

НАРУШЕНИЯ НЕГАЗООБМЕННЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Ю. А. Чурляев

Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН,
ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк

Impaired Nongas Exchange Functions of the Lung and Their Role in the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome in Severe Brain Injury

Yu. A. Churlyayev

Branch of the Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk
State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Novokuznetsk

Целью проведенного исследования являлось изучение влияния легких на содержание в системном кровотоке адреналина, норадреналина, серотонина, молочной кислоты и определение их роли в развитии ОРДС при тяжелой черепно-мозговой травме. Исследования проведены у 40 пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Основную группу составили 26 человек. При поступлении у пациентов выявлялся ОРДС₁, в дальнейшем, у 12 из них отмечалось его прогрессирование и развитие пневмоний на его фоне. Контрольную группу составили 14 пострадавших. Послеоперационный период у них протекал без осложнений. Определение содержания в смешанной венозной (легочная артерия) и артериальной крови (бедренная артерия) адреналина, норадреналина проводилось флюориметрическим методом, серотонина — флюоресцентным методом [8], а молочной кислоты — энзиматическим методом в динамике в течение 7 суток после получения травмы головного мозга. Проведенные исследования показали, что при ТЧМТ в результате выраженной активации симпатико-адреналовой системы возникает выраженная гуморальная реакция, вследствие чего в притекающей к легким крови значительно повышается концентрация биологически активных веществ, что приводит к «нагрузке» и последующей декомпенсации негазообменных функций легких по инактивации серотонина, норадреналина и поглощения ими лактата, что на фоне нейродистрофических изменений оказывает существенное влияние на развитие ОРДС у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. При этом клинические, рентгенологические и биохимические признаки развития ОРДС появляются на 12–36 часов позже выявленных нарушений негазообменных функций легких.

The study was undertaken to examine the impact of the lung on the content of adrenaline, noradrenaline, serotonin, and lactic acid in systemic blood flow and to define their contribution to the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in severe brain injury (SBI). Forty victims with severe brain injury were examined. A study group comprised 26 patients. On admission, the patients were found to have ARDS₁, later on 12 patients of them were observed to have its progression and to develop pneumonia in its presence. A control group included 14 victims. There were no postoperative complications. During 7 days after brain injury, the time course of changes were determined in the mixed venous (pulmonary arterial) and arterial (femoral arterial) levels of adrenaline and noradrenaline by fluorometry and in those of serotonin and lactic acid by the fluorescence technique [8] and enzymatic assay, respectively. The performed studies have indicated that in SBI, a significant activation of the sympathicoadrenal system results in a noticeable humoral reaction, by increasing the concentration of biologically active substances in the blood flowing to the lung, which leads to a load and subsequent decompensation of nongas exchange functions of the lung in the inactivation of serotonin, noradrenaline, their absorption of lactate, which in the presence of neurodystrophic changes has a great impact on the development of ARDS in victims with SBI. In this case, the clinical, X-ray, and biochemical signs of the development of ARDS appear 12–36 hours after the detected nongas exchange dysfunctions are detectable.

Известно, что при терминальных состояниях венозная кровь, содержащая различные токсические и кислые метаболиты, повышенное количество биологически активных веществ, обуславливает существенную нагрузку на легкие, что может служить важной причи-

ной начальных расстройств негазообменных функций легких. Эти расстройства, как правило, предшествуют развитию классической картины острой легочной недостаточности — острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [1, 2, 3].

Одной из наиболее существенных негазообменных функций легких является контроль уровня биологически активных веществ (БАВ) в системном кровотоке. Легкие на 35–40% метаболизируют норадреналин, метаболизм осуществляется с участием моноаминоксидазы, которая воздействует и на серотонин [4, 5]. Адреналин легкими не захватывается и метаболизму в них не подвергается. Серотонин — биологически активное вещество с выраженным вазоактивным и другими разнообразными действиями, поступаая в легкие, на 80–90% метаболизируется [2, 4, 5]. В нормальных условиях основные запасы серотонина находятся в тромбоцитах и, только при их разрушении, уровень его в крови значительно повышается. Для поглощения легкими серотонина необходима энергия, образующаяся аэробным путем. При образовании лактата потребление легкими серотонина уменьшается [1, 4, 5].

