

Предисловие	3
Глава 1. Шок как типовая реакция организма на агрессию. Определение понятия (Г. С. Мазуркевич, А. И. Тюкавин)	5
1.1. Этапы развития учения о шоке	5
1.1.1. Становление учения о шоке	5
1.1.2. Первые теории шока	7
1.1.3. Учение о шоке в I половине XX в.	11
1.1.4. Современные направления изучения проблемы	21
1.2. Биологическая сущность шока. Определение понятия	31
1.2.1. Вводные замечания	31
1.2.2. Формы и механизмы адаптации организма к факторам внешней среды	36
1.2.3. Общие закономерности формирования шока в фило- и онтогенезе	38
1.2.4. Последовательность включения защитных реакций при шоке	43
1.2.5. Резюме	49
1.3. Заключение	50
Список использованной литературы	51
Глава 2. Этиология и патогенез (Б. И. Джурко)	54
2.1. Этиология	54
2.2. Патогенез	55
2.3. Особенности патогенеза различных видов шока	61
2.4. Некоторые перспективные направления изучения патогенеза шока	64
Список использованной литературы	66
Глава 3. Нервная система (О. С. Насонкин)	68
3.1. Введение	68
3.2. Электрическая активность мозга	68
3.2.1. Электрическая активность ЦНС при экспериментальном шоке	68
3.2.2. Электрическая активность мозга при шоке у человека	70
3.3. Рефлекторная деятельность	71
3.4. Сенсорные функции	73
3.4.1. Зрение	74
3.4.2. Слух	74
3.4.3. Соматосенсорные функции	75
3.4.4. Обоняние	75
3.5. Высшая нервная деятельность	76
3.5.1. Высшая нервная деятельность животных	76
3.5.2. Высшая нервная деятельность человека	76
3.6. Механизмы нарушения функций мозга	78
3.6.1. Кровоснабжение	78
3.6.2. Кислородный режим	79
3.6.3. Энергетическое обеспечение	80
3.6.4. Роль чрезмерной афферентной импульсации	81
3.7. Регуляторная деятельность мозга	83
Список использованной литературы	86
Глава 4. Эндокринная система (В. В. Давыдов, В. Н. Ельский)	88
4.1. Введение	88
4.2. Симпато-адреналовая система (САС)	88

4.3. Гипоталамо-нейрогипофизарная система (ГНГС)	93
4.4. Меланостимулирующий гормон гипофиза (МСГ)	95
4.5. Гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовая система (ГГАС)	96
4.6. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)	106
4.7. Соматотропный гормон гипофиза (СТГГ)	107
4.8. Инкреторный аппарат поджелудочной железы (ИАПЖ)	109
4.9. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система (ГГГС)	112
4.10. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система (ГГТС)	114
4.11. Заключение	116
Список использованной литературы	120
Глава 5. Биологически активные вещества (В. Н. Ельский, В. В. Давыдов)	125
5.1. Введение	125
5.2. Моноамины	125
5.2.1. Влияние серотонина на обмен веществ	125
5.2.2. Влияние серотонина на функции органов	127
5.3. Диамины	129
5.4. Ацетилхолин	132
5.5. Простагландины	133
5.6. Кинины	137
5.7. Заключение	140
Список использованной литературы	141
Глава 6. Функция дыхания у пострадавших с механической шокогенной травмой (В. Н. Лапшин)	145
6.1. Основные причины нарушений дыхания	145
6.1.1. Нарушения дыхания у пострадавших с изолированной и сочетанной травмой головного и спинного мозга	146
6.1.2. Нарушения газообменной функции легких при повреждениях аппарата внешнего дыхания	149
6.1.3. Респираторный дистресс-синдром	154
6.2. Коррекция расстройств дыхания	160
6.2.1. Экстренная помощь при остро возникшей непроходимости верхних дыхательных путей	160
6.2.2. Поддержка дыхания у больных с восстановленной проходимостью дыхательных путей	165
6.2.3. Коррекция нарушений дыхания при торакальной травме	166
6.2.4. Эпидуральная и ретроплевральная анестезия у пострадавших с торакальной травмой	167
6.2.5. Диагностика и интенсивная терапия респираторного дистресс-синдрома	168
6.2.5.1. Особенности клинической и лабораторной диагностики	168
6.2.5.2. Основные компоненты интенсивной терапии	171
6.2.5.2.1. Коррекция нарушений кровообращения	171
6.2.5.2.2. Коррекция расстройств дыхания	173
6.2.5.2.3. Профилактика гипергидратации	178
6.2.5.2.4. Предупреждение развития сердечной недостаточности и нарушений легочной микроциркуляции	179
6.2.5.2.5. Цитопротекторная терапия	182
6.2.5.2.6. Мероприятия по профилактике инфекции	184
6.2.5.3. Возможные варианты течения респираторного дистресс-синдрома	186
Список использованной литературы	187
Глава 7. Кровообращение (Г. С. Мазуркевич, Ю. Н. Цибин, В. Н. Лапшин, И. В. Крецер, В. Н. Шах, Б. И. Джурко)	189

7.1. Вводные замечания	189
7.2. Строение сердечно-сосудистой системы	191
7.3. Объем крови	193
7.3.1. Кровопотеря	194
7.3.2. Депонирование крови	195
7.3.3. Экстравазация жидкости	196
7.4. Параметры, характеризующие движение крови	198
7.4.1. Производительность сердца	198
7.4.2. Давление крови	200
7.4.2.1. Артериальное давление	200
7.4.2.2. Центральное венозное давление	201
7.4.2.3. Капиллярное гидростатическое давление	201
7.4.3. Сопrotивление кровотоку	202
7.4.4. Показатели, характеризующие реологические свойства крови	205
7.5. Регионарный кровоток	206
7.5.1. Общая характеристика регионарных распределений кровотока и некоторые их механизмы	207
7.5.2. Централизация кровообращения	211
7.6. Некоторые принципы коррекции нарушений кровообращения	219
7.7. Диагностика и коррекция нарушений кровообращения у пострадавших с травматическим шоком	226
7.7.1. Диагностика	226
7.7.2. Коррекция	234
7.7.2.1. Инфузионно-трансфузионная терапия	234
7.7.2.1.1. Объем	234
7.7.2.1.2. Состав	235
7.7.2.1.3. Общий план инфузионно-трансфузионной терапии	242
7.7.2.2. Использование сосудод-активных препаратов	249
7.8. Резюме	251
Список использованной литературы	253
Г л а в а 8. Массоперенос в системе микроциркуляции (Б. И. Джурко)	257
8.1. Роль массопереноса в тканевом гомеостазе	257
8.2. Механизмы массопереноса	257
8.2.1. Диффузия	258
8.2.2. Фильтрация и абсорбция	259
8.2.3. Микропиноцитоз	260
8.2.4. Лимфатический дренаж тканей	261
8.2.5. Роль интерстиция в массопереносе	262
8.3. Методы оценки массопереноса	265
8.4. Массоперенос при шоке	265
8.4.1. Площадь поверхности функционирующих капилляров	266
8.4.2. Соотношение гидростатического и онкотического давлений	267
8.4.3. Проницаемость стенки микрососудов	268
8.4.4. Лимфоток	269
8.4.5. Интерстиций	269
8.5. Фило- и онтогенетические особенности массопереноса жидкости, влияющие на процесс восстановления объема циркулирующей крови после массивной кровопотери	271
8.6. Принципы коррекции нарушений массопереноса	276
Список использованной литературы	277
Г л а в а 9. Язвенное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (А. А. Курыгин, Ю. М. Стойко, И. С. Осипов, Л. С. Серова, А. Е. Демко)	281

