

# Полиорганная недостаточность

David J. Ciesla ■ Frederick A. Moore ■ Ernest E. Moore

## ВВЕДЕНИЕ

Полиорганная недостаточность является нозологической единицей, возникшей в результате нашей способности с помощью современных технологий сохранять жизнь находящимся в критическом состоянии пациентам.<sup>1-3</sup> Несмотря на тщательное изучение, посттравматическая полиорганная недостаточность остается основной причиной смерти отделений интенсивной терапии хирургической направленности.<sup>4,5</sup> За последние три десятка лет эпидемиология заболевания изменилась и безусловно будет меняться дальше в связи с дальнейшим усовершенствованием лечения травм. Данная глава включает историческую справку, уточненное определение, обсуждение эпидемиологии и патофизиологии, обзор недавних изменений исходов, а также обсуждение клинических проявлений и важные протоколы лечения.

## ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Нарушение работы жизненно важных органов длительное время являлось причиной смерти после травмы. Во время Первой мировой войны солдаты умирали от выраженной сердечной недостаточности, предположительно являющейся результатом действия раневых токсинов (табл. 68-1). В 1930-х годах в качестве причины снижения объема циркулирующей крови рассматривался шок. Во время Второй мировой войны и войны в Корее для реанимации при ранениях применяли кровь и плазму до восстановления нормального артериального давления. Наряду с быстрой транспортировкой к полевым отделениям оказания основной медицинской помощи, применение крови и плазмы улучшило выживаемость в полевых госпиталях, но смерти в более поздние

сроки в результате олигурической почечной недостаточности стали более частыми. В 1960-х годах было предположено, что дефицит внеклеточной жидкости (потеря третьего пространства) усугубляет травматический шок и лучше всего замещается сбалансированными солевыми растворами (см. главу 13) (Shires et al). В дальнейшем, во время войны во Вьетнаме в реанимационные мероприятия помимо введения крови и плазмы было включено введение кристаллоидных растворов, а оценка эффективности реанимации сосредоточилась на поддержании адекватного мочеотделения. Эвакуация пострадавших с помощью вертолетов обеспечила возможность быстрой транспортировки, а общая смертность снизилась. Несмотря на то, что количество поздних смертей в результате почечной недостаточности также снизилось, новая нозологическая единица, названная «шоковое легкое», оказалась основной причиной поздних смертей. Это новое состояние было расценено в медицинских центрах мирного времени как респираторный дистресс синдром взрослых (ОРДС) (см. главу 63). В 1970-х годах дальнейшее усовершенствование методов поддержания работы органов (искусственная вентиляция, вазоактивные препараты и гемодиализ) позволили врачам лучше обеспечивать лечение находящихся в критическом состоянии пациентам. Смерть в результате изолированной легочной недостаточности стала редкой, а новый синдром прогрессирующей полиорганной недостаточности стал ведущей причиной поздней посттравматической смерти.

В 1977 г. в Денвере для описания клинического течения заболевания у 42 пациентов с прогрессирующей органной недостаточностью был представлен термин «полиорганная недостаточность» (Eiseman et al). У половины пациентов отмечалась внутрибрюшная инфекция, являющаяся провоцирующим фактором, и таким образом, абдоминальный сепсис стал рассматриваться как основной фактор

ТАБЛИЦА 68-1

Исторический обзор посттравматической полиорганной недостаточности			
ВРЕМЕННОЙ ПЕРИОД	ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ ЭТИОЛОГИЯ	ЛЕЧЕНИЕ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
Первая мировая война	Раневые токсины	Не определено	Сердечная недостаточность
Вторая мировая война	Снижение объема крови	Реанимация до восстановления нормального систолического артериального давления	Почечная недостаточность
Война в Корее	Снижение объема крови		
Война во Вьетнаме	Снижение объема крови Снижение объема внеклеточной жидкости	Реанимация до восстановления нормального мочеотделения Введение кристаллоидных растворов	Дыхательная недостаточность
Середина 1970-х	Шок Сепсис в пожилом возрасте	Расширенное поддержание функционирования органов	Последующая полиорганная недостаточность
Ранние 1980-е	Неконтролируемая инфекция	Предотвращение и лечение септических осложнений	Инфекционные модели
Поздние 1980-е	Системное воспаление Перераспределение бактерий	Контроль провоцирующего фактора Ослабление раннего воспаления	Модели воспаления
Поздние 1990-е	ССВО/CARS	Усовершенствование критериев эффективности реанимации Избегание вторичных повреждений	Дисфункциональное воспаление
С 2000 г. по настоящее время	Клеточные и субклеточные сигналы	Иммуномодулирование	Снижение частоты и выраженности полиорганной недостаточности

риска полиорганной недостаточности.<sup>6</sup> В дальнейшем было обследовано 553 пациента, которым было необходимо срочное оперативное вмешательство и две трети из которых перенесли политравму.<sup>7</sup> У 38 (7%) пациентов развилась полиорганная недостаточность, у 90% был выявлен сепсис, у половины — внутрибрюшная инфекция. Исследователи предположили, что полиорганная недостаточность являлась «смертельным проявлением неконтролируемой инфекции». Такие конструктивные обзоры и другие отчеты о клинических исследованиях в конце 1970-х — начале 1980-х позволили выявить стойкую эпидемиологическую связь между первичной травмой, последующей инфекцией и развитием ОРДС и полиорганной недостаточности.<sup>8–12</sup> В дальнейшем исследовательский интерес с 1977 по 1987 гг. сфокусировался на определении взаимосвязи между первичным травматическим повреждением и присоединением инфекции, а также пути, по которому инфекция приводит к развитию ОРДС и полиорганной недостаточности.

