

ПАТОГЕНЕЗ И ПРОГНОЗ КРИТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОЛИТРАВМЫ С ПОЗИЦИИ ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

PATHOGENESIS AND PREDICTION OF CRITICAL COMPLICATIONS OF POLYTRAUMA FROM THE POSITION OF COMMON PATHOLOGICAL PROCESSES

Гусев Е.Ю. Зотова Н.В.
Gusev E.Yu. Zotova N.V.

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии
УрО РАН»,
«Уральский федеральный университет имени первого
Президента РФ Б.Н. Ельцина»,
г. Екатеринбург, Россия

Institute of Immunology and Physiology
of Ural Department of RAS,
Ural Federal University named after the first president
of RF B.N. Eltsin,
Ekaterinburg, Russia

Политравму можно определить как опасную для жизни мультитравму, требующую использование интенсивной терапии. При этом большая часть пациентов погибают в первые 4 часа после политравмы. В более поздний период основной причиной смерти является развитие системного воспаления (СВ), которое надо отличать от в целом протективных системных проявлений посттравматического классического воспаления – адаптивно-го варианта системного воспалительного ответа (СВО).

Целью обзора стало описание патогенеза СВ как общепатологического процесса и его роли в развитии критических осложнений при политравме.

Методы. Аналитический (деконструкционный) обзор литературы с использованием результатов и собственных исследований.

Результаты. Ядром патогенеза СВ как общепатологического процесса выступают микроциркуляторные расстройства. Клиническим отражением СВ являются рефрактерный шок, быстро нарастающие признаки полиорганной дисфункции, синдром дессиминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), вторичный острый респираторный дистресс-синдром, но не малоспецифичные к развитию критических осложнений критерии синдрома СВО. Для верификации и мониторинга СВ целесообразно фиксировать определенные качественные уровни СВО по нескольким молекулярным критериям СВО, например, цитокинам плазмы крови. Кроме того, необходимо систематизировать определенный репертуар и других признаков СВ, включая: ДВС, внутрисосудистую активацию фагоцитов и системы комплемента, выраженность системного тканевого повреждения и органной дисфункции, дистресс-реакции нейроэндокринной системы, признаки нарушения тканевой перфузии.

Выводы. Патогенез политравмы объединяет различные типы воспаления: классическое, определяющее адаптацию организма к повреждению; системное, сущностью которого являются критические для жизни микроциркуляторные расстройства; и хроническое воспаление низкой интенсивности (паравоспаление), лежащее в основе многих хронических заболеваний пожилого возраста и рассматриваемое как фактор риска критических осложнений политравмы.

Ключевые слова: политравма; системное воспаление; общепатологические процессы; цитокины; микроциркуляторные расстройства.

Polytrauma can be determined as a life-threatening multi-trauma, which requires for intensive care. Most patients die within the first 4 hours after polytrauma. In the later period, the main cause of death is systemic inflammation (SI), which should be distinguished from protective manifestations of posttraumatic classic inflammation – the adaptive variant of systemic inflammatory response (SIR).

Objective – to describe the pathogenesis of SI as the general pathologic process and its role in development of critical complications in polytrauma.

Methods. The analytic (deconstruction) review of literature with use of results and own studies.

Results. The core of SI pathogenesis as the general pathologic process is microcirculatory disorders. Clinical manifestation of SI is refractory shock, ongoing signs of multiple organ dysfunction, disseminated intravascular clotting (DIC), secondary acute respiratory distress syndrome, but not the criteria of SIR which are low specific to development of critical complications. For verification and monitoring of SI, it is appropriately to fix some qualitative levels of SIR with several molecular criteria of SIR, for example, blood plasma cytokines. Moreover, it is necessary to systematize some range and other signs of SI, including DIC, intravascular activation of phagocytes and complement system, intensity of systemic tissue injury and organ dysfunction, distress response of neuroendocrine system, signs of tissue perfusion disorders.

Conclusion. Pathogenesis of polytrauma combines various types of inflammation: classic one, which determines adaptation of the body to an injury; systemic inflammation, which is characterized by life-threatening microcirculatory disorders and chronic inflammation of low intensity (parainflammation) which is the basis of many chronic disease of older age and is considered as the risk factor of critical complications of polytrauma.

Key words: polytrauma; systemic inflammation; general pathologic symptoms; cytokines; microcirculatory disorders.

Травмы являются основной причиной смерти взрослых людей в возрасте до 45 лет (10 % от общей смертности в мире), влекут за собой значительную инвалидность (16 % во всем мире) и высокие финансовые затраты [29, 34]. На исходные травмы влияют многочисленные факторы, включая воз-



Для цитирования: Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. ПАТОГЕНЕЗ И ПРОГНОЗ КРИТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОЛИТРАВМЫ С ПОЗИЦИИ ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2021. № 1, С. 97-105.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/295>

DOI: 10.24411/1819-1495-2021-10013

раст, пол, степень и локализацию повреждения, объем и скорость кровопотери, а также особенности патофизиологических реакций организма на повреждение [29, 39].

Политравма характеризуется повреждением нескольких областей тела. Между тем, в настоящее время нет единой точки зрения относительно трактовки этого понятия. Так, ряд авторов предлагают дифференцировать политравму от более общего понятия – «множественная травма» (мульти-травма) [32]. В этом случае под политравмой понимают повреждение не менее двух областей тела с AIS ≥ 3 (Abbreviated Index Severity – сокращенная шкала повреждений) и наличием одного или нескольких дополнительных критериев тяжести состояния, таких как гипотония (систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст.), потеря сознания (шкала Глазго ≤ 8), ацидоз (BE $\leq -6,0$ ммоль/л), наличие коагулопатии, наличие критериев синдрома системной воспалительной реакции (СВР), возраст ≥ 70 лет [32]. Данный подход близок к современной трактовке сепсиса (редакция Сепсис-3, 2016 г.) как критического состояния, связанного с полиорганной дисфункцией [42]. В настоящем обзоре политравма будет рассмотрена в более конкретном смысле – как опасное для жизни критическое состояние. Патогенез политравмы будет охарактеризован с позиции общепатологических процессов, связанных с воспалением, модели которых отражают наиболее универсальные законы патологии, а также общие методологические принципы патогенетической терапии, диагностики и прогноза критических осложнений, которые являются злободневной проблемой течения травматического процесса.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Динамику посттравматического процесса можно условно разделить на несколько периодов [37, 39, 49], включая: первые сутки (отдельно – до 1 часа и 3-4 часа после травмы), 5 часов – 4-е сутки, 5-8-е сутки, 9-14-е сутки, > 14 суток. Число немедленной смерти (первые 60 мин)

