

УДК 612.018

В. К. Кулагин

ЗНАЧЕНИЕ УТОМЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА

А. А. Богомолец уделял серьезное внимание патогенезу шока. И хотя по этой проблеме им опубликовано относительно небольшое число работ, но с присущим для него талантом и развитым чувством научного предвидения, основанным на богатой эрудиции, А. А. Богомолец сумел определить наиболее перспективные направления исследований и выдвинуть идеи, которые в последующем получили блестящее подтверждение в работах других исследователей. К таким идеям относится и выдвинутое им предположение, основанное в 1944 г. на ограниченном количестве фактов, о большой роли утомления в патогенезе шока, а также факторах, его определяющих.

А. А. Богомолец писал: «В настоящее время я почти не располагаю экспериментальными данными, которые давали бы мне право утверждать, что высказанная мною гипотеза о весьма большом значении недостаточности внутренней секреции коры надпочечников в генезе явлений тяжелого шока может считаться достаточно обоснованной. Однако все, что нам известно о физиологическом значении коры надпочечников, говорит в пользу этой гипотезы» [3, с. 288]. В этой же статье А. А. Богомолец упомянул об экспериментах Н. Б. Медведевой, в которых та наблюдала уменьшение содержания креатинфосфата в тканях мышц и почек. В другой работе [2, с. 180] А. А. Богомолец писал: «Я хотел бы здесь подчеркнуть, что мы вынуждены акцентировать роль периферии. Это отнюдь не значит, что мы недооцениваем значение центра, например, при коллоидоклазическом анафилактическом шоке».

Из приведенного видно, что А. А. Богомолец выдвинул три научных направления, которые сыграли большую роль в дальнейшем изучении патогенеза травматического и других видов шока. Одно из них дало начало большому числу работ по изучению роли гипоталамо-гипофизадреналовой системы в патогенезе шока, другое — оценке роли энергетического истощения, а третье — патофизиологии клетки и ее органелл.

Поскольку мне с моими сотрудниками довелось участвовать в разработке указанных научных направлений в изучении патогенеза шока, представляется полезным проследить в сжатом изложении развитие этих исследований.

Еще в 1954—58 г. мне удалось в принципе подтвердить предположение А. А. Богомольца о большой роли коры надпочечников в патогенезе травматического шока [6]. Были подтверждены многочисленные данные о резком снижении резистентности адреналэктомированных животных, в том числе и к механической травме. С другой стороны, было показано, что предварительное нанесение умеренной травмы, активирующее кору надпочечников, или же введение АКТГ повышают устойчивость организма к шокогенной травме. В последующем было показано, что течение травматического шока и его тяжесть зависят

от степени реакции коры надпочечников: у животных с выраженным повышением содержания глюкокортикоидов в крови в ближайшее время после травмы процесс протекает более благоприятно, а продолжительность жизни в состоянии шока существенно удлиняется. Нами была использована интересная модель аутоотрансплантации надпочечников у крыс для выяснения вопроса о роли минерало- и глюкокортикоидной функции в определении устойчивости организма к травме. Дело в том, что после аутоотрансплантации регенерация коркового вещества начинается от субкапсулярной зоны и поэтому минералокортикоидная функция коры надпочечников восстанавливается значительно раньше, чем глюкокортикоидная. Травматизация животных в различные сроки после аутоотрансплантации показала, что их резистентность к травме не зависит от минералокортикоидной функции и постепенно возрастает по мере нормализации глюкокортикоидной активности.

В последующем мы с сотрудниками получили возможность исследовать содержание АКТГ и глюкокортикоидов в крови и тканях, что расширило возможности анализа этого вопроса.

Первые эксперименты, в которых изучали содержание 17-ОКС в крови собак, не укладывались в приведенную выше схему зависимости течения и тяжести шока от функционального состояния коры надпочечников. Абсолютное снижение содержания гормонов в крови наблюдалось в очень редких случаях. В большинстве же экспериментов содержание гормонов оставалось высоким вплоть до гибели животных. Между прочим, на этой основе многие хирурги пришли к заключению о нецелесообразности использования гормональных препаратов коры надпочечников в терапии шока, хотя еще Н. Н. Горевым в лаборатории А. А. Богомольца была доказана высокая эффективность кортикалина, а в последующем нами и многими другими исследователями — целесообразность применения АКТГ и кортизона.