9.1. Механизмы образования стрессовых и острых язв	281
9.2. Профилактика и лечение стрессовых и острых язв	293
Г л а в а 10. Метаболизм (В. М. Виноградов, Б. И. Криворучко)	301
10.1. Введение	301
10.2. Нарушение функциональной целостности кисточных мембран	302
10.3. Изменение функций митохондрий	305
10.4. Нарушение промежуточного обмена углеводов, жиров и аминокислот в клетке	307
10.5. Нарушение метаболизма на межорганном и системном уровнях	310
10.6. Заключение	313
Список использованной литературы	315
Г л а в а 11. Водно-электролитный обмен (Б. И. Джурко)	316
11.1. Общее содержание воды в организме	316
11.2. Водные пространства и методы определения их состава	317
11.3. Потребность в воде и электролитах	318
11.4. Биофизические основы водно-электролитного обмена и механизмы его регуляции в физиологических условиях и при шоке	319
11.5. Принципы коррекции	323
Список использованной литературы	325
Г л а в а 12. Система гемостаза (Н. Н. Петрищев, Ю. М. Стойко, И. Н. Есютин, С. В. Смиренин)	327
12.1. Нарушения гемостаза	327
12.1.1. Общие положения	327
12.1.2. Коагуляционный гемостаз	327
12.1.3. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз	334
12.1.4. Фибринолиз	339
12.1.5. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови	344
12.2. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза	349
12.2.1. Клинические проявления и дифференциальная диагностика нарушений свертывающей системы крови	349
12.2.1.1. Флеботромбоз	353
12.2.1.2. Тромбозомболия легочной артерии	354
12.2.2. Принципы и методы коррекции системы гемостаза	356
Список использованной литературы	360
Г л а в а 13. Система иммунитета при травматическом шоке (В. Н. Александров, Л. П. Пивоварова)	364
13.1. Этиологические и патогенетические факторы посттравматической иммунной недостаточности	364
13.1.1. Болевая афферентная импульсация	364
13.1.2. Нейроэндокринные факторы	365
13.1.3. Крово- и плазмпотеря	366
13.1.4. Гипоксия	367
13.1.5. Антигенемия	367
13.1.6. Травматический токсикоз	370
13.2. Патогенез посттравматической иммуносупрессии	371
13.3. Иммунный статус пострадавших с шоком	373
13.3.1. Содержание нейтрофилов и лимфоцитов в крови	373
13.3.2. Система макрофацитов	374
13.3.3. Иммунная система (адаптивный иммунитет)	375
13.3.3.1. Т-система иммунитета	375
13.3.3.2. В-система иммунитета	375
13.3.3.3. Антигенпредставляющие клетки	376

13.4. Иммунокорректирующая терапия пострадавших с шоком	378
13.4.1. Основные принципы и методы иммунокоррекции	378
Список использованной литературы	380
Глава 14. Интоксикация и дезинтоксикационная терапия (М. Н. Тарелкина)	383
14.1. Определение понятия	383
14.2. Происхождение и природа интоксикации при тяжелой травме	384
14.3. Механизмы детоксикации	388
14.4. Клинические проявления интоксикации	392
14.5. Клинические формы	394
14.5.1. Краш-синдром	394
14.5.2. Сепсис	395
14.5.3. Синдром токсического шока (СТШ)	396
14.6. Лабораторная диагностика интоксикации	396
14.7. Лечение интоксикации при шокогенной травме	400
14.7.1. Раневой мембранный диализ по Е. А. Селезову	400
14.7.2. Катетеризация регионарной артерии	401
14.7.3. Мероприятия общего воздействия	401
Список использованной литературы	410
Глава 15. Принципы фармакологической защиты организма при травмах и шоке (В. М. Виноградов, Б. И. Криворучко)	414
15.1. Психотропные и нейротропные средства	415
15.1.1. Стресспротективные средства	416
15.1.2. Фармакологические средства купирования болевого синдрома	423
15.1.3. Средства восстановления внутрицентральных отношений и регуляторных функций мозга	428
15.2. Средства коррекции нарушений тонуса сосудов	429
15.2.1. Сосудосуживающие средства (вазопрессоры)	430
15.2.2. Сосудорасширяющие средства (вазодилататоры)	437
15.3. Средства предупреждения и коррекции сердечной недостаточности	443
15.3.1. Сердечные гликозиды быстрого действия	447
15.3.2. Адреномиметические средства	449
15.3.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы	452
15.3.4. Средства коррекции нарушений электролитного и энергетического обмена сердца	456
15.4. Фармакологические средства, предупреждающие тромбообразование и улучшающие реологию крови	459
15.5. Некоторые подходы к фармакологической защите клеток от повреждения при шоке и ишемии	469
15.5.1. Вещества, защищающие биологические мембраны от повреждения	470
15.5.2. Лекарственные средства, повышающие энергетический потенциал клеток	474
15.6. Изменения фармакокинетики лекарственных веществ при шоке	480
Список использованной литературы	485
Глава 16. Патоморфология шока (Р. В. Вашетко, Е. А. Бородай, В. К. Ильина)	490
16.1. Введение	490
16.2. Характеристика общих морфологических изменений	492
16.3. Патоморфологические изменения внутренних органов	496
16.3.1. Сердце и кровеносные сосуды	496
16.3.2. Легкие	497
16.3.3. Печень	498
16.3.4. Почки	449

16.3.5. Органы желудочно-кишечного тракта	500
16.3.6. Головной мозг	502
16.3.7. Органы иммунной системы	502
16.4. Патологическая анатомия различных видов шока	506
16.5. Заключение	508
Список использованной литературы	509
Глава 17. Организация противошоковой службы на догоспитальном и госпитальном этапах (С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот, В. Л. Карташкин, В. В. Архипов)	510
17.1. Организация противошоковой службы на догоспитальном этапе	510
17.2. Организация противошоковой службы многопрофильного стационара	512
17.3. Экспертная оценка результатов лечения пострадавших с шокогенной политравмой	515
Глава 18. Организация хирургической помощи раненым при сочетанной боевой травме в условиях локальных военных конфликтов (С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот, У. К. Алекперов)	522
Заключение	530

НЕРВНАЯ СИСТЕМА

3.1. ВВЕДЕНИЕ

Нервная система сформировалась в процессе эволюции как главный и высоконадежный регулятор процессов жизнедеятельности и поведения организма. Ее роль при шоке, как и при других формах патологии, заключается в организации и оптимизации адаптивных реакций организма в соответствии с алгоритмами филогенетических программ, закрепленных в памяти нервных клеток.

Однако к столь очевидному для современных ученых положению отечественная наука пришла очень непростым и полным драматических коллизий путем. Достаточно сказать, что в истории учения о шоке ни один вопрос не стоял так остро и ни по одному из них не имелось столько противоречивых взглядов, как по вопросу о роли и механизмах нарушений нервной системы в патогенезе шока.

Было бы преждевременным и слишком оптимистичным утверждение о том, что сегодня все дискуссионные вопросы уже решены. Это, конечно, не так.

К настоящему времени в основном удалось исправить очевидные ошибки и явные аномалии, которые были вызваны монопольным положением в стране в течение нескольких десятилетий ортодоксального (вульгарного) нервизма, наиболее ярко проявившего себя в проблеме шока в виде так называемой нейрогенной (нервно-рефлекторной) теории. В то же время остались и долго еще будут существовать немалые естественные трудности, обусловленные необычайной сложностью функциональной и морфологической организации мозга, а также весьма скромным уровнем наших знаний в этой области.

