







УДК 616-001.45:355.01

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1773>Макаров В.В.^{1,2} , Негодуйко В.В.^{1,2} , Феськов В.М.¹ , Петюнін О.Г.¹ , Смоляник К.М.¹ , Сизий М.Ю.¹ ¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

Особливості патогенезу бойової травми

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2024;20(7):554-562. doi: 10.22141/2224-0586.20.7.2024.1773

Резюме. Світова тенденція військової хірургії останніх десятиліть — поліпшення результатів лікування бойової травми, зниження як ранньої, так і пізньої летальності, що пов'язують з навчанням учасників бойових дій надання першої медичної допомоги, самопомоги, поліпшенням медичної логістики, упродовженням принципів хірургії контролю ушкоджень і ранньої ресусцитації, етапністю допомоги. Однак у структурі летальності, особливо пізньої, провідні позиції, як і раніше, посідають гостре ушкодження легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність, патогенезу яких і присвячено цей огляд. Понятійний інструмент даного огляду виходить за межі звичайного хірургічного. Однак як бойова травма потребує мультисистемного підходу, так і проблема поліорганної недостатності може бути вирішена лише при взаємодії різних дисциплін, тому лише такий рівень розуміння відкриває перспективу подальшого розвитку.

Ключові слова: бойова травма; поліорганна недостатність; патогенез

Травма — порушення цілісності й функцій тканин/органів унаслідок зовнішнього впливу факторів навколишнього середовища, що перевищують межу витривалості біологічних структур, з розвитком місцевих і загальних реакцій. Бойова травма в 35 % випадків має поєднаний/множинний або комбінований характер, становлячи вищий ступінь ушкодження тканин людини, і зумовлює загибель 60 % поранених безпосередньо в момент поранення, 25 % — протягом перших 24 годин після поранення (у разі ненадання допомоги, а також під час початкових реанімаційних заходів) і ще 1–30 % — на етапах надання медичної допомоги [1–3]. Провідними причинами смерті на полі бою є ушкодження головного мозку, геморагічний шок, обструкція дихальних шляхів, гостра дихальна недостатність [4]. При цьому миттєва смерть асоційована з анатомічними змінами, несумісними з життям, смерть у найближчі години обумовлена зривом механізмів компенсації анатомо-функціональних наслідків ушкодження. Причиною смертності на пізніх термінах є поліорганна недостатність (ПОН), патогенез якої відбувається часом на субклітинному рівні і тісно пов'язаний із початковими

компенсаторно-приспосувальними реакціями, які, буди пролонгованими в часі, трансформуються у свою протилежність, підтверджуючи філософський закон боротьби та єдності протилежностей. Доречно нагадати, що адаптаційні синдроми є ключовими механізмами захисту, виживання і відновлення після агресії. Отже, загальний характер міркувань демонструє той факт, що в процесі лікування по змозі необхідно прагнути найшвидшого відновлення гомеостазу, оскільки механізми адаптації мають властивість не тільки виснажуватися, а й ініціювати нові *circulus vitiosus*.

Біль, кровотеча/крововтрата, пізніше інфекція — первинні ініціатори наступних патофізіологічних зрушень при травмі. Кожен із зазначених феноменів спочатку має власні закони розвитку, проте надалі їх причинно-наслідкові ефекти підпорядковуються універсальним закономірностям синдрому системної запальної реакції/поліорганної недостатності — події, у якій сходяться вектори порушень незалежно від тригерних механізмів.

Біль — суб'єктивне переживання неприємного відчуття різного ступеня вираженості в певній частині тіла,

 © 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Макаров Віталій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 4, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: docvmmakarov@gmail.com; тел.: +380 (67) 951-83-82; лікар-хірург хірургічного відділення хірургічної клініки, Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, вул. Культури, 5, м. Харків, 61058, Україна

For correspondence: Vitalii V. Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: docvmmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical Department of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kultury st., 5, Kharkiv, 61058, Ukraine

Full list of authors information is available at the end of the article.

що формує поведінку, яка спрямована на полегшення чи припинення переживання [5]. Відома роль болю в активації симпатoadреналової системи й гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїд-адреналової осі як компенсаторно-приспосувальної відповіді на стрес, спричинений травмою [6, 7]. Підвищення тонуусу симпатичної нервової системи ініціює тахікардію, артеріолоспазм, збільшує силу серцевих скорочень [11]. Вплив на дихальну систему зводиться до гіпервентиляції, розширення бронхів [8]. Зазначені зміни мають адаптивне значення в широкому діапазоні подій від реакції «біжи або бий» [6] до геморагічного шоку [7]. У першому випадку для форсованої фізичної активності клітинам потрібна підвищена кількість глюкози й кисню, що досягається перерозподілом кровопостачання на користь головного мозку, серця і м'язів за рахунок шкіри, органів спланхнічного басейну. Наднормальний рівень глюкози досягається контрінсулярною дією гормонів стресу, адреналіном, кортизолом, кортикостероном, секреція яких підвищується внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи.

Кровотеча залишається головною причиною бойових втрат [8]. Унаслідок втрати внутрішньосудинного об'єму знижується венозне повернення, що призводить до зменшення серцевого викиду і, як наслідок, зниження артеріального тиску, що погіршує тканину перфузію [9]. При гіповолемічному/геморагічному шоку також відбувається перерозподіл крові, однак у цій ситуації вирішується принципово інше завдання — це спроба привести у відповідність об'єм циркулюючої крові й об'єм судинного русла з метою підтримки кровопостачання життєзобезпечувальних органів — головного мозку й серця [10]. З одного боку, включаються адаптивні механізми, націлені на збільшення загального периферичного опору судин/скорочення об'єму судинного русла, що реалізується через вазоконстрикторний вплив симпатичної нервової системи й гуморальної регуляції, а з іншого — розвиваються реакції, спрямовані на поповнення об'єму циркулюючої крові, які мають декілька рівнів реалізації: залучення інтерстиціальної рідини до судинного русла (наслідок артеріоло-/веноспазму), залучення депонованої крові паренхіматозних органів і вен (ефект веноспазму), затримка рідини в організмі (реалізується через гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову вісь) [11]. Зазначений феномен, відомий як централізація кровообігу, відбувається за рахунок зниження кровопостачання шкіри, м'язів, органів спланхнічного басейну, нирок, що може виступати пусковим механізмом розвитку ускладнень у постшоківому періоді, таких як гостра ниркова, гостра печінкова, гостра ентеральна недостатність, синдром системної запальної реакції, респіраторний дистрес-синдром дорослих, ПОН. Тривалий периферичний артеріолоспазм призводить до зниження доставки кисню і нутрієнтів до тканин, розвитку гіпоксії/ішемії, переключення метаболізму клітин на анаеробний гліколіз, накопичення лактату, неорганічних фосфатів, кисневих радикалів і зрештою — до розвитку ацидозу [12], що зрушує криву дисоціації оксигемоглобіну вправо (ефект Бора) і полегшує віддачу кисню ткани-

нам [13]. Неспроможність анаеробного гліколізу ефективно забезпечити клітину енергією є однією з причин гіпотермії, яка зміщує криву дисоціації гемоглобіну вліво [13]. Отже, залежно від вираженості гіпотермії та ацидозу дисоціація оксигемоглобіну посилюється або послаблюється, що частково пояснює різну чутливість поранених щодо реанімаційних заходів [14].

