

## Застосування препарату Біоцерулін у комплексі інтенсивної терапії у постраждалих з тяжкою політравмою

І.Р.Малиш, Л.В.Згржебловська, І.А.Бешлей, П.Д.Дворський

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (ректор — член-кор. АМН України, професор Ю.В.Вороненко), Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф (директор — професор Г.Г.Рошчін), Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги (головний лікар — к.мед.н. О.А.Ткаченко)  
Київ, Україна

Стаття присвячена вивченню впливу препарату Біоцерулін на перебіг травматичної хвороби у постраждалих з тяжкою політравмою. Його використання дозволяє знизити частоту розвитку дихальної недостатності у 2,7 разу, серцево-судинної недостатності — у 2,4 разу, печінкової недостатності — у 1,9 разу, ниркової недостатності — у 11,4 разу. Спостерігається стабілізація функцій життєво важливих органів та систем вже на 5-6 добу посттравматичного періоду, що підтверджується при проведенні оцінки тяжкості стану травмованих за шкалою APACHE-II. При доповненні інтенсивної терапії застосуванням препарату Біоцерулін тривалість проведення штучної вентиляції легенів скоротилася на 16,3%, частота розвитку синдрому поліорганної недостатності знизилася на 26,7%, рівень летальності знизився на 13,3%.

**Ключові слова:** політравма, синдром поліорганної недостатності, імунна відповідь, синдром системної запальної відповіді.

### Вступ

Синдром поліорганної недостатності (СПОН) є найбільш частою причиною смерті у відділеннях інтенсивної терапії, починаючи з 90-х років минулого сторіччя [1]. Даний синдром характеризується розвитком комплексної та всеосяжної відповіді організму, що включає імунні, метаболічні, нейроендокринні, запальні компоненти відповіді на тяжку травму [2-4].

У 1969 р. Skillman першим описав синдром, що включає респіраторну недостатність, гіпотензію, сепсис і жовтяницю, потім у 1973 р. Tilney виявив закономірності перебігу СПОН, назвавши даний синдром «невирішеною проблемою інтенсивної терапії» [5]. Протягом останніх десятиліть рівень летальності при СПОН значно не знизився, останній корелює із числом систем органів, залучених у даний синдром, і варіює від 30% до 100% [15]. У США вартість лікування хворого зі СПОН становить 150000 доларів [6].

В останні два десятиліття зусилля дослідників були спрямовані на пошук специфічного агента — «причини» розвитку СПОН. Такою причиною вважали розвиток неконтрольованої інфекції [7]. Пізніше стало відомо, що інфекційні ускладнен-

ня розвиваються лише в 50% пацієнтів зі СПОН [8]. Надалі фокус досліджень причини СПОН перемістився на вивчення факторів системної запальної відповіді організму на травму, шок і сепсис [9]. Відкриття безлічі прозапальних медіаторів привнесло багато теорій, що пояснюють розвиток СПОН, і оптимізм у плані можливого лікування даного синдрому. Були проведені дослідження зі створення лікувальних антимедіаторних стратегій [10, 11]. Незважаючи на обнадійливі результати експериментальних досліджень, клінічні спроби попередити або зменшити вираженість системної запальної відповіді організму на травму виявилися безуспішними [12, 13]. На наш погляд, пильне вивчення факторів, відповідальних за розвиток стресорної відповіді у тяжкотравмованих, є, можливо, ключем до розробки ефективних стратегій попередження й лікування СПОН.

Одним із ключових моментів у розвитку синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) є активація клітин запалення, у результаті чого відбувається міграція нейтрофілоцитів у вогнище запалення, фагоцитоз, оксидативний і неоксидативний кілінг [14]. Нейтрофілоцити, гладкі клітини, фагоцити, тромбоцити є важливими клі-

тинними компонентами запальної реакції [15]. Будучи стимульованими, ці клітини виділяють медіатори запалення, які викликають ушкодження тканин [16]. Активація нейтрофілоцитів відбувається у відповідь на зв'язування зі специфічними рецепторами на мембрані клітини або хемотактичною речовиною або комплексом антиген-антитіло [17]. Рецептори нейтрофілоцитів реагують із Fc-фрагментом імуноглобуліну G або M, компонентами 35a, C3b, C3bi комплекменту, метаболітами арахідонової кислоти та низькомолекулярними хемотактичними пептидами [18]. Подальша активація клітин запалення веде до міграції лейкоцитів до вогнищ ушкодження тканин. Даний процес відбувається під впливом речовин хемоаттрактантів, утворених у великій кількості у місцях ушкодження тканин [19].