Дальнейшие исследования, однако, показали, что оценка функции коры надпочечников при тяжелых патологических процессах, сопровождающихся выраженными сдвигами гомеостаза, не может базироваться только на основе обычных методических приемов, а содержание гормонов коры надпочечников в крови не отражает с достаточной адекватностью их функции. Было показано, что большое значение имеет не только содержание гормонов в крови, но и белково-гормональное взаимодействие, которое является своеобразным физиологическим регулятором биологического эффекта в отношении тканей-акцепторов. При любом виде стресса, в том числе и при травматическом шоке, содержание свободных фракций гормонов увеличивается в несколько раз, тогда как содержание связанных с белком фракций остается практически неизменным.

Одновременное исследование содержания глюкокортикоидов в артериальной и венозной крови, а также в крови, оттекающей от надпочечников, в различных тканях, расчет общего содержания гормонов в объеме циркулирующей крови, которое, как известно, уменьшается при шоке на 50—60 %, позволил все же уловить как вненадпочечниковую, так и надпочечниковую кортикостероидную недостаточность.

К сожалению, до сих пор мы не умеем определять потребность тканей в кортикостероидах. Косвенные данные и теоретические соображения позволяют полагать, что в условиях стресса и особенно такого тяжелого, который развивается при шоке, потребность тканей в кортикостероидах должна возрастать. Между тем при шоке содержание этих гормонов в тканях приближается к нулю, поскольку они вы-

мываются в кровь, о чем терриальная разница по количеству занимает мозг, который. Можно полагать, исходя из идов из мышц и внутренних собительной реакцией, как мозга. Из приведенного с дов в крови в торпидной рецней коры надпочечников нях гормонов. Действительно оттекающей от надпочечников торпидной стадии шока. идов в значительно умень зилось сниженным в срав концентрации в единице об теризованными выше исследования надпочечниковой, так и в статочности при шоке.

В итоге можно прийти гомольца о большой роли витии утомления при шоке.

Столь же правильным шения содержания креатин следованиях И. Р. Петров: центрации АТФ при шоке. мысль о том, что первично является стимулом для раз ке, которое однако являет рессирует истощение мозга.

В последующем сотру, уменьшение концентрации (АМФ, АДФ, АТФ, креатин це, скелетная мускулатура торпидной стадии травмат лась активность водораство шении энергетических ресу стические процесса, а затем стадии шока снижалась акт

При анализе роли ука ния при шоке необходимо что шок отличается от кол ле эректильной стадии, т. е и вызывает развитие исто систем. В исследованиях с определенной связь измене темы и макроэргических фс что введение животным АКТ и увеличение содержания А интактных животных. Исход эректильной стадии шока в АКТГ и глюкокортикоидов в следующем оно прогрессиру статочности вследствие нару соображения показывают сл и необходимость дальнейших

мываются в кровь, о чем свидетельствует положительная венозно-артериальная разница по концентрации гормонов. Исключительное место занимает мозг, который продолжает потреблять кортикостероиды. Можно полагать, исходя из указанного, что вымывание кортикостероидов из мышц и внутренних органов в кровь является крайней приспособительной реакцией, как и многие другие, направленной на спасение мозга. Из приведенного следует, что высокий уровень кортикостероидов в крови в торпидной стадии шока определяется не усиленной секрецией коры надпочечников, а использованием депонированных в тканях гормонов. Действительно, исследование кортикостероидов в крови, оттекающей от надпочечников, обнаружило угнетение их секреции в торпидной стадии шока. Общее (валовое) содержание кортикостероидов в значительно уменьшенном объеме циркулирующей крови оказалось сниженным в сравнении с нормой, несмотря на увеличение их концентрации в единице объема крови. Таким образом, кратко охарактеризованными выше исследованиями было доказано развитие как надпочечниковой, так и венадпочечниковой кортикостероидной недостаточности при шоке.

В итоге можно прийти к заключению, что предположение А. А. Богомольца о большой роли недостаточности коры надпочечников в развитии утомления при шоке оказалось правильным.

