколізу, циклу Ебдена–Мейергофа–Кребса, пов'язаного із субстратним окисленням [1, 4]. Цей шлях небезпечний для організму в умовах гострої гіпоксії, оскільки приводить до дистрофічних змін внутрішніх органів [18]. Окрім цього, в експерименті виявлено підвищений рівень цитохромоксидази, дегідрогеназ і ферментів циклу Кребса в печінці при гострій анемії, що служить проявом “метаболічної активації” [4].

Кожному клініцисту знайомий розвиток загальної слабості, нездужання, лейкоцитозу периферич-

ної крові після гострої крововтрати [1]. Ці ознаки служать проявами синдрому ендогенної інтоксикації [17]. Утвердилася думка, що при шлунково-кишковій кровотечі інтоксикація розвивається внаслідок мікробного протеолізу крові, що нагромаджується в кишечнику і шлунку [1]. Для заперечення цього слід навести відомі дані про те, що народи Крайньої Півночі вживають свіжу оленячу кров, римські патриції вживали свіжу кров убитих гладіаторів для підняття душевних сил. Таким чином, кров, введена орально, не тільки не шкідлива, але і має лікувальний ефект. Власні клінічні та експериментальні дослідження переконливо доводять наявність ендогенної інтоксикації при гострій крововтраті будь-якого походження [8, 14]. У зв'язку з цим, закономірно виникає питання, які чинники, причини і механізми ендотоксикозу при гострій крововтраті.

Роботами школи акад. П.Д. Горизонтова доведена активація мієлоїдної тканини при стресі неінфекційної природи, у тому числі й при гострій крововтраті [2, 9].

Власні дослідження та їх інтерпретація

Наші власні експериментальні дані показують, що лейкоцити периферичної крові кролика на гостру крововтрату реагують фазно, залежно від об'єму втраченої крові. Так, помірна крововтрата супроводжується збільшенням вмісту неферментних катіонних білків (НКБ) у лізосомах лейкоцитів внаслідок викиду з кісткового мозку в кров пулу нейтрофілів, багатих НКБ. Значна за об'ємом рецидивна крововтрата супроводжується різким зменшенням вмісту НКБ у лейкоцитах. Зменшення НКБ в лейкоцитах при тяжкій крововтраті пов'язано з вираженою реакцією лейкоцитолізу [14]. Це доводить вихід НКБ з лейкоцита в плазму крові. Під час геморагічного шоку, в експерименті, відмічено нейтропенію із значним вмістом лізосомальних гранул, а відповідно, і НКБ в лейкоцитах [19]. Такий характер зміни вмісту НКБ можна пояснити як прояв загального адаптаційного синдрому [10]. При помірному ступені крововтрати збільшення вмісту НКБ у лейкоцитах спрямовано на підвищення захисних сил організму, що виявляється зростанням показників фагоцитарної активності лейкоцитів крові (ФАЛ), а при тяжкій рецидивній крововтраті відбувається виснаження захисних сил, що виявляється зменшенням НКБ в лейкоцитах і їх ФАЛ [14]. Зміни нейтрофілів під час геморагічного шоку викликані розвитком резистентності лейкоцитів до адреналіну [19].

У наших клінічних дослідженнях у хворих із внутрішніми кровотечами показник вмісту НКБ в лейкоцитах у перші дні постгеморагічного періоду був понижений. Відсутність підвищення вмісту НКБ в лейкоцитах у хворих із легким ступенем крововтрати можна пояснити наявністю основного хронічного захворювання, що викликало кровотечу, яке супроводжується імунодефіцитом, що показано нами у хворих із виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки [16]. Таким чином, катехоламіни у підвищених концентраціях, впливаючи на лейкоцити, здатні змінювати в них вміст НКБ. Виявлене зменшення НКБ у лейкоцитах шляхом секреції і через реакцію лейкоцитолізу приводить до збільшення вмісту НКБ в плазмі крові.

Разом з цим, власними дослідженнями показано, що гостра крововтрата у хворих супроводжується збільшенням загальної протеолітичної активності крові. Причому її підвищення прямо пропорційне ступеню тяжкості крововтрати [15]. А як відомо, "протеоліз, в основному, пов'язаний з дією трипсину та ерипсину лейкоцитів" [3].