Нейтрофілоцити мають фактори антимикробного захисту, не залежні від метаболізму кисню [20]. Вони включають лізосомальні кислі гідролази та спеціалізовані некаталітичні протеїни з мікроцидною активністю [21, 22].

Одним з моментів, що визначає перехід ССЗВ в СПОН, є вираженість ушкодження як травмованих тканин, так і тканин віддалених органів клітинами запалення [23]. За даний процес відповідальні лізосомальні ензими, позаклітинні протеази та активовані кисневі радикали [24]. Механізми ушкодження тканин включають перекисне окислення ліпідів, ушкодження ДНК, окис-

лення сульфгідрильних груп у білках, руйнування компонентів позаклітинного матриксу [25].

Таким чином, локальний кілінг і лізис некритичних тканин, які є «підсумком» запальної відповіді організму, носять протективний характер, однак якщо ушкодження клітинами запалення тканин приймає риси системного рівня, це веде до ушкодження віддалених органів [24]. Саме тому дана відповідь організму вважається дезадаптивною і неминуче веде до розвитку СПОН [24]. Виходячи з цього, СПОН можна вважати системним процесом, що включає надлишкову запальну відповідь, яка формується циркулюючими факторами, що викликають ушкодження віддалених органів [23].

Саме тому, на наш погляд, для попередження розвитку та лікування СПОН доцільно застосовувати препарати, які мають антиоксидантну, протизапальну, імуномодулюючу дію. До таких препаратів, що мають вищенаведені ознаки, на наш погляд, відноситься препарат Біоцерулін (церулоплазмін).

Мета дослідження: встановити вплив модифікованої інтенсивної терапії з використанням препарату Біоцерулін на частоту розвитку дихальної, серцево-судинної, печінкової, ниркової недостатності, тяжкість стану за шкалою АРАСНЕ-II, тривалість штучної вентиляції легенів (ШВЛ), показники летальності у постраждалих з тяжкою політравмою.

Таблиця 1

### Частота розвитку дихальної, серцево-судинної, печінкової, ниркової недостатності у постраждалих досліджуваних груп

Показник	Групи	Посттравматичний період, доба			
		1-3	4-7	8-10	11-14
Дихальна недостатність, %	1	71,0±4,53	75,0±4,33 P1=0,99	69,0±4,62 P1=0,81	60,0±4,89 P1=0,45
	2	51,42±5,97 P2=0,015	42,85±5,91 P1=0,81 P2 < 0,0005	30,0±5,47 P1=0,36 P2 < 0,0005	22,85±5,01 P1=0,93 P2 < 0,0001
Серцево-судинна недостатність, %	1	72,0±4,48	36,0±4,80 P1 < 0,0005	36,1±4,80 P1=0,99	42,0±4,93 P1=0,96
	2	48,57±5,97 P2=0,003	28,57±5,39 P1=0,015 P2=0,69	24,28±5,12 P1=0,99 P2=0,183	18,57±4,64 P1=0,99 P2=0,0006
Печінкова недостатність, %	1	—	32,0±4,66	30,0±4,58 P1=0,99	29,0±4,29 P1=0,99
	2	—	—	11,42±3,80 P2=0,003	15,71±4,34 P1=0,99 P2=0,012
Ниркова недостатність, %	1	—	—	12,0±3,24	49,0±4,99 P1 < 0,0005
	2	—	—	5,71±2,77 P2=0,36	4,28±2,41 P1=0,99 P2 < 0,0005

**Примітки:** P1 — вірогідність розбіжностей у порівнянні з попереднім етапом дослідження; P2 — вірогідність розбіжностей у порівнянні з показниками у постраждалих першої групи.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 100 постраждалих з тяжкою політравмою віком від 15 до 60 років. Тяжкість травми за шкалою ISS склала  $42 \pm 3,9$  бала, тяжкість стану цих травмованих до госпіталізації за шкалою АРАСНЕ-II склала  $36 \pm 4,9$  бала. В дослідження були включені тяжкотравмовані, у яких посттравматичний період ускладнився розвитком СПОН. У залежності від стратегії інтенсивної терапії постраждали були розділені на 2 групи: перша ( $n=70$ ) — група контролю, друга — група дослідження ( $n=30$ ). У травмованих другої групи комплекс інтенсивної терапії був доповнений внутрішньовенним введенням препарату Біоцерулін у дозі 300 мг на добу протягом 5 діб.