Несмотря на то, что инфекция оставалась частой причиной органной недостаточности, к середине 80-х годов было выявлено, что органная недостаточность часто развивается и в отсутствие инфекции. В 1973 г. впервые было описано последовательное развитие недостаточности множества органов у 18 пациентов с разрывом аневризмы брюшной аорты и необходимостью в послеоперационном гемодиализе (Tilney et al.). По результатам данного исследования сделан вывод, что синдром полиорганной недостаточности был результатом сочетания предшествующего заболевания и геморрагического шока.<sup>2</sup> В 1976 г. в отчете из Денвера было выделено два типа посттравматического ОРДС; начинающийся рано (в течение 12 часов после травмы) и начинающийся поздно (в течение пяти и более дней после травмы),

который сопровождался смертью в результате стойкого сепсиса.<sup>11</sup> Полученные результаты соответствуют результатам мюнхенского исследования 1983 г. (Faist et al), в котором описывается два варианта заболевания: стремительная однофазная полиорганная недостаточность вследствие массивного повреждения тканей и шока или отсроченная двухфазная полиорганная недостаточность вследствие умеренно выраженной травмы и шока с последующим развитием отсроченного сепсиса.<sup>12</sup> В голландском отчете 1985 г. подтверждается, что только у 33% пациентов с травмой бактериальный сепсис связан с полиорганной недостаточностью, в то время как у пациентов без травмы взаимосвязь с полиорганной недостаточностью отмечается в 65% случаев.<sup>13</sup> Выявлено, что практически у всех пациентов с полиорганной недостаточностью, развившейся в ранние сроки, и у половины пациентов с поздней полиорганной недостаточностью отмечались признаки органной недостаточности до появления признаков инфекции (Waydhas et al).<sup>14</sup>

Таким образом, в ранних исследованиях было точно выявлено, что инфекция с системным сепсисом может привести к полиорганной недостаточности, но в ходе более поздних исследований было предположено, что полиорганная недостаточность часто развивается в отсутствие инфекции. В результате неинфекционные воспалительные модели полиорганной недостаточности стали объектом изучения.<sup>15</sup> В соответствии с данной концептуальной схемой, пациенты, реанимируются в состоянии раннего системного гиперовоспаления, относимого в настоящее время к синдрому системного воспалительного ответа (ССВО) (рис. 68-1). Предполагается, что слабо выраженный ответ предпочтителен и в большинстве случаев завершается выздоровлением. В модели «одного события» массивное травматическое по-



**РИСУНОК 68-1.** Посттравматические свойства воспаления

вредение подавляет способность пациента реагировать на реанимацию и ускоряет развитие тяжелого ССВО и ранней органной недостаточности. В альтернативной модели «двух событий», пациенты, которым исходно проводилась реанимация в состоянии легкого или умеренного воспалительного ответа (первоначального), в дальнейшем подвергались второму (активирующему) повреждающему воздействию, которое также могло ускорить гиперовоспалительную реакцию, приводящую к ранней полиорганной недостаточности. Пациенты, у которых не развивалась ранняя полиорганная недостаточность, становились чувствительны к инфекциям во время позднего компенсаторного синдрома противовоспалительного ответа (CARS).<sup>16</sup> Такая структура воспаления выявлена в результате клинических наблюдений и экспериментальных исследований и является основой современных исследований полиорганной недостаточности.

Параллельно с исследованием патофизиологии полиорганной недостаточности изучаются возможности лечения заболевания. Разрабатываются фармакологические препараты, действие которых направлено на прекращение передачи воспалительных сигналов на клеточном и субклеточном уровне. Также рассматриваются новые стратегии уменьшения выраженности воспалительного ответа в раннем периоде после травмы и во время восстановления в отделении интенсивной терапии. Кроме того, в качестве потенциальных стимуляторов развития полиорганной недостаточности рассматриваются неотложные клинические ситуации, такие как синдром абдоминальной компрессии.<sup>17-19</sup> В результате проявления и исход полиорганной недостаточности существенно изменились в течение последних 15 лет. Остается выяснить, появятся ли новые клинические проявления после того, как будет возможен контроль связанной с полиорганной недостаточностью заболеваемости и смертности. В настоящее время посттравматическая полиорганная недостаточность остается наиболее значимой причиной смерти после травмы и причиной поступления в отделение интенсивной терапии.<sup>4,5</sup>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

### Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)

Выявление того обстоятельства, что ряд неинфекционных и инфекционных повреждений может провоцировать развитие сходного физиологического ответа, позволило сформулировать термин синдром системного воспалительного ответа.<sup>20</sup> ССВО определяется как два или более из описанных далее состояний: а) температура выше 38 °С или ниже 36 °С, б) частота сердечных сокращений более 90 ударов в минуту, в) частота дыхания более 20 дыхательных движений в минуту или рСО<sub>2</sub> менее 32 мм рт. ст., г) количество лейкоцитов более 12000 или менее 4000 или более 10% незрелых форм лейкоцитов. Кроме того, термин «сепсис» отнесен к состояниям, когда ССВО являлся результатом установленного источника инфекции. Несмотря на то, что описанная терминология призвана подчеркнуть возможность как инфекционного, так и неинфекционного повреждения, она слишком чувствительна для выявления пациентов с риском посттравматической полиорганной недостаточности с последующим смертельным исходом. Таким образом, при использовании терминологии в дальнейшем мы будем стараться дифференцировать ССВО на легкий, умеренный и тяжелый.

### Полиорганная недостаточность

Полиорганная недостаточность впервые была описана как синдром последовательной прогрессирующей дисфункции органов, затрагивающей легкие, почки, печень, желудочно-кишечный тракт и систему свертывания крови.<sup>6</sup> Более поздние отчеты включают также описание в рамках полиорганной недостаточности поражения сердца, крови, центральной нервной системы и метаболизма. Тем не менее, в представленных определениях отсутствует единообразие. В действительности имеется большое количество возможных терминов, обозначающих сам клинический синдром, включая прогрессирующую последовательную органную недостаточность, полисистемную органную недостаточность, синдром полиорганной дисфункции и полиорганную недостаточность.<sup>21</sup> В дальнейшем несопоставимые описания сделали затруднительным сравнение клинических исследований. Несмотря на это, исследователи описывали типичную последовательность прогрессирующих физиологических перестроек различной этиологии, приводившую к недостаточности двух или более несвязанных между собой систем органов и сопровождавшуюся высоким риском смерти. Растущий интерес требовал подходящего определения, основанного на уже имеющихся объективных клинических данных.