может составлять в отдельных наблюдениях до 45 %, а ранней смерти (1-4-й час) – до 34 % [36]. При этом основной причиной смерти в ранний период является массивная кровопотеря и черепно-мозговая травма [23]. В свою очередь, основной причиной смерти в результате кровопотери является развитие гиповолемического шока, особенно на фоне снижения концентрации гемоглобина в крови < 8 г/дл [39]. В целом насыщение артериального гемоглобина кислородом, рСО₂ в конце выдоха (ЕТСО₂), диастолическое АД, уровень лактата, протромбиновое время, шкала Глазго, дефицит оснований, объем инфузированных кристаллоидов и наличие черепно-мозговой травмы можно рассматривать в качестве самостоятельных предикторов ранней смертности [9, 23, 39, 40, 44].

Эффективность и своевременность восстановления кислородного транспорта определяет вероятность развития критических состояний и на более поздних этапах ведения пациентов. Основными причинами летальных исходов в этих случаях являются развитие рефрактерного шока, полиорганной недостаточности (ПОН), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), сепсиса, тромбоза легочной артерии, других тромбеморрагических осложнений [23, 36, 37]. Кроме того, у 25-50 % пациентов с политравмой, находящихся в отделениях реанимации, развивается синдром острого повреждения почек [20, 43]. Возможной причиной этого осложнения являются не только микроциркуляторные расстройства (МЦР), но и поступление в кровоток гемм-содержащих белков при гемолизе и рабдомиолизе [20]. При этом массивное разрушение мышечной ткани при травме может быть вторичным процессом, связанным с развитием системного воспаления (СВ) [49]. Другим грозным, но более редким осложнением тяжелой травмы является синдром абдоминального компартмента (ACS – abdominal compartment syndrome), который возникает на фоне стойкого повышения внутрибрюшного давления [20].

При травме нарушение барьерной функции кишечника может носить вторичный характер, что приводит к поступлению в системный кровоток микробных патогенассоциированных молекулярных паттернов (PAMP – pathogen-associated molecular patterns), которые выражено активируют клетки иммунной системы, а также эндотелиоциты и тромбоциты, действуя через паттерн-распознающие рецепторы (PRR – pattern recognition receptors) [6]. Таким образом, поступление из кишечника продуктов микробного распада при травме не обязательно связано с септическими осложнениями, но в любом случае может усугубить состояние пациентов [6].

Основной причиной всех этих осложнений является дисфункциональный ответ организма в виде СВ, включающего: дистресс-реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитие иммунной дисфункции, нарушение микроциркуляции крови, коагулопатию, вторичные органные повреждения и дисфункции [16]. Ключевыми факторами, провоцирующими этот аномальный ответ, являются гипоксия и поступление в кровоток продуктов тканевого и микробного распада [16]. В частности, системная гипоксия может инициировать гибель клеток или приводить к их патологической активации, действуя через транскрипционные факторы клеточного стресса (прежде всего, через HIF – факторы, индуцируемые гипоксией). В свою очередь, продукты тканевого распада включают в себя тканевый фактор и другие активаторы системы гемостаза, а также разнообразные молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью (DAMP – damage associated molecular patterns), действующие, как и PAMP, на клетки через PRR в качестве индукторов клеточного стресса, в том числе и при травме [38]. Таким образом, инициировать СВ могут те же патогенетические факторы, которые связаны с ранней смертью при травме, но в этом случае они действуют более пролонгировано. Так, уже через несколько часов от начала повреждения в циркулирующих лейкоци-

тах и других клетках значительная часть генома вовлекается в эпигенетические изменения, связанные с реализацией программ тканевого провоспалительного стресса, что обозначается как «геномный шторм» [4, 47]. При неосложненном течении травматического процесса к 7-м суткам эти реакции стихают. Однако в иных случаях они могут продолжаться, инициируя уже «цитокиновый шторм» и вторичное тканевое повреждение, другие опасные для жизни изменения [1, 47].

Перечисленные выше закономерности носят типовой характер и отмечаются не только при политравме, но и при критических состояниях иной природы. В частности, у 20 % пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным SARS-CoV-2, развивается ОРДС [45]. При этом авторы публикации отмечают, что подобный клинический профиль наблюдается и в случаях тяжелых травм. Основываясь на опыте травматологии, они полагают, что при лечении COVID-19 инфекции будут полезны и типовые протоколы ведения критических пациентов, включая определенные режимы искусственной вентиляции легких, профилактику тромбозов и вторичных бактериальных инфекций [45].

ПОЛИТРАВМА И ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Очевидно, что многие процессы, определяющие критичность состояния пациентов при острой травме, носят типовой общепатологический характер. Клинически они проявляются в виде нестабильного комплекса реанимационных синдромов и требуют использования общих принципов интенсивной терапии. Также общей закономерностью является наличие факторов риска развития критических осложнений, связанных с пожилым возрастом и наличием хронических заболеваний. В этой связи можно выделить три «больших» общепатологических процесса, взаимосвязанно определяющих патогенез политравмы: 1) системное паравоспаление (хроническое воспаление низкой интенсивности) [8, 16]; 2) клас-

сическое воспаление с позиции канонов общей патологии; 3) СВ как самостоятельный вид типового патологического процесса. Все эти процессы связаны с развитием тканевого провоспалительного стресса, но со своими характерными особенностями.