Легкие оказывают существенное влияние и на содержание в общем кровотоке молочной кислоты, играющей далеко не последнюю роль в метаболических процессах [4, 6], которая является для них важным энергетическим субстратом. Количество лактата служит показателем аэробного метаболизма, однако гиперпродукция его в легких не является только следствием низкого pO_2 в их тканях [4]. В зависимости от оксигенации, КОС и уровня концентрации метаболитов в крови легкие осуществляют захват или выброс лактата. Захват происходит на фоне низкой оксигенации, высокой концентрации метаболитов в крови и снижения pH. Выброс наблюдается при сдвиге pH в сторону алкалоза. Лактат препятствует гипоксической адреналовой вазоконстрикции. Избыток лактата не всегда свидетельствует о гипоксических изменениях в тканях [4, 5].

Известно, что при тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) отмечается высокая частота развития легочных осложнений (ОРДС, пневмония, нейрогенный отек легких), но нарушения негазообменных функций легких и их роль в развитии легочных осложнений в литературе отражены не в полной мере.

Цель исследования. Изучить влияние легких на содержание в системном кровотоке адреналина, норадреналина, серотонина, молочной кислоты и определить их роль в развитии острого респираторного повреждения легких при тяжелой черепно-мозговой травме.

Материалы и методы

Исследования проведены у 40 пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Основную группу составили 26 пациентов. По характеру травматического повреждения головного мозга они были распределены следующим образом: сдавление головного мозга внутричерепными гематомами (эпи-, субдуральными, внутримозговыми) на фоне его тяжелого ушиба

— 23 пациента, тяжелый ушиб головного мозга — 3 человека. Степень утраты их сознания оценивалась по шкале ком Глазго и равнялась — 4-8 баллам, и состояние пострадавших расценивалось как крайне тяжелое. Они поступали в фазе грубой клинической декомпенсации [7]. Возраст пострадавших — $39,3 \pm 5,6$ лет. При поступлении у больных выявлялся ОРДС₁, в дальнейшем, у 12 из них отмечалось его прогрессирование с развитием пневмоний.

Пострадавшим со сдавлением головного мозга внутричерепными гематомами выполнялись следующие оперативные вмешательства: костнопластическая трепанация черепа, декомпрессивная костнопластическая трепанация черепа, удаление внутричерепных гематом, очагов размозжения, энцефалотомия, пункция и дренирование желудочков мозга. Оперативные вмешательства выполнялись в условиях эндотрахеального наркоза (нейролептаналгезия). Консервативное лечение проводилось у пациентов с тяжелым ушибом головного мозга. Комплекс лечения включал в себя общие мероприятия, направленные на искусственное поддержание функции жизненно важных органов и систем организма (дыхания, кровообращения, метаболизма), и специфические, направленные на защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, функции гематоэнцефалического барьера, метаболизма и ликворциркуляции, предупреждение и лечение отека-набухания мозга, внутричерепной гипертензии, нейромедиаторных и других нарушений.

Проводилось комплексное обследование больных, включающее в себя клиническую оценку неврологического статуса, рентгенологические исследования (компьютерная томография, ангиография и рентгенография органов грудной клетки), нейрофизиологические методы исследования (ЭЭГ, АВСП и ЭХО-ЭС), измерение ВЧД (эпидуральное), а при повреждении головного мозга в задней черепной ямке — супра- и субтенториальное (Авторское свидетельство на изобретение № 1821128), и давление в легочной артерии (с использованием катетера Сван-Ганца), исследование газового состава венозной и артериальной крови, КОС, биохимических показателей крови.