Зі всього сказаного можна зробити висновок, що гостра крововтрата супроводжується розвитком ендогенної інтоксикації. Важливими чинниками останньої є лейкоцитарні протеази і НКБ, які є

продуктами секреції поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) [13]. Причиною цього служить гіперкатехоламінемія. Хоча давно відомий і інший механізм стимуляції секреції ПМЯЛ. Вже до кінця першої години після профузної крововтрати в організмі виникають дрібновогнищеві некрози клітинних структур у внутрішніх органах [7]. Білки, що виділяються з них, гістони, служать важливим чинником, що викликає підвищену секрецію ПМЯЛ [13].

Виникає питання, яка фізіологічна суть і які завдання протеаз та НКБ периферичної крові при гострій крововтраті. Як відомо, самі протеази не здатні руйнувати живі структури, а лише беруть участь у реакціях "обмеженого протеолізу", що регулює калікреїн-кінінову систему і їй подібні [5]. НКБ, володіючи надлишковим позитивним зарядом через наявність надмірної кількості в своєму складі NH_2 -груп, здатні ушкоджувати клітинні і судинні мембрани. Містяться у крові і тканинах організму в значних кількостях, НКБ здатні пригнічувати процеси обміну у клітинах [12, 20, 21]. Доцільність викиду в кров'яне русло НКБ при профузній крововтраті стає зрозумілою, коли згадати, що механізм дії НКБ – неферментний. Вони взаємодіють з негативно зарядженими структурами поверхні клітин [12, 21]. Такими можуть бути рецептори, розміщені на поверхні клітини, на цитоплазматичній мембрані. Блокування поверхневих клітинних рецепторів приводить до пригнічення метаболізму цих клітин, що служить основою для розвитку в них стану, близького до анабіозу. При тривалому в часі блокуванні рецепторів може настати загибель цих клітин. Саме НКБ у підвищених концентраціях, циркулюючи у кровотоку, здатні девіталізувати дистрофічно змінені гострою гіпоксією соматичні клітини, які надалі розщеплюються протеазами. Це зумовлено тим, що "пошкодження і загибель окремих клітин або ділянок тканини можуть бути відновлені тільки після того, як мертво буде відділене і видалене" [6]. Здатність НКБ ушкоджувати судинні мембрани, мабуть, виправдовує участь їх в зміні проникності судинних стінок, що супроводжується виходом лейкоцитів із судинного русла і формуванням лейкоцитарних інфільтратів навколо зон ішемічного пошкодження з розвитком там перифокальних запальних процесів у внутрішніх органах хворих із гострою крововтратою [11]. Це приводить до прогресування запально-некротичних змін у тканинах і органах знекровленого організму. Як відомо, функція лейкоцитів полягає у фагоцитозі і виділенні "медіаторів запалення" [5, 20]. Серед останніх НКБ і протеази. Початкова саногенна функція лейкоцитів спрямована на резорбцію і видалення ішемічно пошкоджених нежиттєздатних тканин. При гіперпродукції НКБ і протеаз можливе

пошкодження здорових соматичних клітин організму, що переніс гостру гіпоксію, викликану крововтратою.

У лікуванні ендотоксикозу нами запропоновані деякі корективи до загальноновизнаних методів детоксикації. Так, для нейтралізації НКБ використаний 30 % розчин натрію тіосульфату з внутрішньовенним його введенням впродовж перших 7-10 днів лікування. З метою нейтралізації протеаз показані інгібітори протеолізу, вживані під контролем загальної протеолітичної активності крові. Для попередження звільнення значних кількостей НКБ і протеаз із лейкоцитів і для захисту від пошкодження мембран соматичних клітин показана мембраностабілізуюча терапія з використанням стероїдних гормонів. Серед останніх ми використовуємо дексаметазон або преднізолон парентерально впродовж перших 3-5 днів лікування гострої крововтрати [14]. Окрім цього, ми широко використовуємо керовану гемоділюцію, з використанням значних кількостей фізіологічного розчину натрію хлориду, ефективність якої нами експериментально доведена.

Гіпотетично лікувальну дію при інтоксикації у гостро анемізованих хворих може виявляти внутрі-

шньовенне введення розчину формальдегіду в низьких концентраціях (0,1-0,3 %). Це знаходить своє обґрунтування, виходячи з хімічної структури формальдегіду, який, з одної сторони, виявляє мембраностабілізуючу дію (пригнічуючи процеси катаболізму, що доведено за дією формаліну – 40 % розчину формальдегіду), а з іншої сторони, наявні вільні

валентності $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ -груп здатні зв'язувати надлишок NH_2 -груп, якими багаті НКБ, та інактивувати останні.