Фізіологічно артеріоли функціонують у певному діапазоні напруги кисню крові, їх адаптація до гіпоксії та ацидозу інституційно невелика на відміну від венул. Унаслідок цього відбувається паретичне розширення артеріол при венулоспазмі, що зберігається. Виникає ситуація, коли приплив посилений, а відтік утруднений [15]. Отже, всередині капіляра виникає градієнт тиску, що є різницею між інтракапілярним гідростатичним і колоїдно-осмотичним тиском і гідростатичним і колоїдно-осмотичним тиском інтерстиціального простору [16], що є одним з механізмів екстравазації плазми, формених елементів крові. Клінічною маніфестацією цієї події є декомпенсація шоку, хоча він все ще може бути оборотним. У цей момент відбувається зародження багатьох процесів, що призводять до негативних наслідків: порушення реологічних властивостей крові; активація лейкоцитів; сладжування еритроцитів і агрегація тромбоцитів; прогресування гіпоксії/ішемії; ішемічне, а надалі — імунне цитокін-опосередковане місцеве або дистантне ушкодження ендотелію; розвиток ДВЗ-синдрому; ініціація синдрому системної запальної реакції та ПОН.

Унаслідок ішемічного ушкодження тканин із клітин починають вивільнятися і надходити в системний кровотік молекулярні патерни, пов'язані з ушкодженням (англ. damage-associated molecular patterns, DAMPs), — мітохондріальна ДНК і формілпептиди — ініціатори запалення [17]. Вважається, що мітохондрії є еволюційно закріпленими ендосимбіонтами, що мають бактеріальне походження і, як наслідок, подібну до бактеріальної послідовність нуклеотидів у нуклеїнових кислотах або амінокислот у поліпептидах [18]. У результаті DAMPs здатні активувати поліморфноядерні нейтрофіли через формілпептид-рецептор-1 і Toll-подібний рецептор, TLR 9 — патернрозпізнавальні рецептори [17], що в підсумку призводить до трансміграції та дегрануляції поліморфноядерних нейтрофілів. Даний пул DAMPs є другою генерацією, оскільки зазначені патерни первинно утворюються в результаті прямого травматичного ушкодження.

Другий шлях активації поліморфноядерних лейкоцитів пов'язаний з молекулярними патернами, що асоційовані з патогенами (англ. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), він задіює ті ж рецептори і той же внутрішньоклітинний шлях активації, що і DAMPs [19]. Зазначені механізми мають захисний характер, оскільки спрямовані на елімінацію чужорідних антигенів або змінених автоантигенів — флогенів, відповідальних за розвиток запалення і в подальшому — за регенерацію, вони реалізуються через фагоцитоз, генерування нейтрофільних позаклітинних пасток, активних форм кисню й азоту. Отже, DAMPs і PAMPs є первинними індукторами запалення при травмі й кро-

вотечі. Активовані моноцити, макрофаги, нейтрофіли, ендотеліоцити починають продукувати широкий спектр біологічно активних речовин, ферментів і цитокінів, що мають різнобічний вплив на запальний процес, а також на репаративну регенерацію. TNF- α , підвищуючи продукцію оксиду азоту (NO), активує циклооксигеназний шлях, зумовлює синтез тромбоксанів, простагландинів і тромбоцит-активуючого фактора, роблячи внесок у підвищення коагуляційного потенціалу. IL-6 сприяє синтезу С-реактивного білка, прокальцитоніну, фібриногену, факторів комплементу. Крім того, IL-6 регулює ріст і диференціювання лімфоцитів, активацію натуральних кілерів і нейтрофілів. IL-8 бере участь у рекрутингу лейкоцитів та активації цих клітин у зонах ушкодження. Рівні IL-8 корелюють із розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому в травмованих [20]. IL-10, синтезований лімфоцитами й моноцитами, — протизапальний цитокін, здатний повністю блокувати продукцію TNF- α , IL-6, IL-8.

Тяжка травма модифікує функціональний стан нейтрофілів, пейзаж мембранних рецепторів і тривалість життя лейкоцитів, що потенційно сприяє розвитку ускладнень, таких як синдром системної запальної реакції та ПОН [21]. У роботах [22] продемонстровано поєднання травми й крововтрати з підвищеною експресією генів, відповідальних за активацію про- і протизапальних реакцій вродженого імунітету, і пригніченням адаптивного імунітету. Дана реакція була визначена авторами як геномний шторм, що супроводжується змінною експресією понад 80 % транскриптому лейкоцитів протягом 28 днів після травми, з найбільшим підвищенням експресії рецепторів інтегринів, екстравазації лейкоцитів, сигнальних рецепторів IL-6, toll-fs [23]. У результаті молекулярні патерни, асоційовані з патогеном (PAMPs), а також молекулярні патерни, асоційовані з травмою (DAMPs), призводять до активації ендотелію. Альтернативний шлях активації ендотелію реалізується прозапальними цитокінами TNF- α , IL-6, IL-1, IL-8, компонентами комплементу, нейтрофільними екстрацелюлярними пастками, а також ангіотензином II, які, активуючи нуклеарний фактор κ B, ініціюють підвищення рівнів експресії молекул адгезії: VCAM-1, ICAM-1, E-селектину, P-селектину з подальшою адгезією моноцитів та їх субендотеліальною міграцією, яка здійснюється завдяки взаємодії білка хемоатрактанта моноцитів MCP-1 і його рецептора — хемокінового рецептора C-C 2-го типу. Результатом є підвищення місцевого чи системного проадгезивного, прозапального й проапоптотичного ефектів [24]. Вищезазначені події асоційовані зі зниженою експресією молекул, відповідальних за презентацію антигенів та активацію T-лімфоцитів. Отже, нове розуміння подій при травмі зводиться до того, що в результаті ушкодження відбувається швидка рання індукція про- і протизапальних реакцій уродженого імунітету з одномоментним пригніченням адаптивного імунітету, що видозмінює парадигму, згідно з якою клінічний перебіг посттравматичного періоду визначається співвідношенням SIRS/CARS. Крім того, існує гіпотеза, що нормальна відповідь на тяжку травму на системному рівні супроводжується активацією протизапальних, а