3.2. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА

3.2.1. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦНС
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ШОКЕ

Изменения ЭЭГ. ЭЭГ достаточно надежно отражает общие потенциалные возможности мозга, уровень активности возбудительных и тормозных процессов больших ансамблей нейронов, объединенных в макроструктуры и функциональные системы. Указанные достоинства позволяют и в эксперименте, и в клинике успешно использовать ЭЭГ в качестве информативного показателя функционального состояния ЦНС.

В связи с тем, что решающим фактором нарушений электрогенеза мозга является системное АД, изменения ЭЭГ при разных моделях шока дают принципиальную динамику и носят генерализованный неспецифический и дискретный характер.

Небольшие временные нарушения спонтанной ЭЭГ могут наступать сразу после травмы, но они возникают лишь при выраженной гипотензии. Болевые раздражения, даже продолжительные и интенсивные, при адекватном кровоснабжении мозга вызывают лишь реакции активации ЭЭГ, доминирование частых биоритмов.

В диапазоне АД от 70 до 50 мм рт. ст. на ЭЭГ исчезают бета-волны, что отражает, по-видимому, процесс угнетения наиболее лабильных корковых нейронов. Соответственно, все больший удельный вес приобретает альфа-активность, характеризующая усиление влияния ядер зрительного бугра.

При снижении АД от 50 до 30 мм рт. ст. на ЭЭГ начинает превалировать медленноволновая активность — тета и дельта, переход к которой осуществляется, как правило, очень быстро, в пределах нескольких секунд и характеризует момент окончательной блокады корковой деятельности (потерю сознания), вызванной как тотальным влиянием гипоксии, так и прекращением активизирующих влияний ретикулярной формации.

В диапазоне АД от 50 до 40 мм рт. ст. регистрируется в основном тета-активность, отражая, скорее всего, возрастающее влияние лимбических структур, выходящих из-под субординационных тормозных влияний коры.

В терминальной стадии шока, при снижении АД до 40 и тем более до 30 мм рт. ст. на ЭЭГ во всех отведениях начинают доминировать дельта-волны, отражающие, по-видимому, уже в большей мере местные, гипоксического характера нарушения взаимодействия между нейронными ансамблями и глиальными элементами. Вместе с тем, скорость и генерализованность появления медленной активности заставляет предполагать и активную пейсмекерную природу данного явления, как закономерное следствие включения подкоркового триггерного механизма саморегуляции функционального состояния ЦНС.

Изменения вызванных потенциалов. Вызванные потенциалы (ВП) — это электрические ответы мозга на различные раздражения, характеризующие активность системы анализаторов и формирующиеся афферентными потоками, проходящими по специфическим (первичные ответы) и неспецифическим (вторичные ответы) путям.

По данным большинства исследователей, ВП проявляют еще большую устойчивость к патогенетическим факторам шока, чем ЭЭГ. В частности, первичные ответы коры могут угасать позднее всех видов фоновой активности. Амплитуда первичных ответов многих подкорковых образований снижается только перед гибелью животных. Глубокие и тотальные нарушения ВП с уменьше-

нием амплитуды первичных и увеличением латентности вторичных волн наблюдаются лишь в поздних фазах шока, при наступлении гипоксии мозга.

Исследования частотных характеристик ВП в ответ на ритмические световые стимулы (так называемая реакция усвоения ритма световых мельканий) также подтверждают неспецифичность, устойчивость и генерализованный характер изменений электрической активности нервной системы при шоке. Максимальная частота усвоения ритма во всех областях коры, ядрах таламуса и ретикулярной формации среднего мозга (как критерий лабильности данных образований) не претерпевает существенных изменений вплоть до терминального состояния. Значительно хуже усваивают ритмы световых раздражений лимбические структуры.

Таким образом, изменения ВП в динамике шока показывают, что даже в терминальном состоянии на фоне выраженного угнетения активности нейронных систем сохраняется способность ЦНС к передаче информации по афферентным путям, хотя сам процесс становится слабее по мощности и инертнее, чем в норме. Важно также отметить, что регистрация ВП подтвердила специфический характер медленноволновой активности ЭЭГ, при появлении которой усвоение ритма и даже отдельных ВП становилось невозможным.

3.2.2. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА ПРИ ШОКЕ У ЧЕЛОВЕКА

Обобщение данных литературы (к сожалению, очень немногочисленных) позволяет выделить несколько принципиальных положений.

Изменения биоэлектрической активности ЦНС в динамике шокового процесса у человека и животных принципиально одинаковы.

При шоке легкой и средней тяжести ЭЭГ характеризуется доминированием альфа-активности с наличием бета- (при легком шоке) или тета- (при шоке средней тяжести). Реакции ЭЭГ на звуковые и световые раздражители сохраняются или даже несколько усиливаются при легком шоке.

При тяжелом шоке спектр альфа-волн смещается к более медленным колебаниям (8–9 Гц) с одновременным повышением удельного веса тета-волн.

Существенная перестройка спектра ЭЭГ с доминированием во всех отведениях медленноволновой активности наступает лишь при терминальных состояниях и падении АД ниже 40–50 мм рт. ст.

Установлено, что усиление функциональной активности ЦНС наиболее закономерно отражается на ЭЭГ человека и высших животных в виде учащения ритма потенциалов и реже — увеличения амплитуды волн. Напротив, при уменьшении уровня ак-

тивности мозга, падении его лабильности наблюдается замедление частоты и снижение амплитуды потенциалов, увеличение латентности ВП.

Таким образом, резюмируя изложенные результаты, можно достаточно обоснованно утверждать, что уровень функционального состояния нервной системы в динамике шока продолжительное время может оставаться вполне удовлетворительным. Только на заключительных этапах шока, когда системное АД падает ниже 50 мм рт. ст., наблюдается прогрессирующее угнетение деятельности мозга. При этом происходит скачкообразный переход к медленной активности на ЭЭГ, на фоне которой быстро падает амплитуда, нарастают латентные периоды ВП, угнетаются усвоение ритма и электровозбудимость, распадается ритмическая работа нейронов.

Угнетение деятельности мозга происходит быстро, одновременно, генерализованно и обусловлено активным филогенетически запрограммированным (аварийным) выключением восходящих влияний лимбико-ретикулярного комплекса в ответ на гипоксию. Адаптационное значение такой внутрицентральной перестройки, в короткий срок приводящей многие регуляторные центры (особенно корковые) на минимальный уровень жизнедеятельности, вряд ли может оспариваться. Однако она не является специфическим компонентом шока, так как имеет место при самых разнообразных экстремальных воздействиях, ставящих мозг в критическое положение.

3.3. РЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Рефлекторная деятельность является базовым элементом интегративной работы мозга, итоговой характеристикой значительно более сложных, чем электрическая активность. Вместе с тем, наличие кольцевых связей, постоянное взаимодействие между афферентным, центральным и исполнительным звеньями рефлекса существенно затрудняют анализ и определение роли каждого из них в рефлекторном акте. Недооценка этого положения и постулирование тезиса о слабости центрального звена в случае, например, уменьшения или блокады рефлекса может служить причиной серьезных методологических ошибок и неправильных выводов. Достаточно сказать, что фундаментом нейрогенной (нервно-рефлекторной) теории послужили результаты экспериментальных исследований именно рефлекторной деятельности.

На основании изучения различных рефлексов (сосудистых, дыхательных, соматических и др.) делались уверенные заключения о состоянии и механизмах нарушения ЦНС. Уменьшение или отсутствие рефлекса, увеличение порогов раздражения, латентных периодов в динамике шока трактовались как проявление слабости центрального звена — коры головного мозга, сосудо-

двигательного центра и т. д. При этом предполагалось, что энергия травмирующего агента передается в прямо пропорциональной зависимости в виде чрезмерной (болевого) импульсации в мозг, который под влиянием этого воздействия впадает в запредельное, парабитическое торможение, энергетически истощается, что в конечном итоге вызывает падение уровня АД, торпидность и другие кардинальные признаки шока.