Висновки. 1. Гостра крововтрата супроводжується розвитком ендотоксикозу.

2. Важливими чинниками останнього служать лейкоцитарні протеази і неферментні катіонні білки.

3. Останні здатні розширювати зони пошкоджень внутрішніх органів, тим самим виступаючи чинниками, що сприяють необоротності процесів в організмі анемізованих.

4. Запропоновані і використовувані нами удосконалення детоксикаційної терапії роблять можливим запобігти цим змінам або зменшити їх вираження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбашко А.И. Диагностика и лечение кровопотери. – Л.: Медицина, 1982. – 224 с.
2. Горизонтов П.Д. Система крови как основа резистентности адаптации организма // Пат. физиол. и exper. тер. – 1981. – № 2 – С. 56-59.
3. Давыдовский И.В. Общая патология человека. – М.: Медицина, 1969. – С. 384.
4. Зоркина Т.А. Взаимосвязь между интенсивностью субстратного окисления и кислородным режимом печени при острой кровопотере // Пат. физиол. и exper. терапия. – 1980. – № 3. – С. 40-43.
5. Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р., Гонтмахер В.М. Гистофизиология тканевых лейкоцитов. Текст лекции. – Ташкент, 1986. – 19 с.
6. Ивашкевич Г.А., Голык Й.Г., Криштальская Л.Р., Крук Н.Н., Муха В.Г. Комплексное лечение больных с гнойными процессами. – К.: Здоров'я. – 1979. – 123 с.
7. Ивашкевич Г.А. Диссеминированный ишемический некроз при профузных гастродуоденальных кровотечениях // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1983. – Т. 131. – № 8. – С. 11-15.
8. Ивашкевич Г.А., Прийма О.Б., Івасівка С.В., Баев Е.Я. Вивчення явища ендотоксикозу у хворих з профузними кровотечами за допомогою використання методу біотестування на ізольованому препараті ворітної вени білого щура // Фізіологічний журнал. – 1999. – № 3. – С. 74-78.
9. Лунина Н.В., Козюк П.М. Влияние острой кровопотери на лизосомальный аппарат нейтрофильных лейкоцитов // Пат. физиол. и exper. тер. – 1978. – № 2. – С. 14-16.
10. Мазинг Ю.А. Функциональная морфология катионных белков лизосом нейтрофильных гранулоцитов. – Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – СПб, 1993. – 46 с.
11. Петров И.Р., Васадзе Г.Ш. Необратимые изменения при шоке и кровопотере. – Л.: Медицина, 1972. – 147 с.
12. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. – Л.: Медицина. – 1978. – 127 с.
13. Пигаревский В.Е. О секреторной активности полиморфноядерных лейкоцитов // Архив патологии. – 1982. – Т. 44. – № 5. – С. 5-12.
14. Прийма О.Б. Лейкоцитарні фактори зниження опірності організму при крововтратах (клініко-експериментальні дослідження). – Рукопис дисертації на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук. – Дрогобич, 1994. – 124 с.
15. Прийма О.Б., Билас В.Р. Клиническое значение определения общей протеолитической активности крови при кровотечениях // Клиническая лабораторная диагностика. – 1995. – № 1. – С. 17-18.
16. Прийма О.Б., Кульчинська Г.Л. Неспецифічна резистентність організму хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки // Лікарська справа. – 1997. – № 1. – С. 80-81.
17. Уманский М.А., Пинчук Л.Б., Пинчук В.Г. Синдром эндогенной интоксикации. – К.: Наукова думка, 1979. – 199 с.
18. Терещенко И.П., Кашулина А.П. Роль системы нейтрофильных гранулоцитов в формировании особенностей развития патологических процессов // Пат. физиол. и exper. терапия. – 1993. – № 4. – С. 56-60.
19. Ющенко Ю.Г., Зеляк В.И., Глушен С.В. Влияние массивной кровопотери на адреналинчувствительный пул нейтрофилов крови // Пат. физиол. и exper. тер. – 1991. – № 3. – С. 29-31.
20. Bainton V.F., Ulllyot J.L., Farguher H.G. The development of polymorphonuclear leucocytes in human body marrow – origin and content of azurophyl and specific granules // J. Exp. Med. – 1971. – Vol. 134. – № 4. – P. 907-934.
21. Zeya H.I., Spitznagel J.K. Characterization of cationic protein bearing granules of polymorphonuclear leucocytes // Lab. Invest. – 1971. – Vol. 24, № 3. – P. 223-226.