на місцевому — прозапальних реакцій, що є профілактикою генералізації запалення. Загальноновизнано, що імунна відповідь контролюється нейроендокринною, нервовою та імунною системами. Прозапальні цитокіни IL-1, IL-6, IL-2, TNF- α , IL-12 здатні активувати гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalову вісь, що супроводжується підвищеними рівнями секреції адренкортикотропного гормону й кортизолу. Останній здатний безпосередньо, а також опосередковано, за рахунок глюкокортикоїдів, інгібувати синтез багатьох прозапальних цитокінів, включно з TNF- α . Глюкокортикоїдам приписують здатність викликати циркуляторну нейтрофілію в поєднанні з лімфопенією, а також інгібувати апоптоз нейтрофілів. Адренкортикотропний гормон, як передбачається, має прямий протизапальний ефект. Взаємодію з нервовою системою здійснюють цитокіни й гормони, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр у гіпофіз, забезпечуючи сенсорну (аферентну) функцію. Другий механізм реалізується через пряму взаємодію медіаторів запалення із сенсорними нейронами вегетативної нервової системи, які по провідних волокнах блукаючого нерва досягають стовбура мозку [25]. Еферентні сигнали направляються в черевне сплетення, де взаємодіють з адренергічними клітинами селезінкових нервів, аксони яких, викидаючи норадреналін, активують певні клони T-клітин, які через низку сигнальних молекул сприяють зменшенню синтезу TNF- α , IL-1 макрофагами селезінки. Крім того, симпатичні нервові волокна за допомогою викиду адренергічних нейротрансмітерів у тканині здатні безпосередньо впливати на клітини вродженого імунітету, що експресують α - і β -адренергічні рецептори, що викликає модуляцію синтезу цитокінів [26]. Доведено [27] вплив блукаючого нерва шляхом регуляції викиду допаміну на моноцити й макрофаги, що експресують допамінові рецептори, який полягав у зниженні синтезу TNF- α при стимуляції ліпополісахаридом. Зазначена кооперація нейроендокринної, нервової та імунної систем дозволила низці авторів говорити про «запальний рефлекс» [25].

Ендотелій і глікокалікс мають важливе значення в становленні адаптивних реакцій і розвитку ускладнень. Глікокалікс є мережею розчинних компонентів, яка вистилає поверхню ендотелію, виступаючи в просвіт судини [28]. У неушкодженому стані глікокалікс відповідає за модуляцію тону судин, передачу клітинних сигналів, регуляцію проникності й обміну рідиною в мікросудинах, управління міжклітинними взаємодіями. Клітинна мембрана представлена сульфатованими протеогліканами, що складаються з центрального білка і бокових відгалужень — глікозаміногліканів: гепарансульфату, гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфату [29], що пояснює феномен автогепаринізації при руйнуванні глікокаліксу [30]. Центральний білок є також джерелом ендogenous гепарансульфату [31]. Поверхня несе негативний заряд [32]. У фізіологічних умовах позитивно заряджені розчинні плазмові білки, ферменти, фактори росту, цитокіни, амінокислоти, катіони й вода затримуються в глікокаліксі, формують ендотеліальний бар'єр між рецепторами й лігандами [33], запобігаючи лейкоцитарно-/тромбоцитарно-ендотеліальній адгезії.

Останніми десятиліттями вважають, що протеоглікани глікокаліксу накопичують ферменти, здатні інактивувати активні форми кисню [34].

Дослідження [35, 36] показали, що однією з ранніх реакцій на політравму, геморагічний шок є злушчування ендотеліального глікокаліксу, що ініціюється шедазами (від англ. shed — злушчуватися): матриксними металопротеїназами, гепараназами, гіалуронидазами, протеазами, які відповідальні за запальні зміни й підвищену проникність ендотелію. Крім того, деградація мембрани глікокаліксу супроводжується вивільненням у кровотік структурного компонента центрального білка синдекану-1, який може виступати як молекулярний патерн, асоційований з ушкодженням (DAMPs) [37]. Зазначені події призводять до ендотеліального ушкодження по другому колу й ускладнюють шок і запалення, будучи незалежними предикторами смерті в поранених і травмованих [38]. Наступним ушкоджуючим впливом є вивільнення фактора фон Віллебранда (vWF) з тілець Вайбеля — Паладе клітин ендотелію при його деградації, що призводить до агрегації та адгезії тромбоцитів після зв'язування з тромбоцитарним глікопротеїном (GP) 1b [39].

Глікокалікс робить внесок у створення градієнта колоїдного тиску між інтраваскулярним просвітом і інтерстиціальним відсіком, впливаючи на проникність і вектор руху рідини, що лежить в основі адаптивної гідремічної реакції, спрямованої на залучення інтерстиціальної рідини в судинне русло, і навпаки, при руйнуванні глікокаліксу має місто субендотеліальна ретенція рідини з подальшою екстравазацією — механізм, що посилює гіповолемію [16] й обумовлює секвестрацію рідини в третьому просторі (у тому числі в трахеобронхіальному дереві й альвеолах), набряки периваскулярного простору, погіршення транспорту кисню і нутрієнтів і, зрештою, обтяження гіпоксії, метаболічних розладів. Агрегація тромбоцитів та індукція коагуляційного каскаду також є похідними ендотеліального ушкодження.

Декілька досліджень було присвячено перевірці гіпотези, що активація симпатoadреналової системи сприяє ендотеліальному ушкодженню. Показано [40], що ступінь тяжкості геморагічного шоку, будучи оціненим за дефіцитом основ або рівнем сироваткового лактату, корелює з масивністю злушчування глікокаліксу, про яку можна судити за концентраціями сироваткових синдекану-1 і розчинного тромбомодуліну — деривату ендотеліального зв'язаного білка — рецептора тромбіну, а тяжкий геморагічний шок призводить до ендотеліального ушкодження ще до початку ресусcitaції. Xu et al. в експериментальній тваринній моделі слідом за кровотечею виконували хімічну симпатичну денервацію та виявили зниження рівнів сироваткових синдекану-1 і розчинного тромбомодуліну, що вказує на захисний, протизапальний і антифібринолітичний ефекти блокади симпатичного впливу [41]. Отже, активація симпатoadреналової системи на певному етапі втрачає адаптивний характер, набуваючи прямого ушкоджуючого впливу на ендотелій [42]. Це ж

дослідження констатує, що активація симпатoadреналової системи й ендотеліопатія є незалежними предикторами смерті в поранених і травмованих.

Клінічними еквівалентами ендотеліальної дисфункції є потреба об'ємної волемічної підтримки, застосування вазопресорів, ознаки коагулопатії, зниження кількості тромбоцитів периферичної крові, позитивний водний баланс [43]. У тих, хто вижив, явища ендотеліального ушкодження піддавались зворотному розвитку протягом 7 діб [44, 45].

