

Лекция 3. ПОЛИОРГАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК НАЧАЛО РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Термин «полиорганная недостаточность» (ПОН) не нов: еще недавно им обозначали сочетание сердечной и легочной, почечной и печеночной недостаточности и т.п. Однако в настоящее время понимание ПОН принципиально изменилось. Если бы ПОН была всего лишь суммой синдромов недостаточности различных систем организма, это еще не означало принципиально новое явление. Она считалась бы только более тяжелой патологией, чем каждый из составляющих ее синдромов, но лечить ПОН надо было бы по принципам последовательного или параллельного устранения этих отдельных синдромов недостаточности различных систем организма. В действительности же ПОН рассматривается не как простое суммирование давно известных синдромов, а как принципиально новый вид патологии последних десятилетий, ранее в медицине не встречавшийся.

Таким образом, *полиорганная недостаточность* — это универсальное поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности: легочной, сердечной, почечной и др.

Такое преобладание симптомов недостаточности какой-то одной системы может создавать иллюзию мононедостаточности с якобы последующим вовлечением в патологию других систем организма. В действительности же все системы организма повреждаются при критическом состоянии практически одновременно, а временное преобладание недостаточности одной системы может быть связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, одна из систем могла быть изначально поражена предшествующей хронической патологией. При равном воздействии агрессивного фактора на все системы эта имеющая исходно ограниченные резервы система оказывается пораженной больше других,

особенно если именно на нее пришелся первый удар. Во-вторых, недостаточность различных систем организма при их равном повреждении может неодинаково проявляться внешними симптомами: одни системы проявляют свою недостаточность гораздо активнее, чем другие, иногда уже больше пораженные. Например, дыхательная недостаточность раньше проявится цианозом или одышкой, чем возникнут синдром рассеянного внутрисосудистого свертывания, иммунодефицит и некоторые другие постоянные компоненты ПОН. Острая гиповолемия обнаружит себя бледностью, тахикардией раньше, чем появится нефронекроз, и т.п.

Независимо от последовательного или параллельного вовлечения компонентов ПОН важнейшую роль в ее патогенезе играют медиаторы агрессии, принципиальное значение которых в развитии и исходе ПОН, а также в рациональной тактике ведения больных надо хорошо понимать. Поскольку именно ПОН — это универсальная основа любого критического состояния, которое в свою очередь является главным объектом МКС, то именно ей следует уделить особое внимание.

В первой четверти XX в. во время Первой мировой войны при массовом поступлении пострадавших стало ясно, что гемотрансфузия, особенно своевременная, спасает значительное количество больных при геморрагическом и травматическом шоке. Поэтому была создана система гемотрансфузии, и во время Второй мировой войны от геморрагического и травматического шока умерло относительно меньше раненых. Зато значительно участилась острая почечная недостаточность, в прошлом наблюдавшаяся лишь эпизодически, но теперь уносившая в могилу множество больных и раненых, переживших шок. Теперь силы медицинской науки и практики были направлены на борьбу с ней: познание клинической физиологии, совершенствование метаболической коррекции, гемодиализа и других методов внепочечного очищения.

После того как научились бороться с острой почечной недостаточностью, она снова стала сравнительно редкой причиной смерти

больных. Однако во время Вьетнамской войны вперед выдвинулся синдром шокового легкого («влажные легкие») — патология, которая ранее практически не была известна медицине и которую сегодня называют респираторным дистресс-синдромом взрослых и синдромом острого легочного повреждения. Едва врачи научились поддерживать достаточный газообмен при синдроме шокового легкого, в том числе методами ИВЛ и экстракорпоральной оксигенации, участился септический шоковый синдром. Казалось, что природа насмеялась над медициной: как только с помощью новой медицинской технологии врачи справлялись с какой-нибудь острой смертельной патологией, она тут же подкидывала другое почти не встречавшееся ранее опасное следствие.