Современная наука, используя новые, более совершенные методы, представила убедительные доказательства наличия у ЦНС мощных гомеостатических механизмов, способных длительное время поддерживать стабильность основных параметров ее функционирования в широком диапазоне экстремальных воздействий на организм. Более того, достаточно обоснованно можно полагать, что лейтмотивом, главной стратегической задачей всей программы срочной (аварийной) адаптации является прежде всего защита и сохранение дееспособности центральных механизмов регуляции.

В качестве одного из ведущих инструментов указанной программы используется хорошо известная реакция централизации кровообращения и централизации функций организма, в соответствии с которой при любой форме острой патологии, в том числе и при шоке, частично или полностью выключаются из активной деятельности такие энергоемкие системы, как желудочно-кишечный тракт и скелетная мускулатура, что неизбежно вызывает соответствующие нарушения вплоть до полной блокады пищевых и соматических рефлексов.

Многие виды рефлексов, в частности, широко используемые ранее т. н. прессорные сосудодвигательные рефлексы, могут изменять свои характеристики не из-за «слабости» центрального звена рефлекса, а, напротив, из-за существенного повышения уровня его активности.

Таким образом, итоговая оценка того или иного рефлекса только в альтернативном ключе («хорошо» — «плохо») представляется и непростой, и недостаточной.

Основные итоги исследования рефлекторной деятельности при шоке даже с учетом работ последних десятилетий довольно скромны и коротко сводятся к следующим положениям.

1. Полная блокада всех видов рефлексов наступает только в поздние периоды шока, параллельно с блокадой быстрых ритмов ЭЭГ, т. е. фактически в терминальном состоянии.

2. В зависимости от сложности и предназначения, рефлексы претерпевают более сложные и разнообразные изменения, чем ЭЭГ. Например, полисинаптические (мультинейронные) рефлексы начинают нарушаться и блокироваться при довольно высоком уровне АД — от 70 мм рт. ст. и ниже. Сравнительно простые (моносинаптические) рефлексы выключаются при снижении АД до 40–50 мм рт. ст.

3. Структура и основные компоненты оборонительных рефлексов (регуляция по возмущению) сохраняются более длительное время, чем прессорные рефлексы (регуляция по отклонению). Происходит постепенное увеличение порогов раздражения, снижение лабильности и в целом усиление инертности, жесткости рефлекторной регуляции.

4. Существенно страдает качество регулирования (увеличивается время реакции, появляются депрессорные фазы рефлекса, растет «площадь регулирования»), что свидетельствует, по-видимому, о нарушениях в работе оптимизирующих и стабилизирующих (тормозных) систем мозга.

5. Изменения неврологического статуса у человека наиболее демонстративны при тяжелой и средней тяжести шоке. Они характеризуются сужением или, напротив, расширением зрачков, выраженным снижением или исчезновением реакций зрачков на свет, блокадой корнеальных, поверхностных брюшных и крематерных рефлексов, появлением патологических рефлексов, свидетельствующих о пирамидной недостаточности.

Таким образом, изменения рефлекторной деятельности при шоке вносят новую и важную информацию в понимание особенностей функционирования мозга в динамике шока. Вместе с тем, полученная информация подтверждает принципиальные закономерности нарушения функционального состояния ЦНС, выявленные при изучении электрической активности.

3.4. СЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

Сенсорные функции (восприятие, передача и анализ информации) характеризуют одну из важнейших сторон интегративной деятельности мозга.

К сожалению, в литературе данный вопрос практически не освещен, в связи с чем материал данной главы основан на результатах исследований, проведенных под руководством автора в 80–90 гг. в НИИ шока при клинике военно-полевой хирургии ВМА.

Этические и технические особенности работы допускали обследование только тех больных, которые адекватно реагировали на окружающую обстановку, вступали в контакт с врачом, выполняли основные требования психофизиологического эксперимента и в анамнезе не имели заболеваний, способных повлиять на состояние исследуемых функций.

Всего было обследовано более 130 пострадавших с легким и средней тяжести шоком. 112 человек составили контрольную группу. В связи с частым применением на догоспитальном этапе препаратов нейро- и психотропного действия были проведены специальные эксперименты по влиянию на сенсорные функции промедола, седуксена и атропина.

У подавляющего большинства добровольцев показатели не изменились, у некоторых было выявлено умеренное снижение лабильности зрительных и слуховых систем, у некоторых лиц показатели даже улучшились.

3.4.1. ЗРЕНИЕ

Такой важный показатель, как острота зрения на близкое расстояние, у 40 % пострадавших не изменялся, у 40 % имело место незначительное снижение и у 20 % выраженное (0,5–0,6) снижение остроты зрения.

Независимо от тяжести и локализации травмы все пострадавшие правильно называли цвета изображенных на таблицах Рабкина геометрических фигур, но нередко ошибались при их идентификации. На узнавание фигур пострадавшие тратили в несколько раз больше времени, чем здоровые лица.

Результаты исследования внутриглазного давления показали, что при тяжелом и средней тяжести шоке оно достоверно снижается на 35–40 % нормы и коррелирует с уровнем АД. Выраженное и прогрессирующее падение внутриглазного давления отмечено в терминальном состоянии и особенно незадолго до летального исхода.

У большинства обследованных было зафиксировано значительное увеличение времени сенсомоторной реакции на световые раздражители, заметное уменьшение критической частоты слияния световых мельканий и концентрическое сужение полей зрения.

Полученные результаты позволяют достаточно обоснованно полагать, что нарушения в работе зрительной системы были связаны главным образом с расстройствами функций коркового звена.

3.4.2. СЛУХ

При аудиологическом обследовании у большинства пострадавших было обнаружено повышение порогов восприятия чистых тонов на всех частотах: в большей мере на крайних, в меньшей — на частотах речевого диапазона.

При изучении дифференциальных порогов силы звука и латентного времени сенсомоторной реакции на звук было выявлено их существенное увеличение. Напротив, критическая частота слияния звуковых сигналов уменьшалась почти в два раза по сравнению с таковой у лиц контрольной группы.

Таким образом, основываясь на известных положениях о наименьшей лабильности коркового звена сенсорных систем, можно утверждать, что нарушения функций слуховой системы были обусловлены преимущественно состоянием нейронных ансамблей коры головного мозга, осуществляющих операции высшего порядка.

3.4.3. СОМАТОСЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

По нашим данным, большинство пострадавших не испытывают невыносимой боли ни в момент получения травмы, ни сразу после нее. Более того, чем сильнее была травма и тяжелее шок, тем меньше, как правило, было жалоб на боль.

Специально проведенные исследования тактильной и болевой чувствительности у пострадавших, находившихся в состоянии шока, показали значительное и достоверное повышение порогов тактильной и болевой чувствительности (соответственно на 100 и 50 % по сравнению с контролем).

Мышечная сила у пострадавших в среднем была на 30 % меньше, чем у лиц контрольной группы. Вместе с тем, пассивный и активный тонус мышц практически не менялись, а тремор вытянутых пальцев был отчетливым только у больных, потерявших более 1,0 литра крови.

Отсутствовали существенные отличия от нормы и в показателях вызванной ЭМГ, и порогов раздражения локтевого нерва. В то же время частота и амплитуда суммарной ЭМГ в момент определения максимального мышечного усилия (как и само усилие) были достоверно меньше, чем в контроле.

Выраженное увеличение времени сенсомоторной реакции на световой и звуковой раздражители в сочетании с приведенными данными позволяют сделать заключение о большей ранимости центрального звена двигательного анализатора по сравнению с периферическим.