Определение содержания в смешанной венозной (легочная артерия) и артериальной крови (бедренная артерия) адреналина, норадреналина проводилось флюориметрическим методом, серотонина — флюоресцентным методом [8], а молочной кислоты — энзиматическим методом на анализаторе финского производства с использованием наборов реактивов немецкой фирмы «Boehringer Mannheim». Исследования проводились в динамике в течение 7 суток после получения травмы головного мозга.

Контрольную группу составили 14 пострадавших с ТЧМТ (сдавление головного мозга эпи-, субдуральными и внутримозговыми гематомами на фоне его ушиба средней степени тяжести — 12 пациентов; ушиб головного мозга тяжелой степени — 2 человека) со степенью утраты сознания по ШКГ — 7–8 баллов. Средний возраст — $36,9 \pm 7,8$ лет. Общее состояние пострадавших расценивалось как крайне тяжелое, и поступали они в фазе грубой клинической декомпенсации. Послеоперационный период у них протекал без осложнений.

Анализ данных проводился при помощи пакета программ CPSS 10 [9].

Результаты и обсуждение

Динамика содержания в смешанной венозной и артериальной крови адреналина, норадреналина, свободного серотонина и молочной кислоты у пострадавших основной группы представлена в табл. 1. По данным указанной таблицы достоверной разницы между уровнем содержания адреналина в смешанной венозной и артериальной крови за весь период исследований не отмечалось. Его уровень как в смешанной венозной, так и в артери-

Таблица 1

Содержание адреналина, норадреналина, серотонина и лактата в смешанной венозной и артериальной крови, парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови, показатели внутричерепного давления и давления в легочной артерии при тяжелой черепно-мозговой травме ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=14)	Основная группа			
		1-е сутки (n=26)	3-и сутки (n=26)	5-е сутки (n=24)	7-е сутки (n=24)
Адреналин — нмоль/л:					
венозная кровь	5,0±1,2	8,1±1,2*	16,3±3,3*	17,6±1,2*	12,9±1,9*
артериальная кровь	5,3±1,1	8,0±2,0	16,6±3,9*	18,0±1,0*	12,7±1,5*
Норадреналин — нмоль/л:					
венозная кровь	7,1±0,5°	12,9±0,6* °	16,4±0,1*	22,1±1,2*	19,9±2,8* °
артериальная кровь	4,9±0,3	9,8±0,9*	16,2±0,2*	21,8±1,1*	14,2±1,2*
Серотонин — мкмоль/л:					
венозная кровь	1,3±0,2°	2,2±0,1* °	2,7 ±0,1*	3,2±0,3*	2,9±0,2* °
артериальная кровь	0,7±0,1	1,7±0,2*	2,6±0,1*	3,1±0,2*	2,3±0,1*
Лактат — ммоль/л:					
венозная кровь	1,2±0,1°	2,2±0,1* °	2,7±0,1*	2,4±0,2*	2,4±0,2* °
артериальная кровь	0,7±0,05	1,6±0,2*	2,6±0,1*	2,1±0,2*	1,8±0,1*
Давление в легочной артерии — мм рт. ст.	24,2±1,3	29,1±1,2*	31,8±1,4*	32,1±1,5*	30,0±1,2*
Внутричерепное давление — мм рт. ст.	13,8±1,4	18,8±1,3*	25,0±2,9*	27,5±2,0*	21,8±3,5*
PaO ₂ мм рт. ст.	94,8±2,6	83,6±1,8*	88,2±2,0*	88,4±1,9*	92,8±2,5
PaCO ₂ мм рт. ст.	33,2±1,2	32,0±2,4	31,1±1,8	30,9±2,1	31,9±2,1

Примечание. * — достоверность сравнения средних показателей основной группы с показателями контрольной группы ($p < 0,05-0,001$); ° — достоверность сравнения средних показателей венозной крови с артериальной ($p < 0,05-0,001$).

альной крови значительно повышался на 3-и и 5-е сутки, статистически достоверно снижаясь на 7-е. В сравнении с контрольной группой содержание адреналина в крови оставалось на протяжении всего периода исследований высоким.