Паравоспаление как вариант тканевого провоспалительного стресса не является патологией априори и играет важную адаптационную роль при некоторых физиологических процессах [16, 48]. Эти процессы характеризуются развитием оксидантного стресса и появлением у клеток провоспалительного секреторного и рецепторного фенотипа. В норме они ограничены в пространстве и во времени и после выполнения экстремальных функций способствуют возвращению организма в состояние покоя — относительно стабильного гомеостаза. Однако при накоплении возрастных изменений и хронических заболеваний процессы паравоспаления способствуют устойчивому изменению гомеостаза на системном уровне — аллостазу [33].

Существенными механизмами системной альтерации при развитии патологических паравоспалительных процессов (хронического системного воспаления низкой интенсивности) выступают накопление в крови факторов липотоксичности (окисленных липопротеинов низкой плотности и насыщенных жирных кислот), гликированных белков, других факторов абerrантного метаболизма, а также продуктов незавершенного апоптоза, инициирующих клеточный стресс, через действие на большую группу (~ 30) рецепторов-мусорщиков [18]. Эти рецепторы функционируют на стыке иммунитета и метаболизма, а также нормы и патологии [18]. Декомпенсация паравоспаления клинически проявляется в развитии метаболического синдрома, саркопении, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, гипертонии, нейродегенерации, атрофических и склеротических изменениях внутренних органов, иммунокомпрометации, снижении функциональных резервов органных систем [8, 16, 18]. Все эти изменения являются очевидными факторами риска кри-

тических осложнений политравмы [3, 21]. Общим их проявлением является патологическая системная активация эндотелия сосудов (эндотелиоз), включая деструкцию эндотелиального гликокаликса, что в условиях политравмы приводит к снижению порога развития критических для жизни МЦР [2, 41]. В свою очередь, это определяет необходимость учитывать возраст и сопутствующие заболевания пациента при подборе режима инфузионной терапии, потенциально способной нарушить целостность гликокаликса (в частности, нужно избегать перегрузки инфузионной жидкостью) [2].

Таким образом, уже в настоящее время возникает необходимость в систематизации и стандартизации этих типовых факторов риска развития критических осложнений. Такой инструмент должен быть применим для ведения как пациентов с сепсисом (включая критические острые вирусные инфекции), так и с острой травмой. Существующие шкалы оценки общего состояния пациента (включая шкалы APACHE II и III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)), по-видимому, в полной мере не решают эту задачу.

Классическое (каноническое) воспаление при политравме является неотъемлемой частью травматического процесса. Так, в условиях стерильного воспаления ключевую роль в очистке и заживлении ран играют макрофаги, образующиеся в очаге повреждения из мигрирующих туда моноцитов [35]. Кроме того, в этих процессах существенную роль могут играть и другие типы лейкоцитов, реакция микрососудов и система гемостаза [30]. Поэтому тактика хирургической обработки ран при вторичном натяжении заключается в удалении нежизнеспособной ткани, но сохранении барьерной функции воспаления.

Системные процессы, включая типичные для классического воспаления проявления СВР, как правило, протективны и способствуют адаптации организма к повреждению [16]. Критерии синдрома СВР во многом отражают эти протективные механизмы и имеют невы-

сокую специфичность к развитию критических состояний не только при сепсисе [42], но и тем более при травме [17]. Дисфункция механизмов канонического воспаления может привести к иммунодефицитному состоянию, связанному с уменьшением в крови зрелых иммунцитов [13, 46] и к развитию СВ, усугубляющего процессы иммунной дисфункции [17].

Системное воспаление априори является дисфункциональным процессом и основной причиной летальных исходов в палатах интенсивной терапии, в том числе и при травме [17, 49]. Очевидно, что СВ целесообразно отличать от более широкого понятия — СВР, которая может быть проявлением как классического воспаления и паравоспаления, так и СВ. В этой связи мы предложили следующее определение [14]: «Системное воспаление — это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся общей воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, факторов плазмы и клеток крови, соединительной ткани, микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах». Для того, чтобы возникло СВ, интенсивность системной альтерации должна быть сопоставима с локальным повреждением при классическом воспалении. В свою очередь, феномен воспалительной микроциркуляции является атрибутом очага классического воспаления, а на системном уровне — СВ [17]. Проблема заключается в том, что однозначно идентифицировать СВ с помощью измерения показателей СВР возможно только в ограниченном числе случаев, например, при тысячекратных повышениях в крови некоторых цитокинов («цитокиновый шторм» — это признак гиперэргической фазы СВ). Обозначенная проблема связана не только с недостатками средств диагностики, но и со сложной динамикой фаз СВ и наличием переходных состояний («серой зоны»), что определяет необходимость дифференциации признаков СВР. Так, мы считаем целесообразным выделить пять полуколичественных уровней систем-

ной воспалительной реактивности (УР — уровень реактивности), а именно: УР-0 — уровень нормы, УР-1 (превышение предельного уровня нормы отдельных показателей СВР до 2-3 раз) — практически исключает наличие острого СВ; УР-5 (тысячекратные повышения уровня ключевых провоспалительных цитокинов) — априори верифицирует СВ, а УР-2-4 являются вероятностной зоной, требующей уточнения со стороны дополнительных критериев, отражающих наличие других составляющих процессоконплекса СВ, о которых речь пойдет далее. Для расчета УР в настоящее время могут использоваться более 30 молекулярных показателей СВР плазмы крови [50], при этом целесообразно использовать не менее 3-5 показателей. Мы обычно, в том числе и при травме, определяли в плазме крови 5 показателей, а именно, 4 цитокина (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α) и С-реактивный белок [15, 50].

ПРИЗНАКИ СВ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Развитие любых воспалительных процессов соответствует принципу «Вызов-Ответ». При этом, когда «Вызов» (повреждение) превышает возможности организма, «Ответ» становится неадекватным «Вызову» (дисфункциональным, дезадаптивным). Это в полной мере проявляется при надпороговой для развития СВ системной альтерации.

Феномен системной альтерации. Как уже отмечалось, основной причиной тканевого повреждения при СВ являются МЦР. В свою очередь, системная провоспалительная трансформация микрососудов связана с критическими для развития СВ изменениями гомеостаза, в совокупности определяющими феномен системной альтерации. При политравме эти изменения можно фиксировать, в частности, по возрастанию в плазме крови лактата и продуктов тканевого повреждения, снижению уровня оснований, изменению газового баланса крови и признаков паракоагуляции, другими спутниками тканевого повреждения и органных дисфункций [2, 5, 16, 29].