3.4.4. ОБОНЯНИЕ

Для исследования функций обоняния использовался набор тестовых пахучих веществ И. В. Воячека. Качественный метод не выявил каких-либо существенных нарушений в определении видов запахов пострадавшими. Однако время определения увеличилось в 4–5 раз по сравнению со здоровыми людьми.

Использование качественно-количественного метода позволило выявить существенное увеличение порогов обонятельной чувствительности. Так, пороги обнаружения запахов увеличились в среднем в 2,5 раза, а пороги распознавания еще больше — в 4–8 раз.

Таким образом, функциональное состояние сенсорных функций нарушается в большей степени и раньше, чем электрическая и рефлекторная виды деятельности. Основные нарушения обусловлены состоянием коркового звена сенсорных систем и, в первую очередь, тех процессов, которые лежат в основе высших аналитико-синтетических функций мозга, как более молодых в эволюционном отношении.

3.5. ВЫСШАЯ НЕРВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Состояние высшей нервной деятельности (ВНД) при шоке изучено несколько лучше, чем состояние сенсорных систем, однако публикаций на эту тему как в отечественной, так и в зарубежной литературе крайне мало, в связи с чем основу данного раздела составляют материалы, полученные в нашей лаборатории.

3.5.1. ВЫСШАЯ НЕРВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ

ВНД животных изучена в динамике шока методом условных оборонительных рефлексов, выработанных на болевой раздражитель. Полученные результаты позволяют сделать заключение о высокой устойчивости данного вида рефлексов. Как и безусловные, они блокируются только в поздние фазы шока, когда АД снижается до 40–50 мм рт. ст. Неплохо при этом сохраняются и отдельные компоненты рефлекса.

Опыты на животных при всей ограниченности получаемой информации тем не менее ярко демонстрируют значительные адаптационные возможности мозга, позволяющие даже в таких чрезвычайных условиях, какие возникают при шоке, длительное время хранить важные в биологическом плане сведения и осуществлять с ними целесообразные операции.

3.5.2. ВЫСШАЯ НЕРВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

Эмоциональная сфера. Наиболее многочисленную группу пострадавших, находящихся в состоянии шока (до 70–90 %), составляют лица, поведение которых характеризуется низкой двигательной и речевой активностью (вплоть до полной адинамии и немоты), апатией, эмоциональной заторможенностью, ослаблением восприятия на фоне сохраненного сознания. Классическое название этого состояния — торпидность, или торпидная фаза шока. Его описание, вошедшее во многие учебники и монографии, было дано еще великим русским хирургом Н. И. Пироговым (1865): «С оторванной рукой или ногой лежит такой окоченелый на перевязочном пункте неподвижно. Он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует; тело его холодно, лицо бледно, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен в даль... На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шепотом; дыхание тоже едва заметно...».

Однако в 10–15 % всех случаев в ближайшее время после травмы на фоне нормального или повышенного АД у пострадавших могут наблюдаться выраженное психомоторное возбуждение с компонентами паники, дезориентации, эйфории, хаотическими движениями и пр. (так называемая эректильная фаза шока).

Спокойное стеническое состояние с логически обоснованными действиями, направленными на оказание помощи себе и окружающим, свойственно очень небольшой (до 10–15 %) группе лиц.

Жалобные интонации и стоны, растерянность, испуг, парализующий страх смерти, апатия или отчаяние и ужас от непоправимости и тяжести травмы характерны для большинства пострадавших на месте происшествия.

Депрессивные состояния, чувство безысходности и пессимизм, отказ от контактов свойственны больше меланхоликам, лицам с тревожно-мнительными чертами характера. Напротив, холерики чаще недооценивали случившееся, нередко были эйфоричны.

Сознание. За исключением случаев черепно-мозговой травмы и тяжелой алкогольной интоксикации у подавляющего большинства шоковых больных в диапазоне АД от нормы до 60–70 мм рт. ст. сознание с различной степенью ясности было сохранено.

Мышление. Большинство пострадавших понимают смысл задаваемых вопросов, логично, но с задержкой и медленно отвечают на них, удовлетворительно ориентируются в месте, времени и пространстве. Иными словами, у лиц, находящихся в состоянии шока, не выявляется грубых нарушений мышления, однако фиксируется отчетливое замедление, упрощение и сужение диапазона.

Содержание мыслей значительной части пострадавших так или иначе связано с обстоятельствами травмы или ее последствиями. Многие люди думают в этот момент о возможной близкой смерти, желают быстрее попасть в больницу. Женщины, имеющие детей, часто думают о них.

Таким образом, даже самые тяжелые больные, несмотря на свою внешнюю пассивность, далеко не безучастны к своей судьбе.

Память и внимание. Долговременная память (память на общеизвестные даты и повседневно используемую информацию) практически не страдает у лиц, находящихся в состоянии легкого шока. При шоке средней тяжести незначительные нарушения отмечаются у каждого третьего, а при тяжелом шоке — у каждого второго пострадавшего.

Объем оперативной памяти, объем и концентрация внимания при легком шоке снижались на 20–30 %, а при тяжелом шоке и средней тяжести — на 40–60 %.

Анализ состояния ВНД при шоке подтвердил высокую надежность механизмов ЦНС, длительное время поддерживающих адекватный уровень сознания и позволяющих даже в таких условиях осуществлять аналитико-синтетические акты.

Основные нарушения ВНД заключаются главным образом в замедлении скорости, уменьшении объема, точности и сложности обработки информации.

Вместе с тем, ВНД наименее устойчива из всех функций мозга, особенно оперативная память и внимание, многие показатели которых нарушаются задолго до развития гипоксии.

СИСТЕМА ИММУНИТЕТА ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ШОКЕ

13.1. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Выраженность реакций естественного (врожденного) и приобретенного иммунитета при травматическом шоке зависит как от характера и силы воздействия на организм повреждающих факторов среды, так и от его резистентности. В результате механического повреждения тканей в крови и тканях организма появляются бактериальные (экзогенные и эндогенные) и тканевые (на очага повреждения) антигены. Стресс и болевая афферентная импульсация, оказывающие влияние на взаимодействие клеток иммунной системы и эндотелиоцитов с медиаторами нервной и эндокринной систем, также влияют на формирование реакций иммунитета. Механическое повреждение тканей и кровопотеря приводят к активации компонентов неспецифической резистентности организма: процессов коагуляции и фибринолиза, а также калликреин-кининовой системы. В эти процессы вовлекаются и клетки иммунной системы, прежде всего тучные клетки и макрофаги.

13.1.1. БОЛЕВАЯ АФФЕРЕНТНАЯ ИМПУЛЬСАЦИЯ

Болевая афферентация при тяжелой травме имеет самостоятельное значение в генезе иммунной недостаточности, проявляющейся в снижении гуморального иммунного ответа. Так, при тяжелой травме у мышей на фоне центрального торможения афферентной болевой импульсации наркотическим анальгетиком пифурбеном число антигенообразующих клеток (АОК) в селезенке оказалось почти в 3 раза больше, чем у мышей с сохраненной болевой афферентацией, и в 1,5 раза — у интактных мышей. Влияние болевого стресса на иммунный ответ может происходить в обход увеличения секреции надпочечниками стероидных гормонов, о чем свидетельствует тот факт, что увеличение секреции надпочечниками стероидных гормонов при политравме не оказывает супрессирующего влияния на гуморальный иммунный ответ и даже усиливает его (Александров В. Н., 1991).