З метою вивчення впливу запропонованої нами методики інтенсивної терапії на частоту розвитку синдрому поліорганної недостатності у травмованих для діагностики даного синдрому ми використовували модифіковану шкалу Denever MOF Score, що дозволяло діагностувати і кількісно охарактеризувати синдром поліорганної недостатності у травмованих. Дана шкала включає оцінку легеневої, ниркової, печінкової, серцевої функції. Для оцінки ефективності даної методики як способу лікування й попередження ускладнень у посттравматичному періоді ми досліджували тяжкість стану травмованих за шкалою АРАСНЕ-II протягом посттравматичного періоду, тривалість примусової ШВЛ у постраждалих, тривалість ШВЛ із  $\text{FiO}_2$  більше 0,45, а також тривалість ШВЛ із позитивним тиском наприкінці видиху більше 5 см вод.ст., тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та летальність у досліджуваних групах постраждалих з важкою політравмою.

Результати оброблені за допомогою статистичної програми Statistica. Вірогідність різниці оцінена за допомогою дисперсійного аналізу повторних змін, а також за допомогою t-критерію Стюдента з поправками Бонферроні.

## Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано частоту розвитку дихальної, серцево-судинної, печінкової, ниркової недостатності у постраждалих усіх груп, що наведено в табл. 1. Очевидно, що у постраждалих першої групи на 3-ю добу посттравматичного періоду відзначалася недостатність дихальної й серцево-судинної системи в 70% випадків. На 4-7 добу недостатність серцево-судинної системи виявлялась у 2 рази рідше, дихальна недостатність виявлялась із попередньою частотою. У 32% випадків виявлялась печінкова недостат-

ність. На 8-10 добу спостереження у постраждалих першої групи відзначене деяке зниження частоти дихальної недостатності, частота серцево-судинної та печінкової недостатності залишалася попередньою, а в 12% випадків діагностувалась ниркова недостатність. На 11-14 добу у постраждалих першої групи виявився деякий регрес дихальної недостатності, поряд з наростанням серцево-судинної та ниркової недостатності.

Як свідчить табл. 1, у постраждалих другої групи, де інтенсивна терапія була доповнена введенням препарату Біоцерулін, на 1-3 добу посттравматичного періоду була виявлена дихальна та серцево-судинна недостатність. У той же час у першій групі дихальна недостатність була діагностована у 1,4 разів, а серцево-судинна недостатність — у 1,5 разів частіше, ніж у другій. На 4-7 добу посттравматичного періоду у травмованих першої групи дихальна недостатність виявлялась в 1,8 разу, а недостатність серцево-судинної системи у 1,3 разу частіше, ніж у другій групі. Слід зазначити, що в першій групі на даному етапі дослідження була діагностована печінкова недостатність у 32% випадків. На 8-10 добу в другій групі дихальна недостатність виявлялась лише у 30% випадків, а серцево-судинна недостатність — у 24,3% випадків. Поряд з цим, у першій групі дихальна недостатність діагностувалася у 2,3 разу, пе-

Таблиця 2

### Тяжкість стану постраждалих за шкалою АРАСНЕ-II

Доба	1 група	2 група
1-2	$27,5 \pm 0,36$	$28,14 \pm 0,23$ $P2=0,11$
3-4	$27,33 \pm 0,40$ $P1=0,99$	$25,35 \pm 0,22$ $P1 < 0,005$ $P2 < 0,0005$
5-6	$26,31 \pm 0,48$ $P1=0,60$	$23,55 \pm 0,26$ $P1 < 0,005$ $P2=0,15$
7-8	$24,12 \pm 0,65$ $P1=0,042$	$21,81 \pm 0,23$ $P1 < 0,005$ $P2 < 0,0005$
9-10	$23,96 \pm 0,68$ $P1=0,99$	$20,4 \pm 0,31$ $P1 < 0,005$ $P2 < 0,0005$
11-12	$20,89 \pm 0,77$ $P1=0,018$	$17,32 \pm 0,17$ $P1 < 0,005$ $P2 < 0,0005$
13-14	$21,65 \pm 0,88$ $P1=0,99$	$13,54 \pm 0,22$ $P1 < 0,005$ $P2 < 0,0005$

**Примітки:** P1 — вірогідність розбіжностей у порівнянні з попереднім етапом дослідження; P2 — вірогідність розбіжностей у порівнянні з показниками у постраждалих першої групи.