Патологоанатомічні зміни представлені інтерстиціальним набряком внутрішніх органів, поліморфноядерною інфільтрацією, особливо легень і кишечника [46].

Експериментальними роботами [47] доведено часткове відновлення глікокаліксу трансфузією замороженої плазми. На сьогодні раннє застосування компонентів крові при геморагічному шоку, політравмі є загальноновизнаним і призвело до значного скорочення ранньої смертності [28, 48].

Рекрутування лейкоцитів до місця запалення/ушкодження відбувається шляхом екстравазації та міграції, які забезпечуються молекулами клітинної адгезії та хемотаксисом [49]. Рекрутинг відбувається в кілька етапів: 1) захоплення лейкоцита запаленим ендотелієм венул; 2) ролінг; 3) повільний ролінг; 4) повна активація та зупинка. Процес повної активації та зупинки нейтрофілів потребує різкого збільшення спорідненості інтегринів до лігандів, експонованих на ендотеліальних клітинах [50]. Інтегрини — трансмембранні рецептори, що опосередковують адгезію «клітина — клітина» та «клітина — позаклітинний матрикс». β_2 -інтегрини циркулюючих лейкоцитів неактивні. Під час ролінгу по запаленому ендотелію венул вони частково активуються, що викликано взаємодією з рецептором ролінгу P-селектин глікопротеїновим лігандом-1 (PSGL-1) [51], що критично значуще для зупинки ролінгу нейтрофілів. Активація інтегрину ініціюється хемокіновими рецепторами й молекулами адгезії [52]. Хемокіни, зокрема IL-8, вивільняються макрофагами й іммобілізуються на поверхні ендотелію. Лейкоцити, що котяться, експресують комплементарні рецептори IL-8, негайно зупиняються [53], після чого сплющуються і починають «повзати» по ендотелію, шукаючи сприятливе місце для трансміграції крізь ендотеліальний бар'єр. Одночасно відбувається процес поляризації цитоплазматичної мембрани, унаслідок якої формуються ламеліподії, спрямовані в бік хемотаксичного градієнта, що зумовлює вектор міграції [54]. Подальший маршрут прокладається між сусідніми ендотеліоцитами, парацелюлярно або безпосередньо через ендотеліоцит, трансцелюлярно. У процес діapedезу залучаються молекули адгезії ендотелію: ICAM-1, -2, молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу, сполучні молекули адгезії JAM-A і JAM-C, PECAM-1, CD99 та ендотеліальна клітинно-селективна молекула адгезії [55]. Після встановлення міцної адгезії взаємодії між нейтрофілами й ендотеліоцитами здійснюються відповідно через β_2 -інтегрин та ICAM-1, що викликає фосфорилування судинно-ендотеліального кадгерину і, зрештою, ослаблення міжклітинних з'єднань енто-

теліоцитів [56]. Згодом лейкоцити мігрують через стик ендотеліоцитів за допомогою послідовних взаємодій з адгезивними молекулами JAM-A [57] і потім PECAM [16] ендотелію. Кількісний внесок трансцелюлярного шляху може змінюватись залежно від судинного русла, а також від інтенсивності запалення тканини [58]. Нарешті лейкоцити долають шар періцитів, базальну мембрану венул і досягають запалених інтерстиціальних тканин [59]. Слід зазначити, що нейтрофіли здатні залишати вогнище запалення в разі його деескалації [60], а також мігрувати у віддалені від первинного афекту органи й тканини, сприяючи генералізації запалення [61].

Хемотаксис обумовлюють хемоатрактанти: хемокіни, анафілотоксини комплементу, деривати ліпідів і N-формілпептидази різного походження [62]. Продукт активації комплементу C5a, найбільш потужний хемотаксичний анафілатоксин, взаємодіє з рецептором C5aR1, експресія якого підвищується при політравмі й геморагічному шоку [63]. Зв'язування рецептора C5aR1 стимулює хемотаксис, вивільнення ферментів внутрішньоклітинних гранул, внутрішньоклітинний вихід Ca^{2+} й утворення супероксиду [64] і має виражену прозапальну спрямованість. Блокада C5a-C5aR1 осі стабілізувала функціональний стан нейтрофілів, знижувала ймовірність розвитку ПОН, поліпшувала результати експериментального сепсису [42, 65].

Сучасні реанімаційні стратегії призвели до значного скорочення ранньої смертності [48]. Пізня смертність внаслідок травми зменшується протягом останніх десятиліть, проте основні причини залишаються незмінними: ПОН, гостра легенева недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром [66]. Дві події — *системна запальна відповідь* і *гіпоксія* — становлять основу патогенезу поліорганної недостатності [67]. Факт, що дисфункція/недостатність розвивається паралельно в кількох органах, передбачає єдину патогенетичну закономірність. Дивним виявилось те, що при розгорнутій клінічній картині ПОН *запального генезу* функціонально неспроможні органи демонстрували мінімальні ознаки загибелі клітин [23], що спостерігалось навіть у померлих [68]. Електронна мікроскопія не дозволила виявити будь-яких системно відтворюваних специфічних змін, характерних для ураженого органа при ПОН на ґрунті синдрому системної запальної реакції [69]. При цьому відновлення функції відбувалося досить швидко, навіть якщо уражений орган інституційно мав низький регенераторний потенціал [70]. Висновок з вищевказаних міркувань зводиться до того, що патологічні зміни, які сприяють розвитку ПОН запального генезу, відбуваються на субклітинному, часом молекулярному рівні, не торкаючись морфології клітин. Навпаки, *гіпоксія*, що супроводжується практично повним пригніченням синтезу АТФ, призводить до формування вогнищ некрозу в уражених органах [69]. Вищезгадані пускові механізми мають взаємопроникні маршрути розвитку ПОН, через що важко з певністю говорити про первинного «ініціатора» тих чи інших причинно-на-

слідкових подій. Однак це дозволяє зробити висновок, що початкові зміни призводять до дисфункції клітин і є потенційно оборотними. І лише органоспецифічна резистентність до гіпоксії визначає ступінь і час настання ушкоджень плазматичних мембран, супутніх щодо ПОН [71]. Дезінтеграція плазматичних мембран порушує багато функцій, що призводить до серйозної клітинної дисфункції, яка швидко розвивається [72]. Цілісність плазматичних мембран є основою клітинного циклу, тому в результаті відбору були закріплені механізми відновлення мембран, такі як екзоцитоз, ендоцитоз, злушення ектосом і ремоделювання мембрани під дією білків [72], що обґрунтовує висновок, що нормальне функціонування органа визначається здатністю підтримувати обіг клітин, тобто його репаративно-відновлювальним потенціалом на клітинному й субклітинному рівнях.