Очевидно, супрессия гуморального иммунитета, нарастающая с увеличением тяжести травмы, обусловлена влиянием кортикостероидов на количество и функциональную активность Th I и II типа, продуцирующих факторы пролиферации В-лимфоцитов и регуляции синтеза антител. Глюкокортикоиды вызывают апоп-

тозу лимфоцитов в тимусе (Ярилин А. А., 2000) и ограничивают эффективность межклеточных взаимодействий в органах иммуногенеза, модулируя экспрессию адгезионных молекул лимфоцитами, дендритными клетками и эндотелиоцитами.

Экзогенные глюкокортикоиды (кортизол, дексаметазон), используемые при лечении шока и его осложнений, дозозависимо угнетают синтез РНК и белков в тимоцитах (клетках вилочковой железы), оказывают прямое лимфолитическое действие, взаимодействуя с мембранными и внутриклеточными рецепторами лимфоцитов, а также снижают продукцию тимических гормонов (сывороточного тимического фактора и тимозина) эпителиальными клетками тимуса (Сергеев П. В. и др., 1990).

13.1.2. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ

Реакции иммунной системы (ИС) в ответ на различную по этиологии травму реализуются через взаимодействие ее с нервной и эндокринной системами. Нейроэндокринная регуляция иммунных реакций обеспечивается координированной активацией гормональной цепи «АКТГ — глюкокортикоиды — пролактин» (Janeway С., 1991).

В то же время клетки ИС участвуют в регуляции гормональных взаимодействий и оказывают влияние на продукцию адreno-кортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина. Интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) — продукт активированных моноцитов и макрофагов различных тканей, в том числе и мозга, способен проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать непосредственное стимулирующее влияние на клетки ядер медиальной преоптической области гипоталамуса (Ефремов О. М. и др., 1990; Sternberg Е. М., 1989), вызывая лихорадку и сонливость. Секретируемый цитокин усиливает продукцию АКТГ в гипофизе, вследствие чего в крови возрастает концентрация кортикостерона, но при непосредственном воздействии ИЛ-1 β на клетки коркового слоя надпочечников происходит угнетение продукции кортикостерона.

Одновременно ИЛ-1 β является одним из ключевых медиаторов иммунного ответа: активизирует Т-хелперы I и в большей степени — II типа, следствием чего является антигеннезависимая активация преимущественно гуморального иммунитета. Образующиеся антитела отличаются меньшей специфичностью по сравнению с антителами, синтез которых индуцирован активированными Т-хелперами II типа.

Усиливая функциональную активность (метаболическую, миграционную, бактерицидную) моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), ИЛ-1 β способствует формированию воспаления и ранней неспецифической защиты организма от инфекции, элиминации эндогенных токсинов после травмы. С этим кле-

точным медиатором связана активация продукции пролактина в гипофизе, способствующая повышению резистентности организма к кровопотере (Крымская Л. Г. и др., 1990). Активированные лимфоциты продуцируют пролактиноподобный фактор, индуцирующий секрецию лимфокинов и пролиферацию лимфоцитов (Holaday J., 1991). Предложенную С. Janeway (1991) цепь гормональных взаимодействий целесообразно дополнить фактором активированных моноцитов и макрофагов ИЛ-1бета и представить ее как «ИЛ-1β — АКТГ — глюкокортикоиды — пролактин».

Наиболее значимыми в модуляции иммунных реакций и активности факторов неспецифической резистентности при тяжелой механической травме являются глюкокортикоидные гормоны. Кортикостероиды индуцируют апоптоз тимоцитов и зрелых лимфоцитов, что является важным условием элиминации аутореактивных клонов Т-лимфоцитов. Усилению апоптоза Т-хелперов I типа при шокогенной травме способствует увеличение концентрации фактора некроза опухолей альфа (ФНОα) в крови при одновременной сниженной продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона гамма (ИФНγ) (Michie H. R., Wilmore D. W., 1990), что ограничивает аутокринную защиту Т-клеток от апоптоза и обуславливает недостаточность клеточного иммунитета (Hessler T. et al., 1997). Развитие апоптоза Т-лимфоцитов *in vitro* предотвращают физиологические концентрации ИЛ-2 и ИЛ-4 — основных цитокинов, продуцируемых Т-хелперами соответственно I и II типа. Напротив, высокие концентрации цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 или ИФНγ способны индуцировать апоптоз Т-клеток (Migliorati I. et al., 1994). К воздействию индукторов апоптоза в наибольшей степени чувствительны активированные антигенами Т-лимфоциты (Черных Е. Р. и др., 1999).

Вилочковая железа (тимус) является центральным органом иммуногенеза и принимает участие в цепи нейроиммуноэндокринных взаимодействий (Корнева Е. А., 1987). Гормоны тимуса, основная функция которых состоит в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов (тимозины, тимопэтины), участвуют в поддержании баланса продукции гормонов щитовидной железы и половых гормонов, опосредованно оказывают анаболическое и антиоксидантное действие.

13.1.3. КРОВО- И ПЛАЗМОПОТЕРЯ

Органы иммуногенеза (иммунорегуляторные центры головного мозга, костный мозг, вилочковая железа, селезенка, лимфатические узлы и тканевые макрофаги иммунокомпетентных органов, печени, почек и легких) при шоке находятся в режиме ограниченного кровоснабжения (Raff G. et al., 1993), что существенно влияет на метаболизм клеточных элементов и их функциональную активность.

Острая кровопотеря, превышающая 20 % объема циркулирующей крови (ОЦК), угнетает гуморальный иммунный ответ на эритроциты барана мышей. Кровопотеря приводит к снижению функциональной активности Т-лимфоцитов (Abraham E. et al., 1986). Так, кровопотеря в объеме 30 % ОЦК вызывала снижение продукции ИЛ-2 лимфоцитами крови в течение двух часов на 90 %, которая не зависела от числа лимфоцитов и уровня глюкокортикоидов в крови. Угнетение продукции ИЛ-2 Т-хелперами и снижение пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов опосредуется также простагландином E2 (ПГЕ2), который образуется при циклооксигеназном пути превращений арахидоновой кислоты в активированных моноцитах/макрофагах с супрессорной активностью (Faist E. et al., 1987). Добавление ИЛ-2 в культуру клеток контрольных и опытных животных не приводило к восстановлению пролиферативного ответа лимфоцитов (Abraham E. et al., 1986). В то же время при введении в культуру клеток ИЛ-2 (но не ИЛ-4 или ИФНγ) отменяется депрессия синтеза иммуноглобулинов, прежде всего IgM (Ertel W. et al., 1989), что свидетельствует о восстановлении кооперации Т- и В-лимфоцитов.

Степень компенсации функций и образования клеточных элементов в органах иммуногенеза в критической ситуации определяется эволюционно закрепленной генетической детерминированностью этапов формирования того или иного клеточного пула (Галактионов В. Г., 1996). Чем выше дифференциация функций клеточной популяции, тем сложнее и продолжительнее процесс восстановления пула. Так, восстановление числа и функциональной активности Т-лимфоцитов происходит в течение 40–60 дней после травмы.

13.1.4. ГИПОКСИЯ

Гипоксия, развивающаяся при тяжелой травме, сопровождается отчетливым угнетением гуморального иммунного ответа и выступает в качестве одного из патогенетических иммуносупрессорных факторов.

В зависимости от выраженности гипоксической гипоксии и концентрации НСО в плазме крови в ответ на антигенную стимуляцию развивается супрессия (снижение НСО) или стимуляция (умеренное увеличение НСО) гуморального иммунного ответа.

13.1.5. АНТИГЕНЕМИЯ

Антигенная инвазия при шокогенной травме возникает в результате повреждения тканей и поступления в кровоток антигенов эндогенных и экзогенных бактерий. Источником эндогенных бактерий и их иммуногенных компонентов, прежде всего липо-

полисахаридов (ЛПС) грам-отрицательной микрофлоры, является главным образом ограниченный в кровоснабжении кишечника (Долгушин И. И. и др., 1985; Нау Т., 1991).