Выявлялось отсутствие достоверной разницы по содержанию норадреналина, свободного серотонина и молочной кислоты в смешанной венозной и артериальной крови на 3–5-е сутки, в 1-е сутки достоверная разница сохранялась и вновь появлялась на 7-е сутки исследований. В крови «до» легких и «после» них уровень норадреналина, свободного серотонина и лактата достоверно повышался с 1-х по 5-е сутки, оставаясь повышенным и на 7-е.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у больных с ТЧМТ происходила выраженная активация симпатико-адреналовой системы, что проявлялось повышением концентрации адреналина, норадреналина и свободного серотонина в смешанной венозной и артериальной крови. Повышение уровня молочной кислоты также свидетельствовало об активации симпатико-адреналовой системы. Динамика систолического давления в легочной артерии, ВЧД и газового состава крови представлена в табл. 1. По её данным давление в легочной артерии и ВЧД у пострадавших были повышены и значительных нарушений по газовому составу артериальной крови не выявлялось.

Таким образом, снижение венозно-артериальной разницы, вплоть до ее отсутствия, по содержанию свободного серотонина, норадреналина и молочной кислоты свидетельствовало о нарушении их метаболизма в легких. Существенных изменений по газам крови у этих пострадавших не

отмечалось. Систолическое давление в легочной артерии и ВЧД оставались повышенными на протяжении всего периода исследований.

Как указано выше, у 12 больных наблюдалось прогрессирование ОРДС с развитием пневмоний, поэтому мы сочли целесообразным провести анализ изменений метаболизма изучаемых субстанций в легких с различными стадиями ОРДС и развившимися на его фоне пневмониями. Уровень содержания адреналина, норадреналина, свободного серотонина, лактата в смешанной венозной и артериальной крови, давление в легочной артерии, ВЧД и парциальное давление газов артериальной крови при различных стадиях ОРДС и пневмониях на его фоне представлены в табл. 2. При всех стадиях ОРДС и пневмониях на его фоне разницы между уровнями содержания адреналина в смешанной венозной и артериальной крови не было отмечено. Наблюдалось значительное повышение уровня адреналина при всех стадиях ОРДС и, особенно, при ОРДС₂₋₄ и при пневмониях на его фоне.

Уровень норадреналина, свободного серотонина и лактата также был значительно повышен в крови «до» и «после» легких у больных при ОРДС₁₋₄ и пневмониях на его фоне и значимо отличался от контрольных величин. Венозно-артериальная разница сохранялась лишь при I стадии, а при ОРДС₂₋₃+пневмония исчезала, а при РСВ₄+пневмония разница становилась обратной.

Следует отметить, что клинические, рентгенологические и биохимические (PaCO₂ и PaO₂) признаки развития ОРДС появлялись на 12–36 часов позже выявленных нарушения негемообменных функций легких.