При *системному запаленні* імунні клітини виділяють у *позаклітинну рідину активні форми азоту й кисню*, здатні атакувати патогени, а також клітини хазяїна, основною мішенню при цьому є ліпідний шар плазматичних мембран. Активні форми кисню й азоту також вивільняються *внутрішньоклітинно*, їх генерація пов'язана з мітохондріальним ланцюгом перенесення електронів, що генерує O_2^- , а також із синтазами оксиду азоту. O_2^- і NO служать внутрішньоклітинними месенджерами, якщо виробляються у фізіологічних кількостях, проте при системній запальній реакції їх рівні підвищуються [72], поки не стануть достатніми для утворення ONOO — пероксинітриду, який викликає ушкодження мембран мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму, що супроводжується двома ефектами: 1) виділення внутрішньоклітинних ферментів у позаклітинну рідину, тобто DAMPs; 2) прогресуюче зниження синтезу АТФ, що запускає нові порочні кола порушень клітинного метаболізму. При *гіпоксичному ураженні* додатковим активатором окиснювального стресу є вивільнення іонів заліза з феритину, які є ефективними каталізаторами перекисного окиснення ліпідів, що необоротно ушкоджує мітохондрії. Цій дії можна запобігти шляхом хелатування іонів заліза, наприклад NO [73]. Слід зазначити, що NO може бути шкідливим у присутності кисню при запаленні, утворюючи ONOO — пероксинітрид, і корисним у гіпоксичних умовах, інактивує іони заліза. Також показано, що антиоксидантна терапія знижує ризик розвитку ПОН [74].

Фосфоліпази — це сімейство ферментів, які розщеплюють ефірні зв'язки у фосфоліпідах, вивільняючи жирні кислоти й лізофосфоліпіди, що контролюють низку сигнальних клітинних шляхів. Виділяють Ca^{2+} -залежну цитозольну і Ca^{2+} -незалежну секреторну фосфоліпазу A_2 . Останню відносять до білків гострої фази, її експресія регулюється прозапальними цитокінами IL-1, TNF- α . Фосфоліпаза A_2 гідралізує фосфоліпіди мембран бактерій, а також клітин хазяїна. Їй відводять ключову роль у розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому [75].

IL-1 активує внутрішньоклітинну фосфоліпазу A_2 протягом декількох хвилин [76], що веде до ушкоджен-

ня мітохондрій. Дисфункція мітохондрій призводить до зниження рівня АТФ, підвищуючи концентрацію цитозольного кальцію, який додатково активує фосфоліпазу. Продукти розпаду ліпідів мають детергентний ефект, який посилює ушкодження мембран і викликає витік внутрішньоклітинного вмісту в позаклітинні рідини, являючи собою DAMPs.

Третій механізм ушкодження мембран, що супроводжує розвиток ПОН, — взаємодія мембран з так званими пороутворювальними білками, які використовуються імунною системою для знищення патогенів

[77]. Представник пороутворювальних білків, gasdermin D, активний у нейтрофілах і відіграє вирішальну роль у формуванні нейтрофільних позаклітинних пасток. Надмірне утворення цих пасток посилює недостатність органів у септичних пацієнтів, тоді як його пригнічення послаблює ПОН [78]. Представниками пороутворювальних білків є компоненти комплементу (C5, C6, C7 і C8), які називаються мембраноатакуючим комплексом. Надмірна активація системи комплементу асоціюється з прогресуванням ПОН [79]. Схема патогенезу ПОН подана на рис. 1.

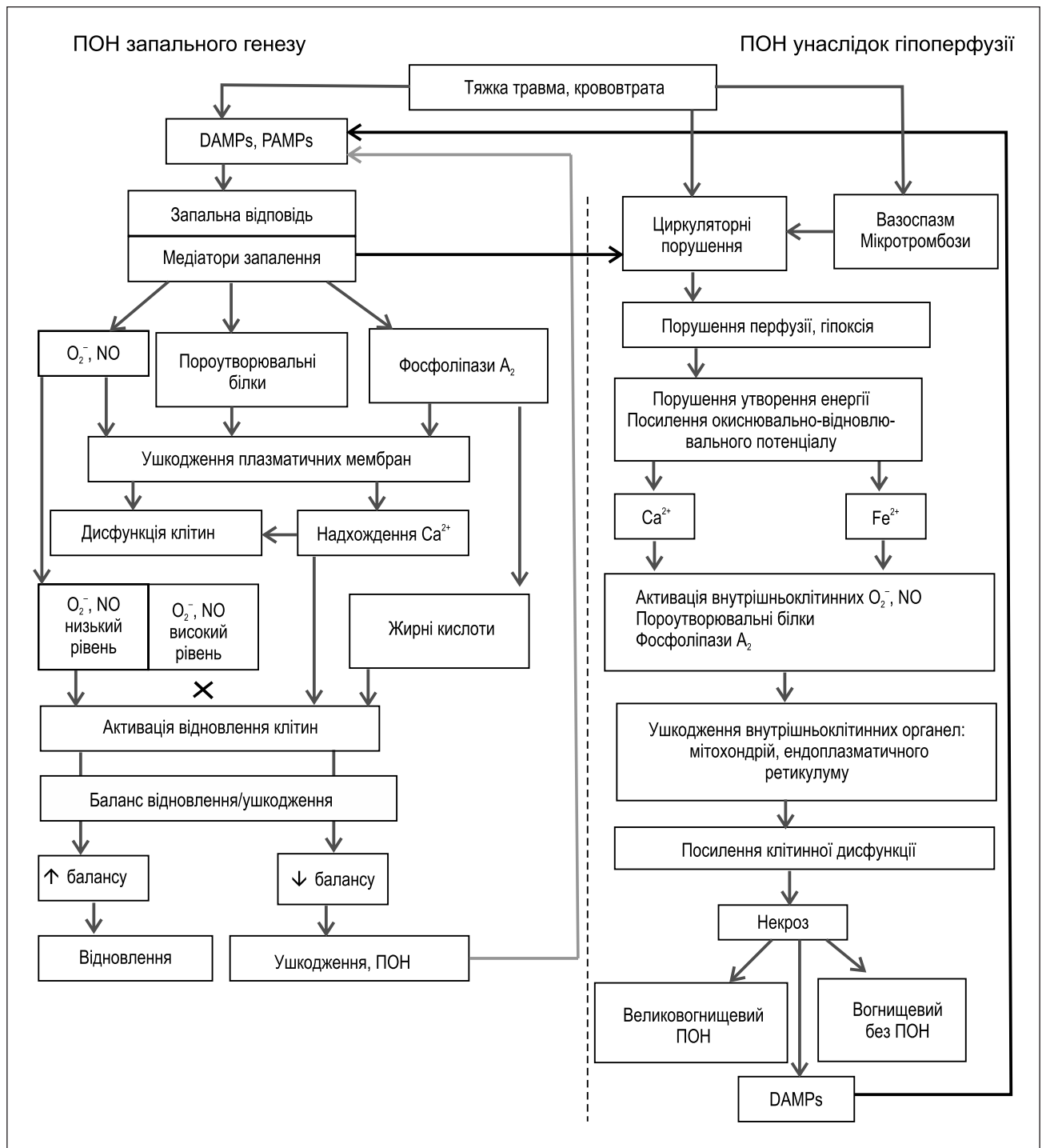


Рисунок 1. Патогенез ПОН різного генезу за A.V. Kozlov і J. Grillari [80], зі змінами

Висновки

1. В основі розвитку поліорганної недостатності при травмі й крововтраті лежать дві події — гіперперфузія та надмірно виражене запалення зі взаємопроникними й взаємодоповнюючими причинно-наслідковими механізмами.