В 1987 г. в качестве наглядных критериев была разработана денверская шкала полиорганной недостаточности. Данная шкала исходно включала восемь систем органов (легкие, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, кровь, центральную нервную систему и метаболизм).<sup>22</sup> Для каждой

системы определялась степень недостаточности от 0 до 3, отражающая непрерывность физиологической дисфункции, и рассчитывалась суточная сумма баллов. Тем не менее через несколько лет исследований шкала была пересмотрена после изучения в рамках многоцентрового исследования. Желудочно-кишечный тракт, кровь, центральная нервная система и метаболизм были исключены из шкалы оценки, так как определение степени их поражения было очень субъективным, а наличие недостаточности данных систем органов не улучшало описание характеристик полиорганной недостаточности. Определения недостаточности легких, сердца, печени и почек для обеспечения единообразия при использовании в многоцентровых исследованиях были пересмотрены на основании соглашения с другими исследователями. Шкала оценки легочной недостаточности в дальнейшем была модифицирована для определения степени дисфункции на основании соотношения  $PaO_2$  и  $FiO_2$ ,<sup>23</sup> что облегчает расчет и позволяет лучше прогнозировать смертность, чем применявшийся ранее более сложный и зависящий от лечения метод расчета.<sup>24</sup>

Используемая в настоящее время денверская шкала оценки полиорганной недостаточности приведена в таблице 68-2.<sup>25</sup> Ежедневно оценивается степень дисфункции легких, сердца, печени и почек. Нарушение работы каждого органа

определяется, когда оценка дисфункции составляет два или более балла, полиорганная недостаточность определяется, когда суммарная оценка дисфункции отдельных органов составляет четыре или более балла. Оценка нарушения работы органов, проведенная в течение 48 часов после травмы не используется для диагностики полиорганной недостаточности, так как транзиторное нарушение функций может быть отражением первичного повреждения или ответа организма на реанимацию и не обязательно прогрессирует с формированием полиорганной недостаточности.<sup>26</sup> Полиорганная недостаточность считается «ранней» в случае, если оценка на третий день после травмы составляет четыре и более балла, и «поздней», если оценка по шкале достигает четырех баллов позднее, чем через три дня после травмы. Проводится периодическая оценка тяжести полиорганной недостаточности, что позволяет определять ее интенсивность и продолжительность.

Несмотря на наличие альтернативных шкал оценки полиорганной недостаточности (табл. 68-3), единое определение не стало золотым стандартом.<sup>7,2,13,27-34</sup> Разработка такой шкалы осложняется периодическим изменением проявлений и исходов органной дисфункции. Большая часть шкал включает исследование функции легких, сердца, печени и почек, основанное на уже имеющихся клинических данных.

ТАБЛИЦА 68-2

**Денверская шкала посттравматической полиорганной недостаточности. Полиорганная недостаточность = A+B+C+D, не относящаяся к хроническим заболеваниям. Легочная недостаточность основывается на отношении  $PaO_2$  к  $FiO_2$  в сочетании с двусторонними легочными инфильтратами**

Дисфункция	0 СТЕПЕНЬ	1 СТЕПЕНЬ	2 СТЕПЕНЬ	3 СТЕПЕНЬ
<b>A. Легкие</b>				
Соотношение P/F	$X > 250$	$250 \geq X > 200$	$200 \geq X > 100$	$X \leq 100$
<b>B. Почки</b>				
Креатинин (мг/дл)	$X > 1,8$	$1,8 \geq X > 2,5$	$2,5 \geq X > 5,0$	$X \leq 5,0$
<b>C. Печень</b>				
Общий билирубин (мг/дл)	$X > 2,0$	$2,0 \geq X > 4,0$	$4,0 \geq X > 8,0$	$X \leq 8,0$
<b>D. Сердце</b>	Нет необходимости в инотропах	Минимальная потребность в инотропах	Умеренная потребность в инотропах	Высокая потребность в инотропах

Полиорганная недостаточность = Оценка по шкале полиорганной недостаточности  $> 3$

Оценка функции сердца:

Доза инотропов

Препарат	Низкая	Средняя	Высокая
Дофамин (мг/кг/минуту)	$< 6,0$	(6,0–15,0)	$> 15,0$
Добутамин (мг/кг/минуту)	$< 6,0$	(6,0–15,0)	$> 15,0$
Адреналин (мг/кг/минуту)	$< 0,06$	(0,06–0,25)	$> 0,25$
Норадреналин (мг/кг/минуту)	$< 0,11$	(0,11–0,5)	$> 0,5$
Фенилэфрин (мг/кг/минуту)	$< 0,6$	(0,6–3,0)	$> 3,0$
Милринон (мг/кг/минуту)	$< 0,4$	(0,4–0,7)	$> 0,7$
Вазопрессин (ед/минуту)	$< 0,03$	(0,03–0,07)	$> 0,07$

Монотерапия

Доза	Маленькая	Умеренная	Большая
Оценка функции сердца	1	2	3
Два препарата			
Доза	Маленькая, маленькая	Маленькая, умеренная	Умеренная, умеренная
Оценка функции сердца	2	2	3
Три или более препарата: оценка функции сердца = 3			Большая