Стало ясно, что развивая знания и совершенствуя методы интенсивной терапии каждого нового синдрома в отдельности, врачи упускают главное: отсутствие универсальной теории критического состояния. Природа экономна и управляет многочисленными функциями организма в условиях здоровья и болезни сравнительно небольшим набором биологически активных веществ, обеспечивая гомеостаз в покое и при физической или психической нагрузке, в тепле и холоде, при недоедании, и наоборот. Можно предположить, что в условиях критического состояния будут действовать те же медиаторы, но иным образом, в других количествах или в другом порядке, как, впрочем, и образовываться другие вещества, если жизненные функции организма замещаются искусственными средствами.

Возник ряд клинических парадоксов:

- 1) нередко оказывалось, что орган, больше всего пострадавший при критическом состоянии, вовлечен в процесс вторично: например, поражение легких при травматическом шоке, почек при сепсисе и т. п.;
- 2) клиника некоторых состояний не подтверждалась морфологическими находками, например типичный по клинической картине сепсис не имел ни первичного очага, ни вторичных поражений;

3) иногда наблюдалась бактериемия без клиники и, как казалось, без первичного очага инфекции.

Таких клинических парадоксов при критических состояниях можно назвать гораздо больше. Постепенно стало ясно, что определение ПОН, сформулированное как последовательное вовлечение органов в патологический процесс, не укладывается в наблюдающуюся клиническую картину.

Особо следует остановиться на термине «*полиорганная дисфункция*» (ПОД). Как уже отмечалось, переход от болезни к критическому состоянию, т.е. превращение патогенеза в танатогенез, совершается не мгновенно, а поэтапно, хотя, как правило, довольно стремительно. Первыми выходят из строя функциональные системы, ранее пораженные хроническим патологическим процессом. Следовательно, если считать, что критическое состояние начинается с того момента, когда необходимо искусственное замещение хотя бы одной жизненно важной функции, то этому моменту предшествует измеряемый часами или даже днями период функциональной неадекватности, когда искусственное замещение функции еще не требуется, но уже необходим ее мониторинг и специальные меры для функциональной коррекции. Ауторегуляция функций в этом периоде еще сохранена, хотя уже нуждается в поддержании. Этот переходный к ПОН период можно назвать ПОД. В течение этого периода бережное отношение к ауторегуляции функций может предотвратить необходимость их искусственного замещения.

Ауторегуляция функций организма, пусть даже не вполне совершенная, лучше, чем искусственная регуляция, кажущаяся на первый взгляд суперсовременной. Это подтверждает статистика о снижении летальности на 20 — 25%, если вмешательство intensivиста начинается не при уже состоявшейся ПОН, а несколько раньше, когда еще не требовалось искусственно замещать какую-то жизненно важную функцию, т.е. на этапе ПОД или интенсивного наблюдения и ухода.

Таким образом, ПОН является физиологической основой любого критического состояния. Это не просто утяжеление предшествующей патологии, а принципиально новое состояние, которого не существовало до появления совершенной медицинской технологии, позволяющей временно замещать жизненно важные функции.

ПАТОГЕНЕЗ И ТАНАТОГЕНЕЗ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Описание физиологических механизмов ПОН будет понятнее, если предварительно кратко обсудить проблему сигнальных систем организма. Управление означает поддержание структуры и деятельности любой сложной системы, передачу команд и контроль их исполнения. Очевидно, что для передачи информации и обратной связи необходимы системы, с помощью которых передаются информационные сигналы. С них и начинается рассмотрение патогенеза ПОН.

Полиорганная недостаточность развивается по законам патогенеза сравнительно недолго. При несвоевременной или неадекватной интенсивной терапии патогенез быстро превращается в танатогенез. Это отнюдь не означает, что дальнейшие действия специалиста по МКС ограничиваются созерцанием, потому что вся МКС осуществляется в условиях танатогенеза и надо просто действовать осмысленно и умело, чтобы вернуть больного хотя бы в условия патогенеза.