2. Адаптивні й патологічні реакції мають єдині механізми ініціації та, імовірно, є універсальними для всіх органів і систем.

3. Патогенез ускладнень бойової травми відбувається на системному, органному, клітинному, субклітинному й молекулярному рівнях.

4. Поліпшення результатів лікування бойової травми в даний час пов'язане з упровадженням у практику принципів хірургії контролю ушкоджень і ранньої ресусцитації, які впливають на патогенез/танатогенез на системному, органному, клітинному рівнях.

5. Подальше поліпшення результатів лікування бойової травми можна очікувати за можливості модифікувати індивідуальну відповідь на субклітинному/молекулярному рівні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження не має фінансування і виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 4 Харківського національного медичного університету.

Внесок авторів. Макаров В.В., Негодуйко В.В. — концепція та дизайн дослідження; Феськов В.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Петюнін О.Г. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; Смоляник К.М. — написання статті; Сизий М.Ю. — переклад літературних джерел.

References

- Gumeniuk KV, Korol SO, editors. *Guidelines for military field surgery*. Kyiv: Ljudmyla; 2024. 572 p. Ukrainian.
- Lee CC, Marill KA, Carter WA, Crupi RS. A current concept of trauma-induced multiorgan failure. *Ann Emerg Med*. 2001 Aug;38(2):170-176. doi: 10.1067/mem.2001.114313.
- Dufour-Gaume F, Frescaline N, Cardona V, Prat NJ. Danger signals in traumatic hemorrhagic shock and new lines for clinical applications. *Front Physiol*. 2023 Jan 16;13:999011. doi: 10.3389/fphys.2022.999011.
- Planas JH, Waseem M, Sigmon DF. *Trauma Primary Survey*. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Institute of Medicine (US) Committee on Pain, Disability, and Chronic Illness Behavior. Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D, editors. *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives*. Washington, DC: National Academies Press (US); 1987. 320 p. doi: 10.17226/991.
- Hall JE, Guyton AC. *The Kidneys Conserve Water*. In: Hall JE, Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders / Elsevier; 2006. 350 p.
- Pruitt BA Jr, Mason AD Jr, Moncrief JA. Hemodynamic changes in the early postburn patient: the influence of fluid administration and of a vasodilator (hydralazine). *J Trauma*. 1971 Jan;11(1):36-46. doi: 10.1097/00005373-197101000-00003.

- Kelly JF, Ritenour AE, McLaughlin DF, et al. Injury severity and causes of death from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: 2003-2004 versus 2006. *J Trauma*. 2008 Feb;64(2 Suppl):S21-26; discussion S26-27. doi: 10.1097/TA.0b013e318160b9fb.
- Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):370-379. doi: 10.1056/NEJMra1705649.
- Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Jan;14(1):30-38. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163.
- Moore EE, Knudson MM, Burlew CC, et al.; WTA Study Group. Defining the limits of resuscitative emergency department thoracotomy: a contemporary Western Trauma Association perspective. *J Trauma*. 2011 Feb;70(2):334-339. doi: 10.1097/TA.0b013e3182077c35.
- Chaudry IH. Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction. *Am J Physiol*. 1983 Aug;245(2):R117-134. doi: 10.1152/ajpregu.1983.245.2.R117.
- Ekeloef NP, Eriksen J, Kancir CB. Evaluation of two methods to calculate p50 from a single blood sample. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 May;45(5):550-552. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045005550.x.
- Srinivasan AJ, Morkane C, Martin DS, Welsby IJ. Should modulation of p50 be a therapeutic target in the critically ill? *Expert Rev Hematol*. 2017 May;10(5):449-458. doi: 10.1080/17474086.2017.1313699.
- Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock*. 2010 Feb;33(2):113-122. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181b8569d.
- Michel CC, Arkill KP, Curry FRE. The Revised Starling Principle and Its Relevance to Perioperative Fluid Management. In: Farag E, Kurz A, Troianos C, editors. *Perioperative Fluid Management*. 2nd ed. Cham: Springer; 2020. 31-34 pp. doi: 10.1007/978-3-030-48374-6_2.
- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991-1045. doi: 10.1146/annurev.iy.12.040194.005015.
- Taanman JW. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim Biophys Acta*. 1999 Feb 9;1410(2):103-123. doi: 10.1016/s0005-2728(98)00161-3.
- Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1989;54 Pt 1:1-13. doi: 10.1101/sqb.1989.054.01.003.
- Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury*. 2010 Jan;41(1):21-26. doi: 10.1016/j.injury.2009.07.010.
- Hazeldine J, Hampson P, Lord JM. The impact of trauma on neutrophil function. *Injury*. 2014 Dec;45(12):1824-1833. doi: 10.1016/j.injury.2014.06.021.
- Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al.; Inflammation and Host Response to Injury Large-Scale Collaborative Research Program. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011 Dec 19;208(13):2581-2590. doi: 10.1084/jem.20111354.
- Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.
- Khakpour S, Wilhelmsen K, Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis. *Innate Immun*. 2015 Nov;21(8):827-846. doi: 10.1177/1753425915606525.
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002 Dec 19;420(6917):853-859. doi: 10.1038/nature01321.
- Lu H, Wen D, Wang X, et al. Host genetic variants in sepsis risk: a field synopsis and meta-analysis. *Crit Care*. 2019 Jan 25;23(1):26. doi: 10.1186/s13054-019-2313-0.
- Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun*. 2010 Nov;24(8):1223-1228.

doi: 10.1016/j.bbi.2010.07.247.

28. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg*. 2011 Jun;112(6):1289-1295. doi: 10.1213/ANE.0b013e318210385c.
29. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007 Jun;454(3):345-359. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8.
30. Pizzorno J, Murray M, editors. *Textbook of Natural Medicine*. 5th ed. Vol 1. London, UK: Churchill Livingstone; 2020. 545 p. doi: 10.1016/C2015-0-02243-2.
31. Nam EJ, Park PW. Shedding of cell membrane-bound proteoglycans. *Methods Mol Biol*. 2012;836:291-305. doi: 10.1007/978-1-61779-498-8_19.
32. Barelli S, Alberio L. The Role of Plasma Transfusion in Massive Bleeding: Protecting the Endothelial Glycocalyx? *Front Med (Lausanne)*. 2018 Apr 18;5:91. doi: 10.3389/fmed.2018.00091.
33. Zeng Y, Zhang XF, Fu BM, Tarbell JM. The Role of Endothelial Surface Glycocalyx in Mechanosensing and Transduction. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1097:1-27. doi: 10.1007/978-3-319-96445-4_1.
34. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med*. 2006 Apr;259(4):393-400. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01625.x.
35. Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One*. 2011;6(8):e23530. doi: 10.1371/journal.pone.0023530.
36. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep;80(3):389-402. doi: 10.1111/bcp.12629.
37. Frydland M, Ostrowski SR, Möller JE, et al. Plasma Concentration of Biomarkers Reflecting Endothelial Cell- and Glycocalyx Damage are Increased in Patients with Suspected ST-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Shock*. 2018 Nov;50(5):538-544. doi: 10.1097/SHK.0000000000001123.
38. Ostrowski SR, Haase N, Möller RB, et al. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Crit Care*. 2015 Apr 24;19(1):191. doi: 10.1186/s13054-015-0918-5.
39. Han J, Ulevitch RJ. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity. *Nat Immunol*. 2005 Dec;6(12):1198-1205. doi: 10.1038/ni1274.
40. Hofmann N, Zipperle J, Jafarmadar M, et al. Experimental Models of Endotheliopathy: Impact of Shock Severity. *Shock*. 2018 May;49(5):564-571. doi: 10.1097/SHK.0000000000000944.
41. Xu L, Yu WK, Lin ZL, et al. Chemical sympathectomy attenuates inflammation, glycocalyx shedding and coagulation disorders in rats with acute traumatic coagulopathy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Mar;26(2):152-160. doi: 10.1097/MBC.0000000000000211.
42. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, et al. Traumatic Endotheliopathy: A Prospective Observational Study of 424 Severely Injured Patients. *Ann Surg*. 2017 Mar;265(3):597-603. doi: 10.1097/SLA.0000000000001751.
43. Pape HC, Moore EE, McKinley T, Sauaia A. Pathophysiology in patients with polytrauma. *Injury*. 2022 Jul;53(7):2400-2412. doi: 10.1016/j.injury.2022.04.009.
44. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024 Jan.
45. Nuytinck HK, Offermans XJ, Kubat K, Goris JA. Whole-body inflammation in trauma patients. An autopsy study. *Arch Surg*. 1988 Dec;123(12):1519-1524. doi: 10.1001/archsurg.1988.01400360089016.
46. Pape HC, Remmers D, Kleemann W, Goris JA, Regel G, Tschernhe H. Posttraumatic multiple organ failure--a report on clinical and autopsy findings. *Shock*. 1994 Sep;2(3):228-234. doi: 10.1097/00024382-199409000-00012.
47. Kozar RA, Pati S. Syndecan-1 restitution by plasma after hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 Jun;78(6 Suppl 1):S83-86. doi: 10.1097/TA.0000000000000631.
48. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007 Oct;63(4):805-813. doi: 10.1097/TA.0b013e3181271ba3.
49. Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, Ziogas A, Hajishengallis G, Chavakis T. Leukocyte integrins: role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol Ther*. 2015 Mar;147:123-135. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.008.
50. Shimaoka M, Xiao T, Liu JH, et al. Structures of the alpha L I domain and its complex with ICAM-1 reveal a shape-shifting pathway for integrin regulation. *Cell*. 2003 Jan 10;112(1):99-111. doi: 10.1016/s0092-8674(02)01257-6.
51. Kuwano Y, Spelten O, Zhang H, Ley K, Zarbock A. Rolling on E- or P-selectin induces the extended but not high-affinity conformation of LFA-1 in neutrophils. *Blood*. 2010 Jul 29;116(4):617-624. doi: 10.1182/blood-2010-01-266122.
52. Zarbock A, Lowell CA, Ley K. Spleen tyrosine kinase Syk is necessary for E-selectin-induced alpha(L)beta(2) integrin-mediated rolling on intercellular adhesion molecule-1. *Immunity*. 2007 Jun;26(6):773-783. doi: 10.1016/j.immuni.2007.04.011.
53. Graham GJ, Handel TM, Proudfoot AEI. Leukocyte Adhesion: Reconceptualizing Chemokine Presentation by Glycosaminoglycans. *Trends Immunol*. 2019 Jun;40(6):472-481. doi: 10.1016/j.it.2019.03.009.
54. Williams MR, Azcutia V, Newton G, Alcaide P, Luscinskas FW. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol*. 2011 Oct;32(10):461-469. doi: 10.1016/j.it.2011.06.009.
55. Muller WA. Getting leukocytes to the site of inflammation. *Vet Pathol*. 2013 Jan;50(1):7-22. doi: 10.1177/0300985812469883.
56. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol*. 2015 Nov;15(11):692-704. doi: 10.1038/nri3908.
57. Woodfin A, Voisin MB, Imhof BA, Dejama E, Engelhardt B, Nourshargh S. Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A, and PECAM-1. *Blood*. 2009 Jun 11;113(24):6246-6257. doi: 10.1182/blood-2008-11-188375.
58. Carman CV. Mechanisms for transcellular diapedesis: probing and pathfinding by 'invadosome-like protrusions'. *J Cell Sci*. 2009 Sep 1;122(Pt 17):3025-3035. doi: 10.1242/jcs.047522.
59. Muller WA. Transendothelial migration: unifying principles from the endothelial perspective. *Immunol Rev*. 2016 Sep;273(1):61-75. doi: 10.1111/immr.12443.
60. Mathias JR, Perrin BJ, Liu TX, Kanki J, Look AT, Huttenlocher A. Resolution of inflammation by retrograde chemotaxis of neutrophils in transgenic zebrafish. *J Leukoc Biol*. 2006 Dec;80(6):1281-1288. doi: 10.1189/jlb.0506346.
61. Woodfin A, Voisin MB, Beyrau M, et al. The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo. *Nat Immunol*. 2011 Jun 26;12(8):761-769. doi: 10.1038/ni.2062.
62. Petri B, Sanz MJ. Neutrophil chemotaxis. *Cell Tissue Res*. 2018 Mar;371(3):425-436. doi: 10.1007/s00441-017-2776-8.
63. Ward PA. The dark side of C5a in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2004 Feb;4(2):133-142. doi: 10.1038/nri1269.
64. Christophe T, Rabiet MJ, Tardif M, Milcent MD, Boulay F. Human complement 5a (C5a) anaphylatoxin receptor (CD88) phosphorylation sites and their specific role in receptor phosphorylation and attenuation of G protein-mediated responses. Desensitization of C5a receptor controls superoxide production but not receptor sequestration in HL-60 cells. *J Biol Chem*. 2000 Jan 21;275(3):1656-1664. doi: 10.1074/jbc.275.3.1656.