Три или более препарата: оценка функции сердца = 3

**ТАБЛИЦА 68-3**

**Определения посттравматической полиорганной недостаточности**

Автор	Легкие	Почки	Печень	Сердце	Желудочно-кишечный тракт	Кровь	Центральная нервная система	Метаболизм
Fry (1980)	Гипоксия + ИВО 5 дней	Креатинин > 2 мг/дл или в 2 раза больше, чем до травмы	Общий билирубин > 2 мг/дл + АСТ + ЛДГ > 2 раза выше нормы	-	Кровотечение верхних отделов ЖКТ > 2 единиц/24 часа	-	-	-
Faist (1983)	FiO <sub>2</sub> = 40% или PEEP ≥ 72 часа	Креатинин ≥ 2 мг/дл	Общий билирубин > 3 мг/дл + ЛДГ > 2 раза выше нормы	Высокое давление наполнения, изменения на аутопсии	Кровотечение верхних отделов ЖКТ > 2 единиц/24 часа	Тромбоциты < 60 тыс.	-	-
Goris (1985)	1 степень = ИВЛ + PEEP 0-10 см вод. ст. + FiO <sub>2</sub> = 40% 2 степень = ИВЛ + PEEP > 10 см вод. ст. + FiO <sub>2</sub> > 40%	1 степень = креатинин ≥ 2 мг/дл 2 степень = диализ	1 степень = общий билирубин ≥ 2 мг/дл 2 степень = диализ	1 степень = АД < 100+ дофамин < 10 мг/кг/мин нижняя доза нитроглицерина < 20мкг/минуту 2 степень = АД < 100+ дофамин > 10 мг/кг/мин нижняя доза нитроглицерина > 20мкг/минуту	1 степень = бескаменный холецистит или язва 2 степень = кровотечение верхних отделов ЖКТ > 2 ед/сутки, некротизирующий энтероколит, панкреатит, перфорация желчного пузыря	1 степень = тромбоциты < 30 тыс. или лейкоциты ≥ 30 тыс. 2 степень = геморрагический диатез или лейкоциты ≥ 60 тыс., ≤ 2,5 тыс.	1 степень = снижение реакции 2 степень = выраженной 3 степень = снижение реакции, диффузная нейропатия	-
Klaus (1985)	Частота дыхания ≤ 5 или ≥ 49 РаО <sub>2</sub> ≥ 50 или A-aD <sub>O2</sub> ≥ 350 мм рт. ст.	Мочеотделение ≤ 479 мл/сутки или < 159 мл/8 часов или азот мочевины крови ≥ 100 мг/мл или креатинин ≥ 3,5	-	ЧСС ≤ 54 или среднее АД ≤ 49 или вентрикулярная тахикардия или трепетание желудочков или рН ≤ 7,24 РаО <sub>2</sub> ≤ 49 мм рт.ст.	-	Лейкоциты ≤ 1 тыс., или тромбоциты ≤ 20 тыс. или гематокрит ≤ 20%	Оценка по шкале комы Глазго ≤ 6	-
Marshall (1988)	1 степень = ИВЛ + FiO <sub>2</sub> ≤ 40%, > 5 дней 2 степень = ИВЛ + FiO <sub>2</sub> > 40%, ≥ 3 дней	1 степень = креатинин ≤ 2,4 или хроническая почечная недостаточность 2 степень = креатинин > 2,4 мг/дл	1 степень = общий билирубин < 2 или альбумин > 2,5 г/дл 2 степень = общий билирубин ≥ 2 или альбумин ≤ 2 г/дл	1 степень = С.О. > 7,0 или РАСW ≥ 20 см вод. ст. 2 степень = инотропные препараты	-	1 степень = тромбоциты ≤ 99 тыс., 2 степень = тромбоциты ≤ 60 тыс.	1 степень = < 14 баллов по шкале комы Глазго 2 степень = < 10 баллов по шкале комы Глазго	1 степень = < 4 ед. инсулина 2 степень = ≥ 4 ед. инсулина для поддержания уровня глюкозы ≤ 220 мг/дл

ТАБЛИЦА 68-3 (продолжение)

## Определения посттравматической полиорганной недостаточности

Автор	Легкие	Почки	Печень	Сердце	Желудочно-кишечный тракт	Кровь	Центральная нервная система	Метаболизм
Deitch (1992)	Дисфункция = гипоксия+ИВЛ > 3 дней Недостаточность = ОРДС с PEEP > 10 см H <sub>2</sub> O+ FiO <sub>2</sub> > 50%	Дисфункция = мочеотделение ≤ 479 мл/сутки или креатинин ≥ 2 мг/дл Недостаточность = диализ	Дисфункция = общий билирубин > 2 г/дл, печеночная проба > 2 раз выше нормы Недостаточность = общий билирубин > 8 мг/дл		Дисфункция = кишечная непроходимость + перерождение зондового питания > 5 дней Недостаточность = кровотечение верхних отделов ЖКТ, бескаменный холецистит	Дисфункция = протромбиновое время + частичное тромболастическое время > 25%, тромбозы < 50 тыс. Недостаточность = ДВС-синдром		-
Marshall (1995)	0-4 степень на основании соотношения	0-4 степень на основании креатинина и мочеотделения	0-4 степень на основании общего билирубина	0-4 степень на основании скоррированных по давлению ЧСС (PAR)	-	0-4 степень на основании тромбоцитов	0-4 степень на основании шкалы комы Глазго	
Vincint (1996)	0-4 степень на основании соотношения PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> и ИВЛ	0-4 степень на основании креатинина и мочеотделения	0-4 степень на основании общего билирубина	0-4 степень на основании среднего АД или применения инотропов		0-4 степень на основании лейкоцитов	0-4 степень на основании шкалы комы Глазго	



В идеале оценка по шкале полиорганной недостаточности должна легко рассчитываться по данным рутинного обследования пациентов с тяжелой травмой, отражать тяжесть дисфункции органов (от легких до тяжелых форм заболевания), проводиться периодически для описания проявлений и прекращения заболевания, являться прогностическим показателем такого исхода как смерть, потребность в усиленной поддерживающей терапии или длительность пребывания в отделении интенсивной терапии.<sup>30</sup> Другим решающим фактором является тот факт, что данные, используемые для расчета не должны зависеть от пациента или механизма травмы и не должны напрямую изменяться в результате лечения.<sup>35</sup> Кроме того, система оценки должна быть гибкой для возможности модифицирования по мере появления новой информации об эпидемиологии и патофизиологии. Установлено, что для проведения интервенционных исследований в отделении интенсивной терапии может потребоваться более сложная шкала, включающая биохимические маркеры воспаления (см. главу 67) или характеристики экспрессии генов (см. главу 57).<sup>36-39</sup>

### ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РИСКОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Интерпретация исследований 1980–1990-х годов затруднена в связи с очень небольшой разрозненной выборкой пациентов и нечетким определением органной дисфункции. На основании обзора литературы и ретроспективного исследования в нашем отделении интенсивной терапии хирургической направленности была идентифицирована группа повышенного риска и установлены необходимые для определения риска клинические показатели. Также установлены стандартные определения клинических вариантов и исходов. В 1992 г. была создана проспективная клиническая база данных для исследования пациентов с риском развития посттравматической полиорганной недостаточности.<sup>40, 41</sup> Критериями включения были оценка по Шкале тяжести травмы (ISS) более 15, выживаемость более 48 часов после травмы, поступление в отделение интенсивной терапии хирургической направленности в течение 24 часов после травмы и возраст старше 15 лет. Пациенты с изолированной травмой головы и травмой головы с оценкой по укороченной шкале экстракраниальных повреждений (AIS) менее двух, исключались из исследования, так как основным определяющим исход фактором в данной группе была тяжесть первичной травмы головы. Несмотря на возможность развития полиорганной недостаточности у таких пациентов, она является результатом нозокомиальной инфекции и обычно не способствует смертности на фоне длительной госпитализации.<sup>42</sup>