Появление антигенов бактерий в зоне повреждения и в крови приводит к немедленной активации местных и системных реакций иммунной системы. Бактериальные эндотоксины (ЛПС) вызывают в течение 15–30 минут после их появления в крови повышение концентрации ФНО α (основные продуценты — активированные лимфоциты и моноциты), усиливающего адгезию циркулирующих гранулоцитов и моноцитов к эндотелию микрососудов и миграцию их в ткани, что сопровождается уменьшением числа циркулирующих гранулоцитов и моноцитов (Trassu K. J. et al., 1987). В пределах первых 30 мин после травмы в крови пострадавших обнаруживается относительный и абсолютный лимфоцитоз и уменьшение относительного содержания в крови нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, а спустя час — тромбоцитоз. Одновременно в сыворотке крови происходит повышение концентрации ФНО α , коррелирующее с тяжестью повреждения тканей (Пивоварова Л. П., 1999).

При взаимодействии с антигенами моноциты/макрофаги секретируют ИЛ-1 β , который усиливает провоспалительную активность Т-хелперов, моноцитов, эндотелиоцитов, нейтрофильных гранулоцитов (Trinchieri G. et al., 1993) и в то же время индуцирует продукцию антител плазмодитами. В результате активации Т-хелперов I типа (Т-клеток воспаления) инициируется продукция ИЛ-2 и ИНФ γ , которые при данном пути активации выступают как медиаторы воспаления. ИЛ-2 одновременно является ростовым фактором для Т- и В-лимфоцитов, а также индуктором клеточной цитотоксичности. Маркером активации, обусловленной ИЛ-2, служит экспрессия альфа-цепи рецептора для ИЛ-2 на мембране активированных Т- и В-лимфоцитов, моноцитов.

При обширном повреждении тканей и выраженной антигемии снижение уровня ИЛ-2 в крови наблюдается в течение 3–21 суток после травмы (Ertel E. et al., 1990).

Количество активированных интерлейкином-2 мононуклеаров при травматическом шоке не изменяется или снижается, но возрастает концентрация в плазме крови растворимых рецепторов ИЛ-2, блокирующих активацию рецептора (Teodorczyk J. A. et al., 1990). Количество клеток, экспрессирующих альфа-цепь рецептора ИЛ-2 (активационные молекулы CD25), снижается лишь при очень тяжелой травме (у погибших в первые дни после травмы пострадавших с шоком III степени), а у выживших пострадавших — спустя 10 суток после травмы.

Интерферон- γ , продуцируемый Th0 и Th1, цитотоксическими Т-лимфоцитами и натуральными киллерами, является сильнейшим индуктором цитотоксичности Т-киллеров, натуральных киллеров и моноцитов. Как ИЛ-2, так и ИНФ γ усиливают бактери-

видную активность лейкоцитов крови. При шокогенной травме концентрация этих цитокинов в крови снижается (Michie H. R., Wilmore D. W., 1990).

Одновременно моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты, локализованные в очаге повреждения или внедрения инфекционного агента, секретируют значительное количество ИЛ-8 (медиатора острой фазы воспаления), выполняющего функцию хемотаксического фактора для гранулоцитов и обеспечивающего рекрутирование лейкоцитов в ткани (Leukaszewicz G. et al., 1995). В течение первого часа после травмы в крови пострадавших с шоком в 1,5–2 раза уменьшается число нейтрофильных гранулоцитов, способных отвечать на хемотаксический стимул. Снижение направленной подвижности лимфоцитов и моноцитов крови формируется через 12–24 часа после травмы (Пивоварова Л. П., 1986).

Ограничение направленной подвижности лейкоцитов обусловлено преимущественно не внутриклеточными дефектами локомоции, а сложными гуморальными влияниями. В частности, повышение концентрации веществ с хемотаксической активностью (ИЛ-8, ИЛ-1 β , ФНО α альфа компонентов комплемента C3a и C5a_{desarg}, лейкотриенов, продуктов деградации фибрина) в крови приводит к снижению направленного перемещения клеток из кровеносного русла в ткани. При тяжелой травме возрастает концентрация в крови ингибиторов и инактиваторов хемотаксических факторов. Ограничение направленной миграции лейкоцитов в очаг повреждения в первые 24–48 часов после травмы обусловлено также блокадой клеточных рецепторов для хемотаксических факторов эндогенными и экзогенными глюкокортикоидами.

Для второй фазы ответа на эндотоксин, длящейся 5–6 часов, характерно повышение концентрации кортизола в плазме, что способствует увеличению числа циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов и антигенпрезентирующих мононуклеаров, экспрессирующих молекулы II класса ГКГС (HLA-DR), и снижению числа Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов в крови (Richardson R. P. et al., 1989).

Тканевая антигемия обусловлена повреждением иммуногенных органов (головной мозг, хрусталик глаза, яичко). Так, при черепно-мозговой травме различной степени тяжести (в том числе и СГМ) происходит повышение концентрации антимозговых антител (АМАТ) уже в момент поступления пострадавших в стационар. При сотрясении головного мозга легкой степени в течение 5–7 дней после травмы концентрация АМАТ нормализуется. При ушибах головного мозга повышенная концентрация АМАТ сохраняется в течение 14–21 суток, а при осложненном течении черепно-мозговой травмы продолжает возрастать (Пивоварова Л. П. и др., 1992). При повторных травмах мозга повышение концентрации АМАТ выражено в большей степени и более продолжительно.

У пациентов с изолированной черепно-мозговой травмой (в отличие от пострадавших с монотравмой иной локализацией) содержание в крови цитотоксических Т-лимфоцитов и HLA-DR мононуклеаров в крови уменьшается, а в цереброспинальной жидкости возрастает. У этих пациентов обнаруживается умеренная гранулоцитопения, значительное усиление спонтанной (не направленной) подвижности лейкоцитов крови и снижение их поглотительной способности. Наряду с этим индуцированная хлоромином флуоресценция моноцитов крови усиливается, что является свидетельством незавершенности внутриклеточного проведения сигнала активации. Такое состояние определяется как праймированность клеток и характеризуется высокой готовностью к активации при меньшей дозе активирующего фактора. С появлением в крови многочисленных биологически активных веществ, праймированных лейкоцитов и снижением их направленной миграции в ткани связано развитие системного воспалительного ответа (Маянский Д. Н., 1995).

Тяжелая механическая травма сопровождается длительно сохраняющейся антигенемией вследствие обширных гематом мягких тканей, развития травматического токсикоза и ранних гнойных осложнений. Дополнительным источником антигенов являются инфузии консервированной донорской крови, что безусловно влияет на формирование вторичного иммунодефицита.

Таким образом, реакция иммунной системы на антигенную инвазию на первом этапе характеризуется активацией неспецифических реакций, обусловленных секрецией провоспалительных цитокинов, остро развивающейся дисфункцией Т-лимфоцитов и уменьшением их количества. Тканевые макрофаги и моноциты крови способны в определенной степени компенсировать дефицит Т-клеточного иммунитета и поэтому играют важнейшую роль в формировании резистентности организма к тяжелой травме (Browder W. et al., 1990).

Эффективность элиминации антигенов и токсинов зависит от компетентности ИС пострадавших (Lowry S. F., 1993), функционального состояния печени и почек, степени иммуносупрессивности средств и методов противошокового лечения (Cheadle W. G., 1989; Richardson R. P. et al., 1989).