65. Huber-Lang M, Sarma VJ, Lu KT, et al. Role of C5a in multiorgan failure during sepsis. *J Immunol.* 2001 Jan 15;166(2):1193-1199. doi: 10.4049/jimmunol.166.2.1193.
66. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001 Apr 5;344(14):1058-1066. doi: 10.1056/NEJM200104053441406.
67. Tisherman SA, Schmicker RH, Brasel KJ, et al. Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury hypertonic saline trials of the Resuscitation Outcomes Consortium. *Ann Surg.* 2015 Mar;261(3):586-590. doi: 10.1097/SLA.0000000000000837.
68. Thiessen SE, Van den Berghe G, Vanhorebeek I. Mitochondrial and endoplasmic reticulum dysfunction and related defense mechanisms in critical illness-induced multiple organ failure. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017 Oct;1863(10 Pt B):2534-2545. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.02.015.
69. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999 Jul;27(7):1230-1251. doi: 10.1097/00003246-199907000-00002.
70. Kozlov AV, Duvigneau JC, Miller I, et al. Endotoxin causes functional endoplasmic reticulum failure, possibly mediated by mitochondria. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Jun;1792(6):521-530. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.03.004.
71. Schiffl H, Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jul;23(7):2235-2241. doi: 10.1093/ndt/gfn182.
72. Dias C, Nylandsted J. Plasma membrane integrity in health and disease: significance and therapeutic potential. *Cell Discov.* 2021 Jan 19;7(1):4. doi: 10.1038/s41421-020-00233-2.
73. Weidinger A, M \ddot{u} lbner A, Paier-Pourani J, et al. Vicious inducible nitric oxide synthase-mitochondrial reactive oxygen species cycle accelerates inflammatory response and causes liver injury in rats. *Antioxid Redox Signal.* 2015 Mar 1;22(7):572-586. doi: 10.1089/ars.2014.5996.
74. Dungal P, Perlinger M, Weidinger A, Redl H, Kozlov AV. The cytoprotective effect of nitrite is based on the formation of dinitrosyl iron complexes. *Free Radic Biol Med.* 2015 Dec;89:300-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.012.
75. Aisa-Alvarez A, Soto ME, Guarner-Lans V, et al. Usefulness of Antioxidants as Adjuvant Therapy for Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *Medicina (Kaunas).* 2020 Nov 17;56(11):619. doi: 10.3390/medicina56110619.
76. Kitsioulis E, Tenopoulou M, Papadopoulos S, Lekka ME. Phospholipases A2 as biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Biomed J.* 2021 Dec;44(6):663-670. doi: 10.1016/j.bj.2021.08.005.
77. Bomalaski JS, Steiner MR, Simon PL, Clark MA. IL-1 increases phospholipase A2 activity, expression of phospholipase A2-activating protein, and release of linoleic acid from the murine T helper cell line EL-4. *J Immunol.* 1992 Jan 1;148(1):155-160.
78. Law RH, Lukyanova N, Voskoboinik I, et al. The structural basis for membrane binding and pore formation by lymphocyte perforin. *Nature.* 2010 Nov 18;468(7322):447-451. doi: 10.1038/nature09518.
79. Silva CMS, Wanderley CWS, Veras FP, et al. Gasdermin D inhibition prevents multiple organ dysfunction during sepsis by blocking NET formation. *Blood.* 2021 Dec 23;138(25):2702-2713. doi: 10.1182/blood.2021011525.
80. Karasu E, Nilsson B, K \ddot{u} hl J, Lambris JD, Huber-Lang M. Targeting Complement Pathways in Polytrauma- and Sepsis-Induced Multiple-Organ Dysfunction. *Front Immunol.* 2019 Mar 21;10:543. doi: 10.3389/fimmu.2019.00543.
81. Kozlov AV, Grillari J. Pathogenesis of Multiple Organ Failure: The Impact of Systemic Damage to Plasma Membranes. *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 15;9:806462. doi: 10.3389/fmed.2022.806462.

Отримано/Received 11.07.2024
 Рецензовано/Revised 18.07.2024
 Прийнято до друку/Accepted 25.07.2024

Information about authors

Vitalii V. Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docvmmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical Department of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-4224-0294

Volodymyr V. Nehoduiko, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Clinic of Emergency Medical Care (and Reception and Evacuation), Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vol-ramzes13@ukr.net; phone: +380 (50) 452-32-73; Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-4540-5207

Volodymyr M. Feskov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vm.fesko@knmu.edu.ua; phone: +380 (67) 579-33-18; https://orcid.org/0000-0002-0304-1209

Oleksii H. Petiunin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oh.petiunin@knmu.edu.ua; phone: +380 (50) 632-11-04; https://orcid.org/0000-0001-9411-994X

Kostiantyn M. Smolianyuk, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: konstasmol@gmail.com, km.smolianyuk@knmu.edu.ua; phone: +380 (57) 707-73-80, +380 (50) 581-36-23; https://orcid.org/0000-0002-9428-7684

Maksym Syzyi, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: sizymax@gmail.com; phone: +380 (66) 715-27-15; https://orcid.org/0009-0000-2085-3228

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study has no funding and was carried out as part of the research work of the Department of Surgery 4 of Kharkiv National Medical University.

Authors' contribution. V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko — research concept and design; V.M. Feskov — primary literature search, translation of literary sources, article writing, general editing; O.H. Petiunin — primary literature search, translation of literary sources, writing of the article; K.M. Smolianyuk — writing of the article; M.Yu. Syzyi — translation of literary sources.

V.V. Makarov^{1,2}, V.V. Nehoduiko^{1,2}, V.M. Feskov¹, O.H. Petiunin¹, K.M. Smolianyuk¹, M.Yu. Syzyi¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine

Features of combat trauma pathogenesis

Abstract. The world trend of military surgery of last decades is an improvement of treatment outcomes in combat trauma, the reduction of both early and late mortality, which is associated with the training of combatants in providing first aid, self-help, improving medical logistics, implementing the principles of damage control surgery and early resuscitation, staging of assistance. However, in the structure of mortality, especially late, the leading positions, as before, belong to acute lung damage, acute respiratory distress syn-

drome, multiple organ failure whose pathogenesis is considered in this review. The conceptual tool of this study goes beyond the usual surgical one. However, just as combat trauma requires a multisystem approach, so the solution to the problem of multiple organ failure can be found only with the interaction of various disciplines, and therefore only this level of understanding of this problem opens the prospect of further development.

Keywords: combat trauma; multiple organ failure; pathogenesis