Столь же правильным явилось его указание на значение уменьшения содержания креатинфосфата в патогенезе шока. Впервые в исследованиях И. Р. Петрова и сотр. [8] было показано снижение концентрации АТФ при шоке. На этой основе И. Р. Петров высказал мысль о том, что первичное истощение центральной нервной системы является стимулом для развития охранительного торможения при шоке, которое однако является недостаточным, в результате чего прогрессирует истощение мозга.

В последующем сотрудниками нашей кафедры было показано уменьшение концентрации макроэргических фосфорных соединений (АМФ, АДФ, АТФ, креатинфосфат) во многих органах и тканях (сердце, скелетная мускулатура, гладкая мускулатура, печень, почки) в торпидной стадии травматического шока. Наряду с этим повышалась активность водорастворимой АТФазы. Естественно, что при уменьшении энергетических ресурсов клеток вначале ограничиваются пластические процессы, а затем — функция клеток и органов. В торпидной стадии шока снижалась активность дыхательных ферментов.

При анализе роли указанных факторов в формировании утомления при шоке необходимо учесть положение А. А. Богомольца о том, что шок отличается от коллапса обязательным наличием в его начале эректильной стадии, т. е. генерализованного возбуждения, которое и вызывает развитие истощения и утомления различных органов и систем. В исследованиях сотрудников нашей лаборатории отмечена определенная связь изменений гипоталамо-гипофизадреналовой системы и макроэргических фосфорных соединений. Так, было показано, что введение животным АКТГ вызывало уменьшение содержания АТФ и увеличение содержания АМФ в тканях головного мозга и печени intactных животных. Исходя из указанного, можно полагать, что в эректильной стадии шока выброс в кровь повышенных концентраций АКТГ и глюкокортикоидов вызывает энергетическое истощение. В последующем оно прогрессирует при развитии кортикостероидной недостаточности вследствие нарушений углеводного обмена. Приведенные соображения показывают сложность патогенеза утомления при шоке и необходимость дальнейших исследований интимных механизмов его

формирования, особенно переплетения причинно-следственных связей.

Совершенно правильно А. А. Богомольцем было обращено внимание и на нарушение периферии, т. е. эффекторных образований при шоке. Мы не имеем возможности при столь кратком изложении рассмотреть этот вопрос в полном объеме. Необходимо лишь заметить, что при шоке в результате гипоксии смешанного генеза возникают очаги ишемии и даже некроза в печени, миокарде, почках, надпочечниках. В легких нередко возникает отек, нарушается функция сурфактанта (шоковое легкое). Наряду с достаточно грубыми нарушениями обнаруживаются генерализованные изменения функции многих клеток в результате изменения внутренней среды, особенно кислотно-щелочного равновесия, накопления биологически активных веществ. Нарушения энергетики вызывают расстройства калий-натриевого насоса, а также проницаемости клеточных и субклеточных мембран. Повышение проницаемости этих мембран возникает в частности в результате кортикостероидной недостаточности и снижения активности холинэстеразы при шоке. Кортикостероиды и холинэстераза уплотняют клеточные и субклеточные мембраны.

В нашей лаборатории было показано, что в торпидной стадии травматического шока в результате нарушения проницаемости мембран возникает гиперферментемия: в крови повышается активность ферментов переаминирования (АСТ, АЛТ), а также лактатдегидрогеназы.

Особое значение имеет выход из клеток в протоплазму, а затем межклеточную среду и кровь лизосом. Эти ферменты, как известно, относятся к гидролазам и обладают выраженным протеолитическим эффектом. Лизосомы содержат практически полный набор ферментов, способных расщепить любой биологический субстрат. Поэтому, попадая в кровь, они повреждают форменные элементы, а также различные ткани. В нашей лаборатории было показано повышение активности кислой фосфатазы, катепсинов, дезоксирибонуклеазы в торпидной стадии шока.

Интересно заметить, что указанные периферические нарушения также находятся в связи с нарушением функции коры надпочечников. Так, нами было показано, что адренокортэктомия сама по себе вызывает двукратное повышение активности кислой фосфатазы в сыворотке крови, а после травмы активность этого фермента в крови адrenaлэктомированных крыс была также в два раза выше, чем у травмированных контрольных животных. Таким образом, недостаточность коры надпочечников способствует выходу лизосомальных ферментов в кровь, по-видимому, вследствие повышения проницаемости клеточных и субклеточных мембран.