Таблиця 3

## Строки проведення ШВЛ у постраждалих досліджуваних груп

	1 група	2 група
ШВЛ, год.	186,89±5,15	160,08±0,83 P2 < 0,0005
ШВЛ+ПТКВ > 6 см вод. ст., год.	132,39±6,43	79,55±0,57 P2 < 0,0001
ШВЛ з FiO <sub>2</sub> > 0,45, год.	165,0±4,95	140,30±0,72 P2 < 0,0001

**Примітка:** P2 — вірогідність розбіжностей у порівнянні з показниками у постраждалих першої групи.

цинкова недостатність — у 2,7 разу; ниркова недостатність — у 2,1 разу частіше, ніж у другій. Аналогічні результати отримані і на четвертому етапі дослідження: у другій групі недостатність дихальної системи виявлялася у 2,7 разу, серцево-судинної системи — у 2,4 разу, печінкова недостатність — у 1,9 разу, ниркова недостатність — у 11,4 разу рідше, ніж у першій.

Оцінка тяжкості стану постраждалих обох груп за шкалою APACHE-II наведена в табл. 2, з якої видно, що у постраждалих другої групи вже з 3-4-ї доби дослідження показники шкали APACHE-II були вірогідно нижче, ніж у першій групі. Імовірно, що використання препарату Біоцерулін дозволяє стабілізувати функцію життєво важливих органів вже в ранньому посттравматичному періоді.

Важливі дані отримані при вивченні тривалості проведення ШВЛ у досліджуваних постраждалих (табл. 3).

Як видно, у постраждалих першої групи у зв'язку з наявністю дихальної недостатності,

розвитком РДС потрібно було проведення подовженої ШВЛ, а саме ШВЛ із ПТКВ та ШВЛ із FiO<sub>2</sub> > 0,45. Частота розвитку СПОН у постраждалих першої групи склала 70%, летальність у даній групі склала 50%.

При доповненні інтенсивної терапії застосуванням препарату Біоцерулін у дозі 300 мг/добу протягом 5 діб посттравматичного періоду строки проведення ШВЛ у пацієнтів, які згодом вижили, скоротилися, а тривалість проведення ШВЛ із ПДКВ > 6 см вод.ст. — зменшилась в 1,67 разу. СПОН у групі, де використовувався Біоцерулін, розвинувся у 13 постраждалих (43,33%), померло 11 чоловік, і летальність у цій групі склала 36,67%.

## Висновки

1. Використання препарату Біоцерулін у комплексі інтенсивної терапії дозволяє знизити частоту розвитку дихальної недостатності у 2,7 разу, серцево-судинної недостатності — у 2,4 разу, печінкової недостатності — у 1,9 разу, ниркової недостатності — у 11,4 разу у постраждалих з тяжкою політравмою.

2. Застосування препарату Біоцерулін у комплексі інтенсивної терапії дозволяє стабілізувати функцію життєво важливих органів та систем вже на 5-6 добу посттравматичного періоду, що підтверджується при проведенні оцінки тяжкості стану травмованих за шкалою APACHE-II.

3. При доповненні інтенсивної терапії застосуванням препарату Біоцерулін тривалість проведення ШВЛ скоротилася на 16,3%, частота розвитку СПОН знизилася на 26,7%, а рівень летальності знизився на 13,3%.

## Література

- Ackerman M.H. The systemic inflammatory response, sepsis, and multiple organ dysfunction: New definitions for an old problem // Crit. Care Nurs. Clin. North Am. — 1994. — Vol. 6, №7. — P. 243-250.
- Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24, №5. — P. 163-172.
- Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. Prognosis in acute organ-system failure // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 202, №3. — P. 685-693.
- Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23, №3. — P. 1638-1652.
- Abello P.A., Buchman T.G., Bulkley G.B. Shock and multiple organ failure // Adv. Exp. Med. Biol. — 1994. — Vol. 366, №5. — P. 253-268.
- Barie P.S., Hydo L.J. Influence of multiple organ dysfunction syndrome on duration of critical illness and hospitalization // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 13, №7. — P. 1318-1324.
- Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. — 1997. — Vol. 112, №2. — P. 235-243.
- Fry D.E. Multiple system organ failure // Surg. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 68, №4. — P. 107-122.
- Marshall J.C., Creery D. Pre-clinical models of sepsis // Sepsis. — 1998. — Vol. 2, №4. — P. 187-197.
- Casey L.C., Balk R.A., Bone R.C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 119, №6. — P. 771-778.
- Christman J.W., Holden E.P., Blackwell T.S. Strategies for blocking the systemic effects of cytokines in the sepsis syndrome // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23, №2. — P. 955-963.