Данные пациентов были зарегистрированы во время поступления в стационар, а результаты ежедневных физиологических и клинических обследований получены в отделении интенсивной терапии хирургической направленности на 28 день. Клинические проявления регистрировались

у всех пациентов до наступления смерти или выписки из стационара. Сбор данных и процесс хранения был согласован с инструкцией НИРАА и подтвержден Наблюдательным советом института. К 2004 г. в базу данных поступили результаты обследования 1500 пациентов, частота полиорганной недостаточности составила 25%.

Развитие и поддержание этой базы позволило провести подробное длительное исследование однотипной популяции пациентов.<sup>43</sup> Вначале приоритетным направлением исследований было выявление факторов риска полиорганной недостаточности и обоснование определения органной дисфункции.<sup>44</sup> Проспективное исследование позволило разработать прогностические модели, которые использовались для изучения новых методов лечения.<sup>40, 45</sup> Идентификация факторов риска также предполагает изучение патофизиологии и стала поводом для начала нескольких направлений научных исследований, включая исследование оптимальных методов реанимации,<sup>46, 47</sup> влияния консервированной крови<sup>48</sup> и проявлений системного воспалительного ответа.<sup>49</sup> Лучшее понимание патофизиологии воспаления в свою очередь стало причиной разработки терапевтических методов, направленных на посттравматический воспалительный ответ. Также важен продолжительный характер исследования, который позволил выявить изменения факторов риска и зарегистрировать существенное снижение частоты и выраженности посттравматической полиорганной недостаточности и связанной с полиорганной недостаточностью смертности в течение последних 13 лет.<sup>43</sup> Важность полученных результатов недавно была отмечена во время обновления нашего исследовательского гранта Травматологического центра Национального института здоровья. База данных о полиорганной недостаточности является основой центрального раздела исследований пациентов в рамках гранта, разработанного для объединения данных о клинической физиологии с базовыми научными механистическими исследованиями на тканях пациентов. Таким образом такая база данных стала чрезвычайно важной для междисциплинарного исследования (проводимого у постели пациента и у испытательного стенда) и является моделью исследовательского метода для разнообразных патологических состояний.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

#### Факторы риска

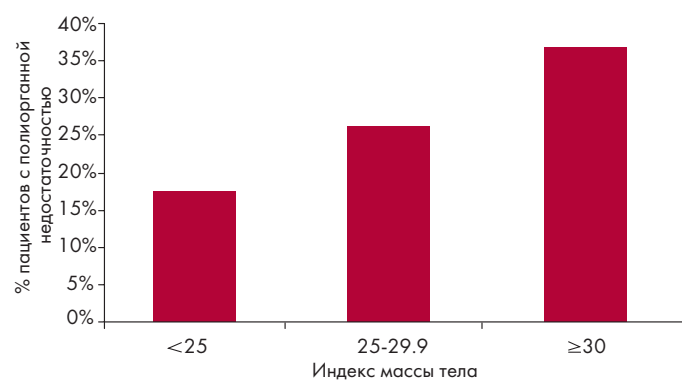
По результатам исследования 457 пациентов в течение 44 лет выявлено несколько независимых факторов риска посттравматической полиорганной недостаточности.<sup>44</sup> Были выявлены связанные индивидуальными особенностями факторы, параметры травмы и клинические показатели шока для пациентов, у которых развилась полиорганная недостаточность, и для пациентов, у которых она не развилась. Несмотря на старший возраст пациентов с полиорганной недостаточностью, частота предшествующих заболеваний была низкой и не имела значимой связи с полиорганной недостаточностью. С полиорганной недостаточностью были

ТАБЛИЦА 68-4

Факторы риска полиорганной недостаточности
Возраст
Возраст > 55
Оценка тяжести повреждения
По шкале ISS > 25
Переливания крови в течение 0–12 часов
> 6 ед. эритроцитарной массы
Дефицит оснований в течение 0–12 часов
Дефицит оснований > 8 мЭкв/л
Лактат в течение 0–12 часов
> 2,5 ммоль/л
Дефицит оснований в течение 13–24 часов
Дефицит оснований > 8 мЭкв/л
Лактат в течение 13–24 часов
> 2,5 ммоль/л

связаны тяжесть травмы, количество единиц перелитой эритроцитарной массы, дефицит оснований и уровень лактата (табл. 68-4). Данные ранние факторы риска также были расценены как достоверные прогностические показатели полиорганной недостаточности.<sup>50</sup>

В ходе недавнего исследования в качестве независимого фактора риска полиорганной недостаточности также было названо ожирение. Известно, что у пациентов с ожирением отмечается повышенный риск посттравматической заболеваемости и смертности. В ходе исследований 716 пациентов группы риска отмечено, что среди пациентов с ожирением частота полиорганной недостаточности составила 37%, а среди пациентов без ожирения — 22%. После коррекции полученных данных с учетом возраста, тяжести травмы и объема перелитой во время реанимации крови было выявлено, что ожирение сопровождалось повышением риска полиорганной недостаточности на 80% (рис. 68-2). У пациентов с ожирением также отмечалась большая вероятность развития полиорганной недостаточности в течение 72 часов



**РИСУНОК 68-2.** Доля пациентов (стратифицированная по индексу массы тела, ИМТ), у которых развилась посттравматическая полиорганная недостаточность

после травмы по сравнению с пациентами без ожирения. Так как предполагается, что ранняя полиорганная недостаточность отражает влияние массивного посттравматического воспаления как реакции на неконтролируемую инфекцию, описанные наблюдения подтверждают способствующую развитию воспаления природу ожирения. С другой стороны, ранняя органная дисфункция может представлять собой снижение емкости физиологических резервов у таких пациентов. Описанные изменения в сочетании с признаками повреждения воспалительных процессов у пациентов с ожирением могут указывать на мишени лечебного воздействия как при ожирении, так и при нормальной массе тела. В ходе продолжающихся исследований, вероятно, будут выявлены ранее неизвестные факторы риска, так как характер заболевания и его лечение меняются с течением времени.