Изложенное выше показывает, что все три гипотезы, выдвинутые А. А. Богомольцем по вопросу о механизмах развития утомления при шоке, нашли плодотворное развитие в последующих исследованиях. Наши знания по этим вопросам в настоящее время значительно углубились и расширились. Однако исследования в плане выдвинутых А. А. Богомольцем гипотез и в настоящее время нельзя считать завершенными. Эти гипотезы послужат основой дальнейших исследований.

The significance of the A. A. Bogomol'skiy pathogenesis is shown and the role of the adrenal and extraadrenal corticosteroids in the development of the level of macroergic phosphorus compounds, the cell function failure, particularly the development of hypotension during shock, as suggested by the adrenal insufficiency, energy metabolism and tissues.

S. M. Kirov Military Medical College, Leningrad

Сп

1. Богомолец А. А. К проблеме шока. Киев, 1958, т. 3, с. 53—62.
2. Богомолец А. А. Актуальные вопросы патофизиологии шока. С. 180—193.
3. Богомолец А. А. Шок как утомление. М., 1960.
4. Ельский В. Н. Функция гипоталамуса в развитии шока. Дис. ... д-ра мед. наук, Днепропетровск, 1970.
5. Еремина С. А. О механизмах шока. Дис. ... д-ра мед. наук, Днепропетровск, 1970. 23 с.
6. Кулагин В. К. Роль коры надпочечников в развитии шока. Дис. ... д-ра мед. наук, Днепропетровск, 1960. 160 с.
7. Кулагин В. К. Патологические изменения в крови при шоке. М., 1960. 200 с.
8. Петров И. Р. Травматический шок. М., 1972. 120 с.
9. Петров И. Р., Васадзе Г. Ш. О механизмах шока. М., 1972. 120 с.
10. Сааков Б. А., Еремина С. А. О механизмах шока. Дис. ... д-ра мед. наук, Днепропетровск, 1970. 23 с.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Ленинград

V. K. Kulagin

FATIGUE SIGNIFICANCE FOR PATHOGENESIS
OF TRAUMATIC SHOCK

Summary

The significance of the A. A. Bogomoletz hypothesis of the role of fatigue in shock pathogenesis is shown and the results of studies performed by the author (Kulagin V. K.) and his co-workers concerned the problem are presented in the article. The development of adrenal and extraadrenal corticosteroidal insufficiency at traumatic shock, a decrease in the level of macroergic phosphorous compounds in many organs and tissues as well as the cell function failure, particularly that of cellular and subcellular membranes, which caused the development of hyperfermentemia, were demonstrated. Thus, the fatigue development during shock, as suggested by A. A. Bogomoletz, is connected with corticosteroidal insufficiency, energy metabolism disorder, and dysfunction of peripheral organ and tissues.

S. M. Kirov Military Medical
Collage, Leningrad

Список литературы

1. Богомолец А. А. К проблеме патогенеза и профилактики утомления.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 53—62.
2. Богомолец А. А. Актуальные вопросы проблемы шока.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 180—193.
3. Богомолец А. А. Шок как утомление.— Избр. тр. Киев, 1958, т. 3, с. 287—290.
4. Ельский В. Н. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и обмен биогенных аминов при шоке от длительного раздавливания мягких тканей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Донецк, 1976. 27 с.
5. Еремина С. А. О механизмах стресса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Ростов н/Д, 1970. 23 с.
6. Кулагин В. К. Роль коры надпочечников в патогенезе травмы и шока. Л., 1965. 160 с.
7. Кулагин В. К. Патологическая физиология травмы и шока. М.: Медицина, 1978. 200 с.
8. Петров И. Р. Травматический шок. Л., 1962. 96 с.
9. Петров И. Р., Васадзе Г. Ш. Необратимые изменения при шоке и кровопотере. Л., 1972. 120 с.
10. Сааков Б. А., Еремина С. А. К характеристике гипоталамо-гипофизарноадреналовых сдвигов при некоторых патологических процессах.— В кн.: Механизмы некоторых патологических процессов. Ростов н/Д, 1968, с. 215—220.

Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова, Ленинград

Поступила в редакцию
27.XI 1980 г.