12. Bone R.C. Why sepsis trials fail // JAMA. — 1996. — Vol. 21, №3. — P. 565-566.
13. Hoyt D.B., Nuri O.A. Immunosuppression in trauma patients // J. Int. Care Med. — 2001. — Vol. 6, №1. — P. 71-90.
14. Alexander J.W. Mechanism of immunologic suppression in burn injury // J. Trauma. — 2000. — Vol. 30, №2 (Suppl.). — P. 70-75.
15. Hyers T.M., Gee M., Andreadis N.A. Cellular interactions in the multiple organ injury syndrome // Am. Rev. Respir. Dis. — 1997. — Vol. 135, №1. — P. 952-953.
16. Ayala A., Perrin M.M., Wagner M.A. Enhanced susceptibility to sepsis following simple hemorrhage: Depression of Fc and C3b receptor mediated phagocytosis // Arch. Surg. — 2000. — Vol. 125, №4. — P. 70-75.
17. Meakins J.L., McLean A.P.H., Kelly R. Delayed hypersensitivity and neutrophil chemotaxis: Effect of trauma // J. Trauma. — 1998. — Vol. 18, №2. — P. 240-247.
18. Parent C., Eichacker P.Q. Neutrophil and endothelial cell interactions in sepsis // Infect. Dis. Clinic. North. Am. — 1999. — Vol. 2, №6. — P. 427-447.
19. Smith J.A. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword // J. Leukoc. Biol. — 1998. — Vol. 56, №3. — P. 672-686.
20. Korthuis R.J., Anderson D.C., Granger D.N. Role of neutrophil-endothelial cell adhesion in inflammatory disorders // J. Crit. Care. — 1998. — Vol. 9, №1. — P. 47-71.
21. Zallen G., Moore E.E., Johnson J.L. Circulating postinjury neutrophils are primed for the release of proinflammatory cytokines // J. Trauma. — 2002. — Vol. 46, №3. — P. 42-48.
22. Миронов П.И., Альес В.Ф. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа при сепсисе // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — №4. — С. 1-9.
23. Davis J.M., Albert J.D., Tracy K.J. Increased neutrophil mobilization and decreased chemotaxis during cortisol and epinephrine infusions // J. Trauma. — 2001. — Vol. 31, №3. — P. 725-732.
24. Goris R.J.A., Boekhorst T.P.A., Nuytinck J.K.S. Multiple organ failure: Generalized autodestructive inflammation // Arch. Surg. — 1995. — Vol. 120, №3. — P. 1109-1115.
25. Ченский А.Д., Гаркави А.В., Самсон С.П. Травматическая болезнь. Основные принципы лечения // Мед. помощь. — 2003. — №1-2. — С. 21-24.

***И.Р.Малыш, Л.В.Згржебловская, И.А.Бешлей, П.Д.Дворский. Использование препарата Биоцерулин в комплексе интенсивной терапии у пострадавших с тяжелой политравмой. Киев, Украина.***

**Ключевые слова:** политравма, полиорганная недостаточность, иммунный ответ, синдром системного воспалительного ответа.

Статья посвящена изучению влияния препарата Биоцерулин на течение травматической болезни у пострадавших с тяжелой политравмой. Его использование позволяет снизить частоту развития дыхательной недостаточности в 2,7 раза, сердечно-сосудистой недостаточности — в 2,4 раза, печеночной недостаточности — в 1,9 раза, почечной недостаточности — в 11,4 раза. Наблюдается стабилизация функций жизненно важных органов и систем уже на 5-6 сутки посттравматического периода, что подтверждается при проведении оценки тяжести состояния травмированных по шкале АРАСНЕ-II. При дополнении интенсивной терапии применением препарата Биоцерулин длительность ИВЛ сократилась на 16,3%, частота развития СПОН — на 26,7%, уровень летальности — на 13,3%.

***I.R.Malysh, L.V.Zgrzheblovska, I.A.Beshley, P.D.Dvorskiy. Using of Biocerulin in the complex intensive care of multiple injured patients. Kyiv, Ukraine.***

**Key words:** multiple injury, multiple organ failure, immune response, system inflammatory response.

This article is devoted to investigation of influence of Biocerulin (ceruloplasmin) on the clinical course of posttraumatic period. It was shown that addition of this drug decreases the rate of respiratory, cardiovascular, hepatic, and renal failure in early posttraumatic period. APACHE-II scores showed that such kind of intensive therapy provides early stabilization of the vital functions. Clinical effects included the decreasing of mechanical ventilation, incidence of MOF and mortality rate.

*Надійшла до редакції 20.10.2010 р.*