Непосредственными маркерами системной альтерации могут являться накопление в плазме крови различных тканеспецифичных ферментов, других внутриклеточных макромолекул и продуктов распада межклеточного матрикса, различных DAMP, включая фрагменты ядерной и митохондриальной ДНК [16]. В целом эти закономерности характерны и для политравмы [5, 24]. Что касается накопления в крови ДНК, то при травме, в отличие от сепсиса, этот феномен, вероятно, в меньшей степени связан с нетозом — образованием внеклеточных ДНК-ловушек (определенного вида программного некроза нейтрофилов и других фагоцитов), но в большей степени является результатом иных механизмов клеточного некроза [24]. Кроме того, при политравме маркером «Ответа» и одновременно тканевой альтерации («Вызовом») может являться повышение в плазме крови белков теплового шока (HSP), особенно HSP70 [19]. При этом определение в крови индуцибельных HSP может выступать в качестве независимого критерия тяжести травмы.

В интегральных критериях оценки СВ мы в качестве маркеров тканевого повреждения обычно используем 2 параметра: 1) уровень в крови миокардспецифичного тропонина I: $N < 0,01$ нг/мл, критерий СВ $> 0,2$ нг/мл (при отсутствии признаков инфаркта миокарда); 2) уровень миоглобина: $N \leq 25$ нг/мл, критерий ≥ 60 нг/мл при отсутствии первичного повреждения мышечной ткани и ≥ 800 нг/мл вне зависимости от степени исходной травмы мышц [15]. При этом важна оценка динамики этих показателей в процессе развития критических состояний. Исследование по теме одобрено этическим комитетом ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (протокол № 1-СИ-08-2012).

Так, на рисунке 1 представлены данные изменения уровня тропонина I и миоглобина в плазме крови у пациента (возраст 32 года) после локального повреждения подвздошной артерии, массивной кровопотери и развития тяжелого геморрагического шока. У этого пациента на протяжении всего

времени наблюдения фиксировались критерии СВ, а также нарастающие признаки ПОН и наличие ДВС-синдрома вплоть до летального исхода. При патологоанатомическом исследовании были выявлены признаки атрофии и отека внутренних органов, микрокровоизлияния, включая и миокард, но отсутствовали признаки инфаркта миокарда. Представленная на рисунке 1 динамика показателей системной альтерации в полной мере отражает наличие порочного патогенетического круга «Вызов-Ответ-Вызов».

Феномен СВР. В более конкретном смысле под СВР можно понимать накопление в крови факторов тканевого провоспалительного стресса [17]. В настоящее время не вызывает сомнений наличие выраженной СВР при тяжелой травме, включая повышение в крови цитокинов и их растворимых рецепторов, острофазных белков, эйкозаноидов, других молекулярных продуктов секреторного фенотипа провоспалительного клеточного стресса [1, 5, 7, 17, 25, 27, 35]. В частности, в большинстве исследований отмечается высокий уровень интерлейкинов IL-6 и IL-10 в качестве предикторов критических осложнений политравмы.

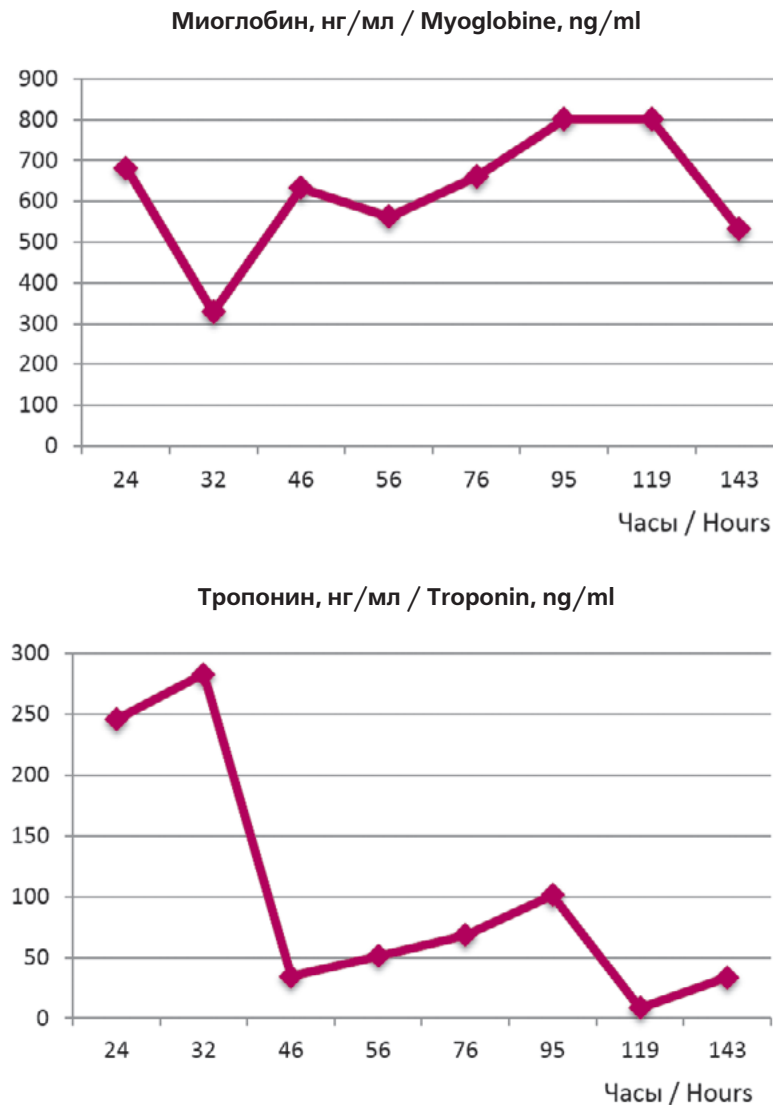
Общей закономерностью изменений уровней показателей СВР в крови является их хаотичность и низкая степень корреляции друг с другом, что предопределяет необходимость расчета интегральных показателей СВР с использованием не менее 3-5 частных критериев, например, в виде обозначенной выше шкалы УР [15, 50]. При этом прогностическое значение для летальности шкалы УР при травме сопоставимо с сепсисом [49]. В частности, при тяжелой травме прогностическая ценность шкалы УР, по нашим данным (ROC-анализ), независима и сопоставима со шкалой ISS (Injury Severity Score – шкала тяжести повреждения), которая эффективна для прогноза летальности на 1-4-е сутки, но выше или сопоставима со шкалами SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, эффективна для прогноза летальности на 6-10-е сутки), TRISS (Trauma and Injury Severity Score), Глазго и APACHE II, а так-