### Методы прогнозирования

Следующим шагом в улучшении методологии исследований было развитие прогностических моделей, позволяющих идентифицировать пациентов с возможностью развития посттравматической полиорганной недостаточности и высокой вероятностью эффективности раннего вмешательства. Системная активация врожденного иммунитета происходит в течение трех часов и максимально выражена в течение 12 часов после травмы.<sup>51</sup> Таким образом мы стремились определить наиболее ранний момент, когда можно достоверно прогнозировать полиорганную недостаточность. В частности, разрабатывались прогностические модели для четырех последовательных временных отрезков (момент поступления, 12 часов, 24 часа и 48 часов после травмы), а точность подбора измерений сравнивалась для определения относительной способности прогнозировать полиорганную недостаточность в представленные моменты времени.<sup>45</sup> Прогностические модели строились путем последовательного добавления проспективно собранных данных о пациентах в следующем временном окне при сохранении значимых вариантов, полученных в предыдущем временном окне. Обнаружено, что оценка тяжести травмы, переливания эритроцитарной массы и количество тромбоцитов остаются значимыми прогностическими факторами для всех четырех моделей; потребность в инотропах являлась существенным прогностическим фактором для моделей 0–12 часов, 0–24 часов и 0–48 часов; нарушение способности нормализовать уровень лактата через 13–24 часа являлось существенным прогностическим фактором для моделей 0–24 часов и 0–48 часов. Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений (APS-APACHE II) использовалась только как независимый прогностический фактор для модели 0–48 часов (табл. 68-5). С помощью критериев соответствия измерений было выявлено, что наша способность прогнозировать полиорганную недостаточность улучшалась в последнем временном окне, но все модели были в большей степени специфичны чем чувствительны. Таким образом, имея разработанные прогностические модели, в которых использованы уже имеющиеся клинические данные, можно сформулировать основу для оценки изменений проявлений и исхода посттравматиче-



**ТАБЛИЦА 68-5**

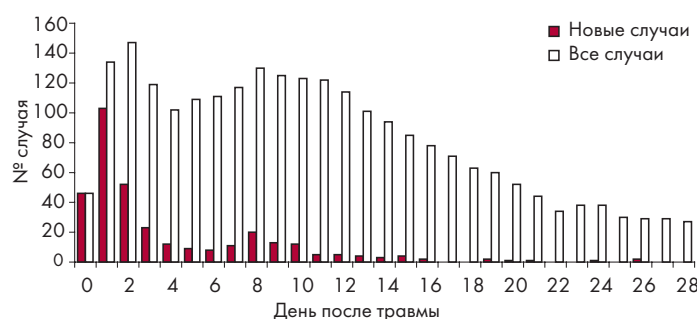
Независимые прогностические показатели полиорганной недостаточности в соответствии с посттравматическим временным окном	При	0–12	0–14	0–48
	поступлении	часов	часов	часов
Возраст > 45	+	+	+	+
Тяжесть травмы По шкале ISS > 40	+	+	+	+
Шок Переливание эритроцитарной массы > 6 ед.	+	+	+	+
Лактат > 4 ммоль			+	
Инотропные препараты		+	+	+
Тромбоциты < 80 тыс.			+	+
APS-APACHE III 25–48 часов				+

ской полиорганной недостаточности и оценивать эффект новых стратегий лечения, адаптированных для пациентов с травмой.

**Проявления**

С момента первого описания синдрома клиницистами отмечены изменения проявлений и прогрессирования полиорганной недостаточности. В отчетах описаны характеристики поздней и ранней полиорганной недостаточности, а также различные варианты поражения органов, степень дисфункции и частоты сепсиса. В ходе дальнейших исследований ранняя и поздняя полиорганная недостаточность были идентифицированы как отдельные нозологические единицы с различными факторами риска и исходами, но со сходными патофизиологическими изменениями.<sup>41</sup> Данное двойное представление о заболевании (рис. 68-3) выдержало проверку временем<sup>25</sup> и сопоставимо с двухтактной моделью воспаления.

Органная дисфункция во время реанимации является типичным проявлением после политравмы. Пациентам часто требуется искусственная вентиляция при нарушении оксигенации и инотропные препараты для поддержания способ-



**РИСУНОК 68-3.** Временное распределение посттравматической полиорганной недостаточности

ности сердца доставлять кислород. Транзиторная острая почечная недостаточность также изредка отмечается после тяжелой травмы, сопровождающейся противошоковой реанимацией. Тем не менее, такая ранняя органная недостаточность не обязательно прогрессирует с формированием продолжительной органной недостаточности после завершения периода реанимации.<sup>26</sup> Органная дисфункция, развивающаяся в течение 48 часов после травмы прекращается приблизительно у половины пациентов. Такие нарушения физиологии представляют собой ответ организма на повреждение и реанимацию и не являются стойким процессом, заканчивающимся действительной органной недостаточностью. Более того, приблизительно у половины пациентов с полиорганной недостаточностью данное осложнение развивается более чем через 27 часов после травмы.<sup>26, 41</sup> В связи с описанными обстоятельствами транзиторная органная дисфункция, развивающаяся в течение 48 часов после травмы не расценивается как полиорганная недостаточность. Для изучения провоцирующих механизмов полиорганная недостаточность, появившаяся на третий день, расценивается как ранняя; полиорганная недостаточность, появившаяся позже третьего дня, расценивается как поздняя.