Таблица 2

Содержание адреналина, норадреналина, серотонина и лактата в смешанной венозной и артериальной крови, парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови, показатели внутричерепного давления и давления в легочной артерии при различных стадиях острого респираторного дистресс-синдрома ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=14)	ОРДС ₁ (n=12)	ОРДС ₂ (n=12)	ОРДС ₃ (n=12)	ОРДС ₂₋₄ + пневмония (n=9)
Адреналин — нмоль/л:					
венозная кровь	5,0 ± 1,2	8,2 ± 1,1*	15,9 ± 2,8*	18,8 ± 2,5*	18,5 ± 3,9*
артериальная кровь	5,3 ± 1,1	8,1 ± 1,0*	15,2 ± 3,1*	17,5 ± 2,6*	18,0 ± 3,0*
Норадреналин — нмоль/л:					
венозная кровь	7,1 ± 0,5°	14,2 ± 0,8*°	17,3 ± 1,1*	20,8 ± 0,2*	27,5 ± 1,2*°
артериальная кровь	4,9 ± 0,3	10,1 ± 0,6*	16,9 ± 0,9*	19,3 ± 1,0*	32,4 ± 1,1*
Серотонин — мкмоль/л:					
венозная кровь	1,3 ± 0,2°	2,8 ± 0,4*°	2,9 ± 0,4*	3,1 ± 0,6*	3,5 ± 0,2*°
артериальная кровь	0,7 ± 0,1	1,6 ± 0,2*	2,6 ± 0,3*	2,9 ± 0,6*	4,2 ± 0,1*
Лактат — ммоль/л:					
венозная кровь	1,2 ± 0,1°	2,5 ± 0,05*°	2,6 ± 0,1*	2,7 ± 0,05*	3,2 ± 0,2*°
артериальная кровь	0,7 ± 0,05	2,1 ± 0,1*	2,5 ± 0,1*	2,7 ± 0,1*	4,2 ± 0,3*
Давление в легочной артерии — мм рт. ст.	24,2 ± 1,3	25,1 ± 1,1	34,5 ± 1,8*	37,9 ± 1,3*	49,1 ± 1,2*
Внутричерепное давление — мм рт. ст.	13,8 ± 1,4	15,9 ± 1,8	25,4 ± 2,1*	32,1 ± 2,0*	39,7 ± 4,2*
PaO ₂ мм рт. ст.	94,8 ± 2,6	84,5 ± 2,5*	73,6 ± 2,1*	59,8 ± 2,6*	51,3 ± 3,1*
PaCO ₂ мм рт. ст.	33,2 ± 1,2	31,0 ± 1,2	29,9 ± 1,8	41,2 ± 2,0*	49,4 ± 3,3*

Примечание. * — достоверность сравнения средних показателей больных с ОРДС разных стадий с показателями контрольной группы ($p < 0,05-0,001$); ° — достоверность сравнения средних показателей венозной крови с артериальной ($p < 0,05-0,001$).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у больных с ОРДС и пневмониями на его фоне, развившимися при ТЧМТ, в притекающей к легким крови содержались высокие концентрации адреналина, норадреналина, свободного серотонина и молочной кислоты. Кроме того, по мере прогрессирования ОРДС и развития на их фоне пневмоний, увеличивалось содержание этих субстанций и в артериальной (оттекающей от легких) крови. Венозно-артериальная разница по содержанию отмечалась лишь в I стадии, а при РСВ₂₋₄+пневмония разница по свободному серотонину и лактату становилась обратной. Обратная венозно-артериальная разница по содержанию норадреналина имела место лишь при ОРДС₂₋₄+пневмония.

Нарушение метаболизма легкими биологически активных веществ при ТЧМТ могло быть обусловлено первичным повреждением легочной ткани, в связи со значительным их выбросом в общий кровоток при активации симпатико-адреналовой системы, что имело место в наших исследованиях. Избыточный выброс катехоламинов приводит к повреждению эндотелия сосудов и, в первую очередь, сосудов легких, а эндотелий активно участвует в свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической системах крови [1, 10]. С активным участием эндотелия происходит адгезия, агрегация и трансформация клеток крови — главным образом, лейкоцитов и тромбоцитов [1, 11]. Эндотелий активно меняет проницаемость сосудистой стенки. Именно он регулирует просвет сосуда, вырабатывая факторы, расширяющие или суживающие сосуд [1, 5, 11]. Поэтому нарушение функции легочного эндотелия оказы-

вает влияние на функциональное состояние негазообменных функций легких.

Известно, что нарушение метаболизма норадреналина и серотонина способствует формированию легочной гипертензии и рестриктивного синдрома, так как серотонин и норадреналин вызывают сужение легочных капилляров, что еще в большей степени повреждает эндотелий, а серотонин является еще и бронхоконстриктором [12]. Высокие концентрации адреналина также вносят свой вклад в повышение давления в легочной артерии и сужение мелких бронхов. Описанные изменения не могут не сказываться на регуляции отношений вентиляция/кровоток [1, 10].