Рисунок 1

Динамика показателей системной альтерации у пациента при массивной кровопотере

Figure 1

Time course of systemic alteration values in the patient with massive blood loss



же малоспецифичными для прогноза критических осложнений критериями синдрома СВР [17]. Как уже отмечалось, в большинстве случаев определение УР недостаточно для верификации и характеристики СВ как общепатологического процесса, необходимо сопоставление УР с оценкой других феноменов СВ, включая тканевую деструкцию, дистресс-реакцию нейроэндокринной системы, признаки паракоагуляции, органную дисфункцию, а также с клинической картиной критического состояния.

Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные и типовые особенности динамики СВ, включая фазность этого процесса. Так, на

рисунке 2 представлены данные изменений УР и признаков тканевой деструкции (тропонин I > 0,2 нг/мл) в динамике политравмы у двух пациентов. При этом у пациента Г. регистрируется повторное развитие гиперэргической фазы (УР-4) на 7-е сутки посттравматического процесса и наличие межфазового промежутка с временным улучшением состояний – купирование ПОН на 3-5-е сутки. На пике вторичной гиперэргической фазы (УР-4) у пациента появились признаки ПОН и рефрактерного шока с летальным исходом. Обращает на себя внимание стабильность признаков системной альтерации в период «светлого окна» (отсутствие ПОН

на 3-5-е сут.). У пациента Д. регистрировалась подобная динамика СВР, общего состояния и исхода, но вторичная гиперэргическая фаза СВ возникла внезапно, на фоне относительно благоприятной динамики процесса в межфазовый период. В обоих случаях септический генез летального осложнения политравмы не подтвержден — он связан с двухфазной динамикой СВ. В целом, по нашим данным, вторичная гиперэргическая фаза протекает крайне неблагоприятно и в большинстве случаев заканчивается летальными исходами как при сепсисе, так и при острой травме [49]. В то же время летальность первичной гиперэргической фазы СВ (1-4-е сутки) во многом зависит от своевременности и качества интенсивной терапии, и она минимальна при плановых операциях, например, на открытом сердце [49].

Новые возможности для оценки качественной характеристики СВР при тяжелой травме дает метод определения в крови циркулирующих везикул [28]. Они включают экзосомы внутриклеточного происхождения (< 0,1 мкм) и экзосомы или микровезикулы, отделяемые от плазматической мембраны (~0,1-1 мкм). Везикулы содержат мембранные белки, регуляторные и информационные РНК, цитокины и другие факторы, связанные с воспалением. Пациенты с травмой имеют высокое количество везикул, образовавшихся из тромбоцитов (CD41⁺), лейкоцитов (CD45⁺) и эндотелиоцитов (CD144⁺) [28]. Это увеличение было очевидным в течение 28-дневного периода наблюдения и коррелировало с тяжестью заболевания.

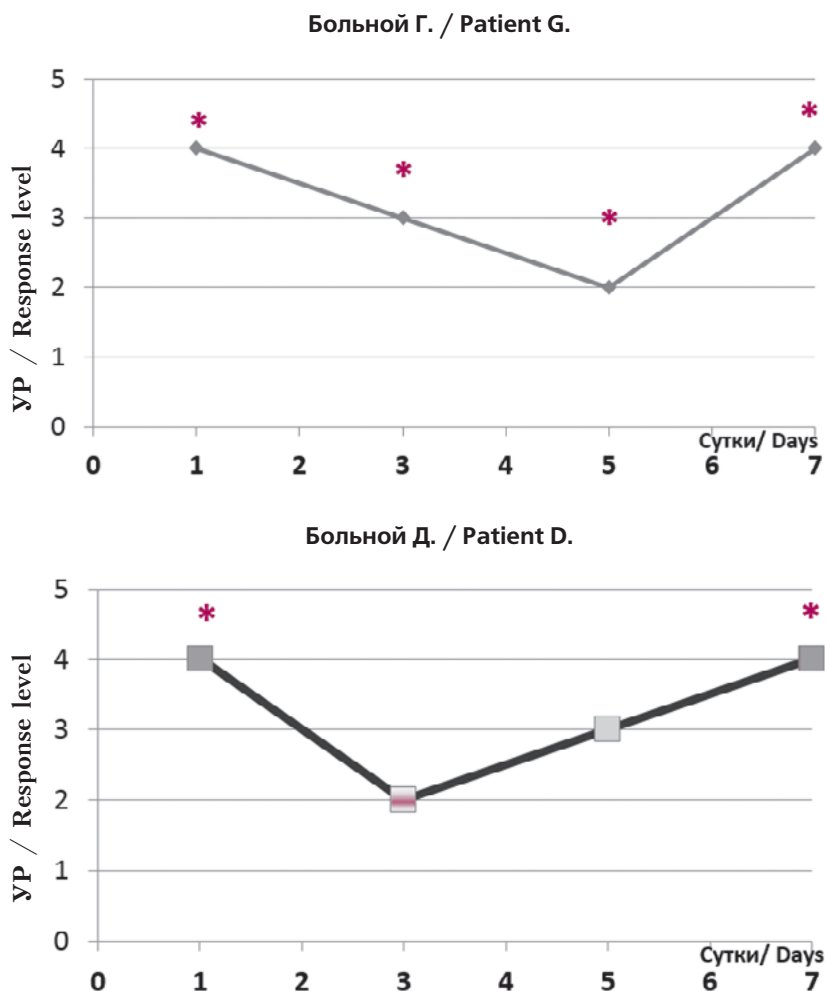
Особой проблемой является дифференциация септических осложнений травмы от асептических по критериям СВР. В настоящее время нет оснований утверждать о наличии абсолютно специфических к инфекции критериев СВР [16, 50]. Можно говорить только об относительной специфичности (при одновременной оценке динамики этих показателей и результатов антибактериальной терапии, других признаков инфекции). Для решения этой задачи, в принципе, полезно определение в крови уровня прокальцитони-

Рисунок 2

Динамика изменений уровня реактивности у двух пациентов с политравмой

Figure 2

Time course of changes of response level in two patients with polytrauma



Примечание: * – регистрация тканевой альтерации – уровень тропонина I > 0,2 нг/мл.