Ранняя полиорганная недостаточность развивается вскоре после травмы в виде очень сильного воспалительного ответа на массивное повреждение тканей и шок (однотактная модель). В таких случаях метаболический коллапс развивается в результате необратимого шока. В других случаях у пациентов в «инициированном состоянии» (обычно в течение 12 часов после травмы), подвергнувшихся воздействию второго повреждающего фактора, развивается полиорганная недостаточность после второго повреждающего стимула. Органная недостаточность обычно проявляется в течение 48 часов и формируется в течение 72 часов после травмы.<sup>50</sup> Факторы риска ранней полиорганной недостаточности включают оценку по шкале ISS выше 24, зафиксированное в отделении скорой помощи систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст., переливание более 6 единиц крови в течение 12 часов после травмы и уровень лактата через 12–24 часа после травмы более 2,5 ммоль/л.<sup>41</sup> Тяжелые инфекции вероятнее возникают позднее или ухудшают течение органной дисфункции, а не являются провоцирующим фактором развития ранней органной недостаточности (табл. 68-6). Ранняя полиорганная недостаточность обычно чаще сочетается в более высокой частотой сердечной недостаточности и смерти (34%), чем поздняя полиорганная недостаточность.

Поздняя полиорганная недостаточность развивается более чем через 72 часа после травмы. В соответствии с концепцией двухтактного развития, у пациентов с полиорганной недостаточностью развивается состояние относительной иммуносупрессии через 24 и 48 часов после прекращения первичного ССВО. У таких пациентов отмечается повышенный риск инфекции и системного сепсиса, который в свою очередь может привести к полиорганной недостаточности. Независимые факторы риска поздней полиорганной недостаточности включают возраст старше 55 лет, переливание более 6 единиц крови в течение 12 часов, ранний дефицит

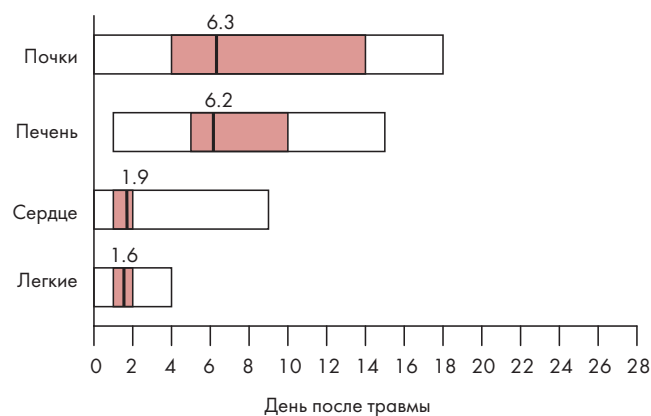
ТАБЛИЦА 68-6

Классификация генерализованных инфекций при ранней и поздней полиорганной недостаточности				
32 ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ИНФЕКЦИИ / 23 ПАЦИЕНТА				
Ранняя полиорганная недостаточность (N=27)	Нет связи	Является пусковым фактором	Приводит к ухудшению	Является симптомом
Пневмония	2 (6%)	1 (3%)	3 (9%)	14 (44%)
Абсцесс брюшной полости			2 (6%)	2 (6%)
Раневая инфекция		1 (3%)		4 (6%)
Другие инфекции				3 (9%)
Итого	2 (6%)	2 (6%) <sup>a</sup>	5 (16%)	23 (72%)
59 ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ИНФЕКЦИИ / 38 ПАЦИЕНТОВ				
Поздняя полиорганная недостаточность (N=43)	Нет связи	Является пусковым фактором	Приводит к ухудшению	Является симптомом
Пневмония	15 (25%)	11 (19%)	1 (2%)	13 (22%)
Эмпиема/абсцесс	1 (2%)			1 (2%)
Абсцесс брюшной полости	2 (3%)	3 (5%)	1 (2%)	3 (5%)
Раневая инфекция		2 (2%)	1 (2%)	3 (7%)
Другие инфекции	1 (2%)			1 (3%)
Итого	19 (32%)	16 (27%) <sup>a</sup>	3 (5%)	21 (36%)

<sup>a</sup>p=0,025 количество генерализованных инфекций, являющихся пусковым фактором для ранней полиорганной недостаточности по сравнению с поздней полиорганной недостаточностью.

оснований более 7 мэкв/л в первые 12 часов после травмы и уровень лактата более 2,5 ммоль/л в течение 12–24 часов после травмы. Несмотря на то, что факторы риска как поздней, так и ранней полиорганной недостаточности включают переливание крови, избыток оснований и повышенный уровень лактата, индекс шока являлся более существенным фактором риска ранней полиорганной недостаточности, в то время как распространенные инфекции чаще классифицировались как пусковые факторы поздней полиорганной недостаточности. У пациентов с поздней полиорганной недостаточностью также отмечалась более высокая частота печеночной недостаточности, но более низкая смертность (16%), при ранней полиорганной недостаточности.

Легкие практически всегда являются первым органом, в котором возникают признаки нарушения функции в отсутствие предшествующего заболевания.<sup>25</sup> Дисфункция легких предшествует дисфункции сердца в среднем на  $0,6 \pm 0,2$  дня, дисфункции печени на  $4,8 \pm 0,2$  дня и дисфункции почек на  $5,5 \pm 0,5$  (рис. 68-4). Количество пораженных органов и тяжесть других органных дисфункций также зависит от тяжести поражения легких. В некоторых случаях данное обстоятельство является поводом думать, что поражение легких является движущей силой, запускающей посттравматическую полиорганную недостаточность и что полиорганная недостаточность в действительности является лишь тяжелым случаем ОРДС. Зарегистрированная общая частота полиорганной недостаточности составляет от 7% до 66%.<sup>5,7,45,52</sup> Действительную частоту установить сложно в связи с разрозненностью описанных в литературе исследованных популяций и различными определениями органный недостаточности. Общая смертность в результате полиорганной недостаточности составляла 80%, но с течением времени

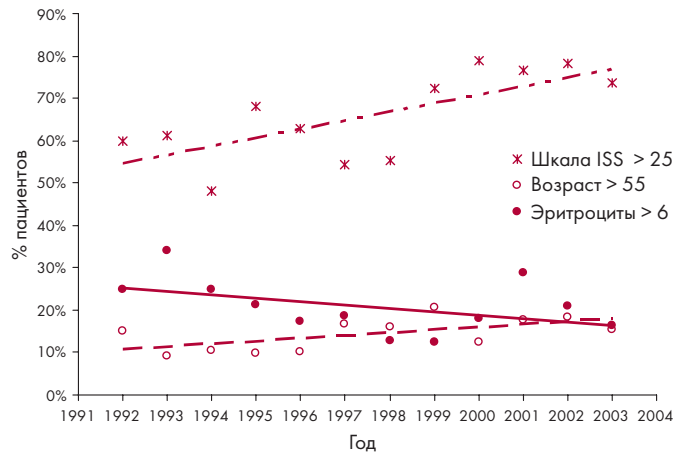


**РИСУНОК 68-4.** Последовательность начала органной недостаточности. Среднее время начала представлено для каждого органа, межквартильная зона закрашена, 95-й перцентиль не закрашен.