Выделяют несколько физиологических механизмов, по которым протекают ПОД и ПОН в условиях критического состояния:

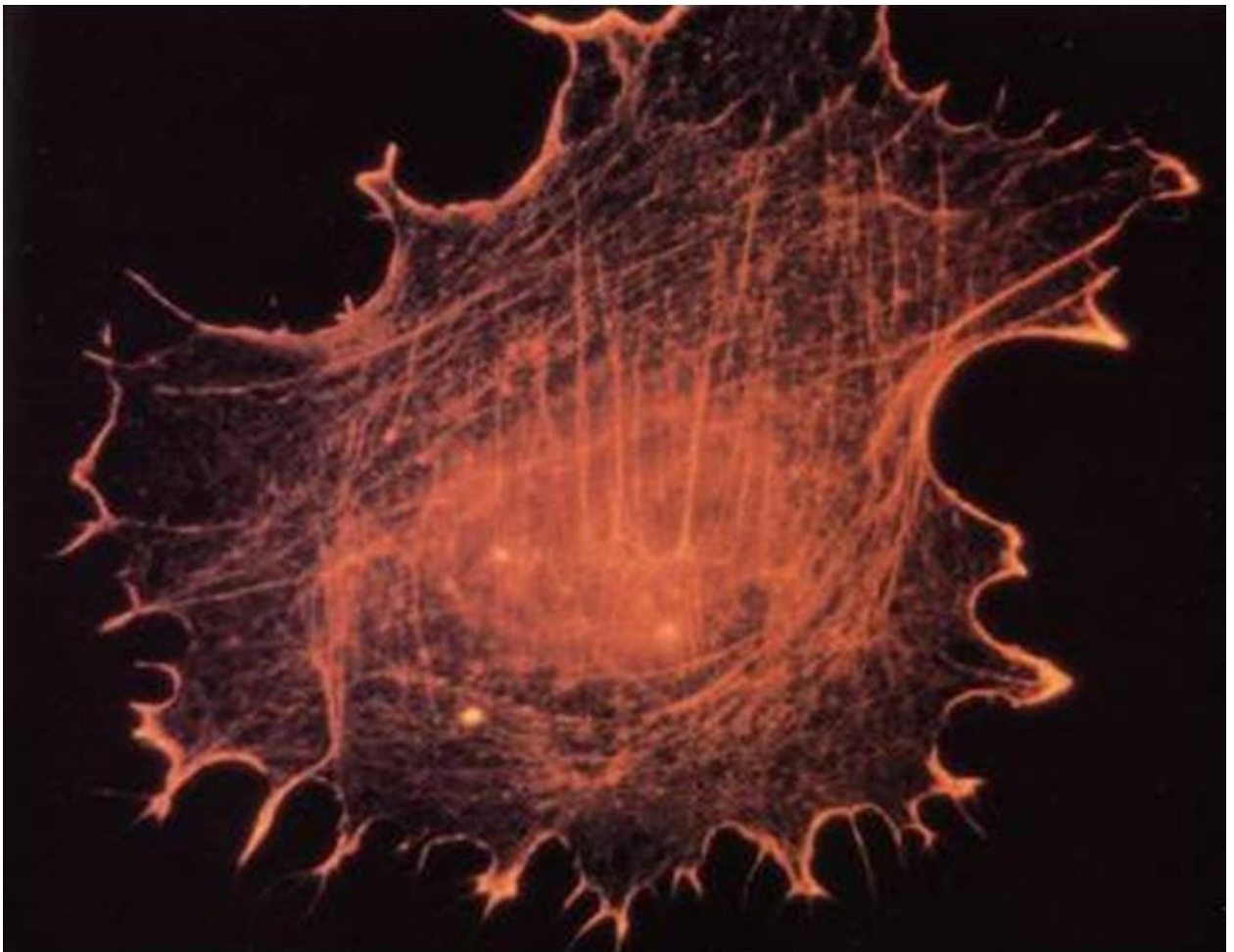
- медиаторный, в который включает ПОН как аутоиммунное поражение;
- микроциркуляторный и связанные с ним реперфузионные поражения;
- инфекционно-септический, к которому относят гипотезу «кишечник как недренированный абсцесс», или «кишечник — мотор ПОН»;
- феномен «двойного удара».