Note: * – registration of tissue alteration – troponin level I > 0.2 ng/ml.

на или пресепсина (последний, как правило, более эффективен) в качестве маркеров СВР [27].

Микроциркуляторные расстройства. МЦР являются ядром патогенеза СВ. В настоящее время признаки измененной микроциркуляторной перфузии при политравме могут визуализироваться с помощью методов боковой темнопольной сублингвальной микроскопии и ближней инфракрасной спектроскопии [11]. С феноменом МЦР прямо связаны системные проявления микротромбообразования, которые можно фиксировать с помощью известных критериев паракоагуляции (ДВС-синдрома),

широко используемые и при травме [10, 44]. В структуре интегральной шкалы оценки СВ мы обычно используем критерий выбора – D-димер > 500 нг/мл в плазме крови [15, 49]. Внутрисосудистая активация системы гемостаза тесно связана с активацией комплемента и калликреин-кининовой системы. Определение в плазме крови анафилаксинов комплемента (C3a и C4a), а также соотношения C3a/C3 является косвенным критерием МЦР, а также тяжести состояния пациента с политравмой [5, 22].

Для оценки развития МЦР важно и определение степени патологических изменений в эндотелии. Так,

степень деструкции эндотелиального гликокаликса при политравме можно количественно оценить по уровню в плазме крови синдекана-1 [7, 25]. Косвенными маркерами МЦР при травме и сепсисе могут служить повышение в крови слущенных эндотелиоцитов (CD144⁺), а также маркеры активации и провоспалительной трансформации эндотелиоцитов, среди них: некоторые цитокины (PDGF, VEGF-A, ANGPTL2), растворимые формы рецепторов адгезии (эндокана, E-селектина/CD62E, VCAM-1/CD106 и ICAM-1/CD54) и растворимые рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-R2/CD309), тромбомодулин (CD141) [16, 25, 50].

Задействование МЦР всегда связано с процессами активации и дегрануляции тучных клеток. При тяжелой травме критерием этого процесса может стать повышение уровня триптазы крови (> 20 нг/мл), который, однако, при травме редко достигает значений агрессивного течения системного мастоцитоза (> 200 нг/мл) [12].

Атрибутным проявлением любых провоспалительных процессов является оксидантный стресс [17]. Прогностическое значение для критических осложнений МЦР может иметь при политравме накопление в кровотоке NO-радикала и продуктов его дегградации [31].

Самостоятельным феноменом СВ является внутрисосудистая активация

фагоцитов, прежде всего гранулоцитов [17]. По-видимому, этот феномен при травме в целом выражен меньше, чем при сепсисе. Однако и при тяжелой травме в крови может наблюдаться повышение активированных нейтрофилов (CD64⁺) и растворимых продуктов их активации [24, 26], повышение в крови катионного белка эозинофилов [15].

Самостоятельным функциональным блоком СВ является дистресс-реакция нейроэндокринной системы [17]. В настоящее время подтверждено, что и при политравме выраженность гиперактивации симпатoadrenalовой системы коррелирует с тяжестью состояния пациентов, а также с признаками эндотелиальной дисфункции [25]. В наших исследованиях было показано, что дистресс-реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы можно рассматривать в качестве самостоятельного признака СВ, в том числе и при травме [17, 49]. При этом в качестве критерия этого феномена можно использовать уровень кортизола в крови > 1380 или < 100 нмоль/л (N 138-690 нмоль/л) [15]. В частности, у пациента Г. (рис. 2) на пике вторичной гиперэргической фазы СВ уровень кортизола в крови был 4698 нмоль/л, а у пациента Д. – 2348 нмоль/л.

ПОН не является атрибутным признаком СВ, особенно его субкомпенсированных, обратимых ста-

дий. Однако при эскалации СВ нарастающие признаки ПОН, резистентные к действию интенсивной терапии, становятся «визитной карточкой» критических фаз СВ [17, 49]. Относительно удобным инструментом для оценки ПОН при СВ, в том числе и при политравме, является универсальная шкала SOFA, хотя и она не лишена недостатков [15, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любой патологический процесс уникален, что определяет использование персонализированных подходов в медицинской практике. Однако эти подходы возможны только при учете общих закономерностей, разделении частного и общего. Общими составляющими патогенеза политравмы являются: 1) хроническое воспаление низкой интенсивности (паравоспаление) в качестве интегрального фактора риска критических осложнений; 2) классическое воспаление, определяющее адаптацию организма к повреждению; 3) системное воспаление, патогенетической сущностью которого являются критические для жизни микроциркуляторного расстройства. Теоретическая и методологическая оценка этих процессов и прогресс информационных технологий в медицине может предопределить качественную модернизацию существующих клинических протоколов ведения пациентов с политравмой.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер НИОКТР №АААА-А18-118020590108-7).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Almahmoud K, Abboud A, Namas RA, Zamora R, Sperry J, Peitzman AB, et al. Computational evidence for an early, amplified systemic inflammation program in polytrauma patients with severe extremity injuries. *PLoS One*. 2019; 14(6): e0217577. DOI: 10.1371/journal.pone.0217577.
- Astapenko D, Benes J, Pouska J, Lehmann C, Islam S, Cerny V. Endothelial glycoalkalix in acute care surgery - what anaesthesiologists need to know for clinical practice. *BMC Anesthesiol*. 2019; 19(1): 238. DOI: 10.1186/s12871-019-0896-2.
- Braun BJ, Holstein J, Fritz T, Veith NT, Herath S, Mörsdorf P, et al. Polytrauma in the elderly: a review. *EFORT open reviews*. 2017; 1(5): 146-151. DOI: 10.1302/2058-5241.1.160002.
- Cabrera CP, Manson J, Shepherd JM, Torrance HD, Watson D, Longhi MP, et al. Signatures of inflammation and impending multiple organ dysfunction in the hyperacute phase of trauma: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2017; 14(7): e1002352. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002352.
- Chakraborty S, Karasu E, Huber-Lang M. Complement after trauma: suturing innate and adaptive immunity. *Front Immunol*. 2018; 9: 2050. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02050.
- Charbonney E, Tsang JY, Li Y, Klein D, Duque P, Romaschin A, et al. Endotoxemia following multiple trauma: risk factors and prognostic implications. *Crit Care Med*. 2016; 44(2): 335-341. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001404.