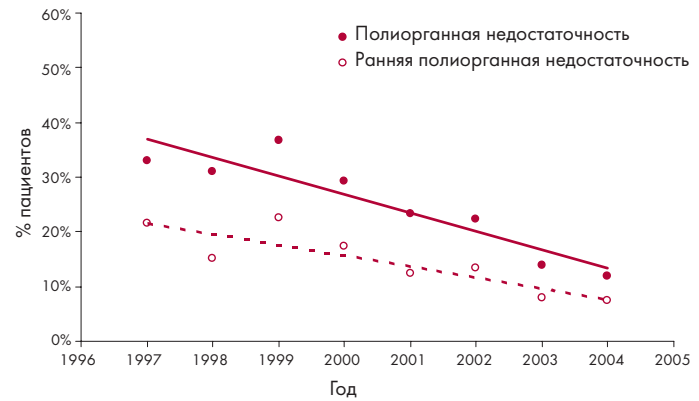
постепенно снижалась.<sup>5,43</sup> Связанная с полиорганной недостаточностью смертность возрастает с увеличением тяжести органной дисфункции и с увеличением количества пораженных органов.<sup>30,25,53</sup>

### Изменения полиорганной недостаточности с течением времени

Методы лечения пациентов с травмой претерпели значительное развитие в течение последних 15 лет. Предполагается, что полиорганная недостаточность исчезает в связи с достижениями в области лечения травм и критических состояний.<sup>54,55</sup> Тем не менее, в недавних отчетах не было продемонстрировано стойких изменений частоты посттравматической полиорганной недостаточности или связанной с ней смертности.



**РИСУНОК 68-5.** Изменения факторов риска полиорганной недостаточности с 1992 по 2003 гг.



**РИСУНОК 68-6.** Снижение частоты полиорганной недостаточности и ранней полиорганной недостаточности в 1997 г.

В некоторых группах не было зарегистрировано изменений частоты, но отмечалось снижение смертности,<sup>5</sup> в то время как в других группах по сравнению с историческим контролем отмечалось снижение как частоты, так и смертности.<sup>56,57</sup> Неоднородность литературных данных частично связана с исследованием различных популяций в течение относительно коротких промежутков времени.

Нами был выполнен обзор проспективных данных, полученных при обследовании 1244 пациентов в течение 12 лет с использованием единого определения посттравматической полиорганной недостаточности.<sup>43</sup> Выявлено, что нескорректированная частота полиорганной недостаточности не претерпела существенных изменений с 1991 по 2002 гг. Тем не менее, выявлено значимое повышение возраста пациентов и увеличение тяжести травмы наряду с уменьшением количества гемотрансфузий во время реанимации (рис. 68-5). В дальнейшем в сложных регрессионных логистических моделях было продемонстрировано значимое снижение частоты полиорганной недостаточности после коррекции с учетом данных факторов. Кроме снижения частоты в течение описанного периода отмечалось значимое снижение тяжести, продолжительности полиорганной недостаточности и связанной с ней смертности. При сравнении пациентов, обследованных в течение первых пяти лет, с пациентами, обследованными в течение последних пяти лет исследования, было установлено, что влияние ранее выявленных факторов риска на вероятность развития полиорганной недостаточности, изменилось с течением времени (табл. 68-7). Возраст и тяжесть травмы стали менее важными факторами риска, в то время как переливания крови стали более важным фактором риска. Так как гемотрансфузии являлись единственным фактором риска, частота которого снизилась в течение исследования, сделан вывод, что снижение частоты полиорганной недостаточности, как минимум, частично связано с использованием крови в процессе реанимации.

В рамках более сфокусированного исследования нами был выполнен обзор данных, полученных при обследо-

**ТАБЛИЦА 68-7**

**Изменение влияния независимых факторов риска полиорганной недостаточности с течением времени**

Фактор риска	1992–1996 гг.	1997–2003 гг.
	Коэффициент риска (95% доверительный интервал)	Коэффициент риска (95% доверительный интервал)
Возраст > 55	3,09 (1,63–5,85)	2,88 (1,93–4,31)
Оценка по шкале ISS ≥ 25	2,76 (1,69–4,50)	1,66 (1,13–2,44)
Эритроциты через 12 часов > 6	3,62 (2,28–5,72)	4,00 (2,73–5,85)

нии 897 пациентов, начиная с 1997 г.<sup>57a</sup> Как и в предыдущем исследовании, было выявлено существенное снижение частоты посттравматической полиорганной недостаточности с 33% в 1997 г. до 12% в 2004 г. и снижение частоты ранней полиорганной недостаточности с 22% в 1997 г. до 7% в 2004 г. (рис. 68-6). Также отмечалось сопутствующее снижение частоты посттравматического ОРДС с 43% в 1997 г. до 25% в 2004 г. Тем не менее, было выявлено, что частота дисфункции легких (оцениваемая на основании соотношения PaO<sub>2</sub> к FiO<sub>2</sub>, зарегистрированного через 72 часа после травмы, и минимального соотношения, зарегистрированного в течение 28 дней после травмы) не претерпела значимых изменений за указанный период. Данное исследование позволяет с высокой вероятностью предположить уменьшение с течением времени прогрессирования посттравматической дисфункции легких до ОРДС и полиорганной недостаточности.

Мы интерпретировали эти данные для описания снижения активации посттравматического воспалительного ответа, несмотря на постоянный уровень стимуляции.<sup>58, 59</sup> С клинической точки зрения стимуляция характеризуется изменением температуры тела, количества лейкоцитов, дыхательной недостаточностью и гипердинамическим