При выраженной клеточной гипоксии легкие вырабатывали повышенное количество молочной кислоты (МК), теряя при этом способность поглощать ее, поэтому по мере усугубления ОРДС нивелировалась и исчезала разница в концентрации лактата в артериальной и венозной крови, становясь даже более высокой в артериальной при РСВ₂₋₄+пневмония. Переход легких на анаэробный путь энергетического обмена делал невозможным обеспечение нормального функционирования органа. Повышение концентрации МК в артериальной крови может быть связано и с развитием шунтирования в малом круге кровообращения [4].

Вероятно, наряду с нейроциркуляторными изменениями и другими причинами, в основе развития ОРДС у больных с ТЧМТ лежало нарушение ингибирования в легких норадреналина, свободного серотонина и обмена лактата. Следовательно, повреждение механизма регуляции

легкими собственной функции и функционирования других органов на фоне нейродистрофических изменений и обуславливает частое развитие легочных осложнений и полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой [1, 10].

Нарушение метаболической функции легких по отношению к серотонину, норадреналину и молочной кислоте, по-видимому, является также одним из главных факторов формирования рестриктивного синдрома и легочной гипертензии при ОРДС у пострадавших с ТЧМТ. В подтверждении этого заключения отметим, что у пострадавших в I стадии ОРДС при компенсированной метаболической активности по инактивации серотонина, норадреналина и потребления лактата легкими отсутствовали признаки дыхательной недостаточности. Давление в легочной артерии повышалось незначительно. В последующих стадиях ОРДС на фоне поврежденной негазообменной функции у пострадавших определялась острая дыхательная недостаточность, прогрессировала легочная гипертензия.

Литература

1. *Зильбер А. П.* Респираторная медицина: Этюды критических состояний. Петрозаводск; 1996. Т. 2.
2. *Трубина И. Е., Ильичева Р. Ф., Волков А. В.* Участие легких в поглощении и высвобождении биогенных аминов в постреанимационном периоде. Патол. физиология эксперим. терапия 1989; 2: 24–25.
3. *Чурляев Ю. А., Епифанцева Н. Н., Чесноков Д. Н.* К изучению роли легких в инактивации биологически активных веществ при тяжелой черепно-мозговой травме. В кн.: Анестезия и интенсивная терапия при травме. Гипоксия. Эндотоксемия и методы их коррекции. Тез. 10 Всерос. пленума правления Общества и Федерации анестезиологов и реаниматологов 15–17 июня 1995 г., Нижний Новгород. Нижний Новгород; 1995. 37.
4. *Симбирцев С. А., Беляков Н. А., Ливчак М. Я.* Изолированное легкое. Л.: Медицина; 1983.
5. *Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В.* Метаболическая активность легких. Л.: Медицина; 1987.
6. *Чурляев Ю. А., Афанасьев А. Г.* Некоторые аспекты обмена в легких молочной кислоты у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, осложненной развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых. Анестезиология и реаниматология 1994; 5: 5–6.
7. *Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А.* Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор; 1998.
8. *Матлина Э. Ш.* К вопросу об участии катехоламинов в организме стрессовых реакций. В кн.: Физиология и биохимия медиаторных процессов. М.; 1976. 74–75.
9. *Бююль А., Цёфель П.* SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / Пер. с нем. СПб.; 2002.
10. *Гологорский В. А., Багдатов В. Е., Гельфанд Б. Р. и др.* Изменения метаболических функций легких и содержание биологически активных веществ в крови больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых. Анестезиология и реаниматология 1992; 1: 20–22.
11. *Miller Y. E.* The pulmonary neuroendocrine cell: a role in adult lung disease? Amer. Rev. Resp. Dis. 1989; 140 (2): 283–284.
12. *Herve P., Launay J. M., Scrobobaci M. L. et al.* Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. Amer. J. Med. 1995; 99 (3): 249–254.

Поступила 05.04.05