7. Chignalia AZ, Yetimakman F, Christiaans SC, Unal S, Bayrakci B, Waugener BM, et al. The glycocalyx and trauma: a review. *Shock*. 2016; 45(4): 338-348. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000513.
8. Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, Chen Z, Wu S, Manini TM, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018; 46: 42-59. DOI: 10.1016/j.arr.2018.05.004.
9. da Costa LGV, Carmona MJC, Malbouisson LM, Rizoli S, Rocha-Filho JA, Cardoso RG, et al. Independent early predictors of mortality in polytrauma patients: a prospective, observational, longitudinal study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017; 72(8): 461-468. DOI: 10.6061/clinics/2017(08)02.
10. Dobson GP, Morris JL, Davenport LM, Letson HL. Traumatic-induced coagulopathy as a systems failure: a new window into hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(2): 199-214. DOI: 10.1055/s-0039-1701018.
11. Domizi R, Damiani E, Scorcella C, Carsetti A, Castagnani R, Vannicola S, et al. Association between sublingual microcirculation, tissue perfusion and organ failure in major trauma: a subgroup analysis of a prospective observational study. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0213085. DOI: 10.1371/journal.pone.0213085.
12. Edston E, van Hage-Hamsten M. Mast cell tryptase and hemolysis after trauma. *Forensic Sci Int*. 2003; 131(1): 8-13. DOI: 10.1016/s0379-0738(02)00383-3.
13. Girardot T, Rimmelé T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis*. 2017; 22(2): 295-305. DOI: 10.1007/s10495-016-1325-3.
14. Gusev EYu, Osipenko AV. Immunology of systemic inflammation. *Immunology of Ural*. 2001; (1): 4-8. Russian (Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления //Иммунология Урала. 2001. № 1. С. 4-8.)
15. A way for diagnosis and prediction of systemic inflammation with verification of phases and stages: the patent 2335771 FR, МПК G01N 33/53 /EYu Gusev, LN Yurchenko, VA Chereshev, NV Zotova, AYU Kopalova; applicant and patent owner Institute of Immunology and Physiology of Ural Department of RAS. No. 2006124894/14; application from 20.01.2008; published on 10.10.2008, bulletin No. 28. Russian (Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий: патент 2335771 РФ, МПК G01N 33/53 /Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова, Ю.А. Копалова; заявитель и патентообладатель ИИФ УрОРАН. № 2006124894/14; заявл. 20.01.2008; опубли. 10.10.2008, Бюл. № 28.)
16. Gusev EY, Zotova NV. Cellular stress and general pathological processes. *Curr Pharm Des*. 2019; 25(3): 251-297. DOI: 10.2174/1381612825666190319114641.
17. Gusev EYu, Zotova NV, Sipachev AS. Trauma and the theory of systemic inflammation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2009; 6(2): 2-9. Russian (Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Сипачёв А.С. Травма и теория системного воспаления // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2009. Т. 6, № 2. С. 2-9.)
18. Gusev EYu, Zotova NV, Zhuravleva YA, Chereshev VA. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Medical Immunology*. 2020; 22(1): 7-48. Russian (Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека //Медицинская иммунология. 2020. Т 22, № 1. С. 7-48.) DOI: 10.15789/1563-0625-PAP-1893.
19. Haider T, Simader E, Glück O, Ankersmit HJ, Heinz T, Hajdu S, et al. Systemic release of heat-shock protein 27 and 70 following severe trauma. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 9595. DOI: 10.1038/s41598-019-46034-w.
20. Harrois A, Libert N, Duranteau J. Acute kidney injury in trauma patients. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23(6): 447-456. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000463.
21. Hatchimonji JS, Kaufman EJ, Vasquez CR, Shashaty MGS, Martin ND, Holena DN. Obesity is associated with mortality and complications after trauma: a state-wide cohort study. *J Surg Res*. 2020; 247: 14-20. DOI: 10.1016/j.jss.2019.10.047.
22. Huber-Lang M, Gebhard F, Schmidt CQ, Palmer A, Denk S, Wiegner R. Complement therapeutic strategies in trauma, hemorrhagic shock and systemic inflammation - closing Pandora's box? *Semin Immunol*. 2016; 28(3): 278-284. DOI: 10.1016/j.smim.2016.04.005.
23. Hwang K, Jung K, Kwon J, Moon J, Heo Y, Lee JCJ, et al. Distribution of trauma deaths in a province of Korea: is "trimodal" distribution relevant today? *Yonsei Med J*. 2020; 61(3): 229-234. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.3.229.
24. Jackson Chornenki NL, Coke R, Kwong AC, Dwivedi DJ, Xu MK, McDonald E, et al. Comparison of the source and prognostic utility of cfDNA in trauma and sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2019; 7(1): 29. DOI: 10.1186/s40635-019-0251-4.
25. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann Surg*. 2017; 265(3): 597-603. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001751.
26. Junger WG, Rhind SG, Rizoli SB, Cuschieri J, Baker AJ, Shek PN, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation attenuates the activation and promotes apoptosis of neutrophils in patients with severe traumatic brain injury. *Shock*. 2013; 40(5): 366-374. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000038.
27. Kang J, Gong P, Zhang XD, Wang WJ, Li CS. Early Differential value of plasma presepsin on infection of trauma patients. *Shock*. 2019; 52(3): 362-369. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001269.
28. Kuravi SJ, Yates CM, Foster M, Harrison P, Hazeldine J, Hampson P, et al. Changes in the pattern of plasma extracellular vesicles after severe trauma. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0183640. DOI: 10.1371/journal.pone.0183640.
29. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014; 384(9952): 1455-1465. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5.
30. Luyendyk JP, Schoencker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019; 133(6): 511-520. DOI: 10.1182/blood-2018-07-818211.
31. Matolinets N, Sklyarova H, Sklyarov A. Nitric oxide and hydrogen sulfide - markers of acute period of polytrauma. *Wiad Lek*. 2018; 71(8): 1489-1491. PMID: 30684329
32. McDonald SJ, Sun M, Agoston DV, Shultz SR. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation*. 2016; 13(1): 90. DOI: 10.1186/s12974-016-0555-1.
33. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav*. 2003; 43(1): 2-15. DOI: 10.1016/s0018-506x(02)00024-7.
34. McKinley TO, Gaski GE, Vodovotz Y, Corona BT, Billiar TR. Diagnosis and management of polytraumatized patients with severe extremity trauma. *J Orthop Trauma*. 2018; 32(Suppl 1): S1-S6. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001114.