13.1.6. ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ТОКСИКОЗ

Уменьшение ОЦК приводит к выраженным нарушениям гомеостаза: ограничивается микроциркуляция в органах и тканях, нарушается обмен веществ между паренхиматозными клетками и кровеносным руслом, изменяется обмен газов в организме, метаболические процессы характеризуются преобладанием катаболизма белков, активацией перекисного окисления липидов и гликолиза. Эти изменения, с одной стороны, являются причиной вторичной эндогенной антигенемии и эндотоксикоза, с другой

вследствием распространенной активации эффекторных клеток иммунной системы — моноцитов и тканевых макрофагов, тучных клеток и нейтрофильных гранулоцитов, тромбоцитов.

Сыворотка крови мышей уже через час после тяжелой травмы приобретает тенденцию к супрессии иммунного ответа, а через сутки число антителообразующих клеток в селезенке мышей-реципиентов сыворотки травмированных животных уменьшается в 1,8 раза. Иммуносупрессирующий фактор имеет белковую природу и, очевидно, относится к протеазам: он термолабилен и чувствителен к ингибитору протеаз — контрикалу, так как температурная обработка сыворотки травмированных животных, равно как и преинкубация с контрикалом, лишает ее иммуносупрессорных свойств.

Таким образом, токсемия, болевая афферентация, массивная кровопотеря, гипоксия и антигенемия являются мощными модуляторами иммунного ответа. Эти данные составляют основу для поиска средств и методов патогенетической фармакопрофилактики посттравматической иммунодепрессии. Однако возникает вопрос о маркере эффективности такой фармакопрофилактики, то есть о тех ключевых клетках или этапах иммунного ответа, которые являются основной мишенью для патогенетических (и одновременно иммуносупрессорных) факторов травмы.

13.2. ПАТОГЕНЕЗ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Интегральным результатом и показателем эффективности многочисленных реакций, происходящих на уровне клеток иммунной системы, является гуморальный иммунный ответ, оцениваемый в эксперименте по накоплению антителообразующих клеток в ответ на антигенную стимуляцию, в клинике — по уровню продукции иммуноглобулинов. Важнейшими из этих реакций являются миграция стволовых кроветворных клеток, Т- и В-лимфоцитов и их кооперативное взаимодействие с антигенпредставляющими клетками при формировании иммунного ответа.

Стволовые кроветворные клетки и предшественники Т- и В-лимфоцитов при тяжелой механической травме активно мигрируют на костный мозг. В селезенке тяжело травмированных мышей формируется больше кроветворных колоний, чем у контрольных животных. Об усилении миграции стволовых клеток из костного мозга при тяжелой травме свидетельствует уменьшение их количества в костном мозге. Так, перенос дозированного количества клеток костного мозга травмированного донора сингенному летально облученному реципиенту характеризуется меньшим количеством колоний в селезенке, чем в селезенке реципиентов клеток костного мозга интактных доноров.

Если учесть, что миграция стволовых кроветворных клеток происходит не только в периферические органы иммунной системы (в том числе и селезенку), а захватывает и центральные, в частности тимус, то усиление ее при тяжелой травме безусловно имеет приспособительное значение, суть которого состоит в восстановлении пула Т-лимфоцитов в вилочковой железе и крови. Последнее происходит вследствие усиления миграции Т-лимфоцитов из тимуса. Миграция В-клеток ограничивается, что предопределяет численный дисбаланс Т- и В-лимфоцитов периферической крови.

В селезенке реципиентов «иммунных» макрофагов (захвативших и переработавших антиген) травмированных доноров накапливается в два раза больше АОК, чем в селезенке реципиентов «иммунных» макрофагов и интактных доноров.

Таким образом, ограничение накопления АОК при шоке обусловлено не патологией антигенпредставляющих клеток (ибо функция последних не страдает и даже усиливается), а угнетением функции Т-лимфоцитов и снижением функциональной активности В-клеток.

Патология хелперной функции Т-клеток может быть обусловлена нарушением экспрессии СР-4 корцептора, в норме стабилизирующего взаимодействие Т-клеточного рецептора (ТКР) с антигеном в комплексе с молекулами II класса ГКГС (мономорфным эпитопом бета-цепи молекул DR, DQ, DP антигенпредставляющих клеток), а также ограничением или блокадой проведения сигнала активации в результате инактивации внутриклеточных звеньев сигнализации токсинами и метаболитами, кортикостероидами. Взаимодействие антигенного комплекса с молекулами ТКР, не сопровождающееся формированием сигнала активации, ограничивает продукцию ИЛ-2. В конечном итоге нарушается дифференцировка Т-клеток в Т-хелперы, а значит, и продукция фактора стимуляции В-клеток — интерлейкина-4 (ИЛ-4).

Патология В-лимфоцитов может быть вызвана нарушением антигензависимой программы дифференцировки В-клеток (образование В-лимфоцитов, содержащих поверхностные иммуноглобулины, из пре-В-клеток в костном мозге) либо антигензависимой программы, индуцируемой контактом с антигеном и Т-лимфоцитами-хелперами.

Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов не страдает. Перенос сингенной суспензии селезенки, в которой происходит антигензависимая дифференцировка пре-В-клеток в В-лимфоциты, травмированных доноров вместе с антигеном приводит к большему накоплению АОК по сравнению с таковым в организме мышей-реципиентов спленоцитов контрольных мышей. Эти данные свидетельствуют о том, что патология В-лимфоцитов — это патология их антигензависимой дифференцировки.

Таким образом, у пострадавших с шоком в первые сутки после травмы развиваются как приспособительные, так и патологические реакции иммунной системы. Первые включают активацию миграционных процессов, прежде всего стволовых кроветворных клеток, Т-лимфоцитов, а также усиление дифференцировки пре-В-клеток в В-лимфоциты и повышение способности макрофагов и индукции гуморального иммунного ответа. Однако эти реакции могут оказаться неэффективными из-за развития иммуносупрессии. Последняя обусловлена угнетением миграции В-лимфоцитов из костного мозга и их функциональной активности, ингибированием хелперной функции Т-клеток и их кооперативного взаимодействия с В-лимфоцитами.

Своевременная адекватная противошоковая терапия, направленная на ограничение болевой афферентации, восстановление ОЦК, устранение гипоксии и эндогенного токсикоза, составляет основу патогенетической профилактики посттравматической иммунной недостаточности, а воздействия, направленные на восстановление собственно иммунной системы на фоне уже развившегося иммунодефицита, могут составить основу патогенетической коррекции иммунных реакций.

13.3. ИММУННЫЙ СТАТУС ПОСТРАДАВШИХ С ШОКОМ

13.3.1. СОДЕРЖАНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ И ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ

В течение первого часа после тяжелой механической травмы в крови пострадавших наблюдается умеренный лейкоцитоз, обусловленный прежде всего лимфоцитозом, выраженность которого соответствует тяжести травмы и шока. В момент поступления пациентов в противошоковое отделение лимфоцитоз сменяется лимфоцитопенией, развивается нейтрофильный гранулоцитоз. Эта неспецифическая реакция является по своим механизмам выражением стресс-реакции, ее адренергического и глюкокортикоидного компонентов. Адренергическая стимуляция тонуса резистивных сосудов, соединительно-тканых капсул функциональных депо крови (селезенки, печени и др.), активация механизмов, инициирующих поступление лимфоцитов в костный мозг, глюкокортикоидобусловленный выход костномозгового гранулоцитарного резерва, а также гибель кортизолчувствительной популяции тимоцитов обуславливают перемещение нейтрофилов в кровеносное русло, а лимфоцитов — в костный мозг. Эта реакция является защитной, поскольку направлена на повышение фагоцитарной емкости крови и усиление роли иммунокомпетентных клеток в регуляции костномозгового кроветворения.