35. Peiseler M, Kubes P. Macrophages play an essential role in trauma-induced sterile inflammation and tissue repair. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018; 44(3): 335-349. DOI: 10.1007/s00068-018-0956-1.
36. Pfeifer R, Teuben M, Andruszkow H, Barkatali BM, Pape HC. Mortality patterns in patients with multiple trauma: a systematic review of autopsy studies. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0148844. DOI: 10.1371/journal.pone.0148844.
37. Probst C, Zelle BA, Sittaro NA, Lohse R, Krettek C, Pape HC. Late death after multiple severe trauma: when does it occur and what are the causes? *J Trauma.* 2009; 66(4): 1212-1217. DOI: 10.1097/TA.0b013e318197b97c.
38. Relja B, Mörs K, Marzi I. Danger signals in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018; 44(3): 301-316. DOI: 10.1007/s00068-018-0962-3.
39. Rupperecht H, Heppner HJ, Wohlfart K, Türkoglu A. The geriatric polytrauma: Risk profile and prognostic factors. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 23(2): 156-162. DOI: 10.5505/tjtes.2016.77177.
40. Safari E, Torabi M. Relationship between End-Tidal CO₂ (ETCO₂) and trauma patients; a cohort study. *Bull Emerg Trauma.* 2020; 8(2): 83-88. DOI: 10.30476/BEAT.2020.46447.
41. Sandesc M, Rogobete AF, Bedreag OH, Dinu A, Papurica M, Cradigati CA, et al. Analysis of oxidative stress-related markers in critically ill polytrauma patients: an observational prospective single-center study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018; 18(2): 191-197. DOI: 10.17305/bjbm.2018.2306.
42. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
43. Søvik S, Isachsen MS, Nordhuus KM, Tveiten CK, Eken T, Sunde K, et al. Acute kidney injury in trauma patients admitted to the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019; 45(4): 407-419. DOI: 10.1007/s00134-019-05535-y.
44. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019; 23(1): 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.
45. Teuben MPJ, Pfeifer R, Teuber H, De Boer LL, Halvachizadeh S, Shehu A, et al. Lessons learned from the mechanisms of posttraumatic inflammation extrapolated to the inflammatory response in COVID-19: a review. *Patient Saf Surg.* 2020; 14: 28. DOI: 10.1186/s13037-020-00253-7.
46. Wang YC, Liu QX, Liu T, Xu XE, Gao W, Bai XJ, et al. Caspase-1-dependent pyroptosis of peripheral blood mononuclear cells predicts the development of sepsis in severe trauma patients: a prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(8): e9859. DOI: 10.1097/MD.0000000000009859.
47. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* 2011; 208(13): 2581-2590. DOI: 10.1084/jem.20111354.
48. Yeung YT, Aziz F, Guerrero-Castilla A, Arguelles S. Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(14): 1449-1484. DOI: 10.2174/1381612824666180327165604.
49. Zotova NV, Chereshev VA, Gusev EY. Systemic inflammation: methodological approaches to identification of the common pathological process. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0155138. DOI: 10.1371/journal.pone.0155138.
50. Zotova NV, Zhuravleva YV, Zubova TE, Gusev EYu. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *Gen Physiol Biophys.* 2020; 39(1): 13-26. DOI: 10.4149/gpb_2019043.

Сведения об авторах:

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии воспаления, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», г. Екатеринбург, Россия.

Зотова Н.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН»; доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики, «Уральский федеральный университет имени первого Президента РФ Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия.

Адрес для переписки:

Зотова Н.В., ул. Первомайская, 106, г. Екатеринбург, Россия, 620049
Тел: +7 (902) 873-21-47
E-mail: zotovanat@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 07.02.2021

Рецензирование пройдено: 15.02.2021

Подписано в печать: 19.02.2021

Information about authors:

Gusev E.Yu., MD, PhD, professor, chief of laboratory of inflammation immunology, Institute of Immunology and Physiology of Ural Department of RAS, Ekaterinburg, Russia.

Zotova N.V., candidate of biological sciences, senior researcher at laboratory of inflammation immunology, Institute of Immunology and Physiology of Ural Department of RAS; docent at department of medical biochemistry and biophysics, Ural Federal University named after the first president of RF B.N. Eltsin, Ekaterinburg, Russia.

Address for correspondence:

Zotova N.V., Pervomayskaya St., 106, Ekaterinburg, Russia, 620049
Tel: +7 (902) 873-21-47
E-mail: zotovanat@mail.ru

Received: 07.02.2021

Review completed: 15.02.2021

Passed for printing: 19.02.2021