Рассмотрим перечисленные физиологические механизмы пато- и танатогенеза ПОН отдельно. Однако надо помнить, что в клинической практике они действуют в совокупности, хотя каждый из них может преобладать на разных этапах развития ПОД и ПОН. Отметим, что каждый из упомянутых механизмов имеет в своей основе дисфункцию сигнальных молекул.

Медиаторный механизм. *Сигнальные молекулы и функции эндотелия* (*Эндотелий* — однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей). Со времени открытия эндотелия эндотелиальную выстилку сосудов рассматривали как механическую структуру, отделяющую систему кровообращения от тканей и органов и играющую пассивную роль в переносе веществ из кровотока в ткани и обратно. Однако в настоящее время его считают органом, имеющим специфические анатомические и функциональные особенности в тканях, где располагается эндотелиоцит, но вместе с тем выполняющим общие функции в организме в целом. Функции эндотелия, связанные с его активными свойствами, можно сформулировать следующим образом:

- 1) эндотелий активно меняет проницаемость сосудистой стенки, обеспечивая пассаж жидкости с содержащимися в ней веществами из кровотока в ткани и обратно; эта функция активна, а не пассивна, как полагали раньше, и реализуется через систему вырабатываемых эндотелиальной клеткой сигнальных медиаторов;
- 2) именно эндотелий регулирует просвет сосуда, который он выстилает, вырабатывая факторы, расширяющие или сужающие сосуд, и воздействуя ими на сосудистые гладкие мышцы; таким образом, и объем кровенаполнения ткани или органа, и скорость кровотока в нем регулируются с помощью эндотелия;
- 3) эндотелий участвует в свертывающей, антикоагулянтной и фибринолитической системах крови, а также в атерогенезе;

- 4) адгезия (прилипание), агрегация (склеивание) и трансформация клеток крови, главным образом лейкоцитов и тромбоцитов, происходят с активным участием эндотелия;
- 5) с уже упомянутыми свойствами и функциями связано активное участие эндотелия как одной из главных клеток иммунореактивной системы во всех ее реакциях — воспалительной, анафилактических и иных гипериммунных, в возникновении и распространении злокачественных опухолей.



Эндотелиоцит человека

Для обеспечения этих функций эндотелий имеет специфические рецепторы и обладает способностью секретировать в кровь и ткани биологически активные вещества. К эндотелиальным относятся рецепторы, усиливающие адгезию (прилипание) к сосудистой стенке нейтрофилов и

других клеток, а также рецепторы-молекулы, обеспечивающие функциональную связь эндотелия с Т-лимфоцитами и др.



Самостоятельно или под воздействием других медиаторов эндотелий вырабатывает и направляет в кровь или в сосудистую стенку интерлейкины (Интерлейкины (цитокины) являются частью иммунной системы организма человека и представляют собой гормоноподобные белки, которые вырабатываются лейкоцитами, фагоцитами и другими тканевыми клетками с целью обеспечения иммунного ответа на проникновение провоцирующего агента (вируса, бактерии, микроба, паразита и пр.)(например, IL-1, 6, 8), а также факторы, активирующие моноциты, гранулоциты, макрофаги. Через паракринный, аутокринный и дистальный эффекты (Основные системы межклеточной коммуникации: эндокринная, паракринная, аутокринная регуляция. По расстоянию от клетки—продуцента гормона до клетки-мишени различают эндокринный, паракринный и аутокринный варианты регуляции. • **Эндокринная**, или дистантная, регуляция. Секреция гормона происходит в жидкие среды организма. Клетки-мишени могут отстоять от эндокринной клетки сколь угодно далеко. Пример: секреторные клетки эндокринных желёз, гормоны из которых поступают в систему общего кровотока. • **Паракринная регуляция**. Продуцент биологически активного вещества и клетка-мишень расположены рядом. Молекулы гормона достигают мишени путём диффузии в межклеточном веществе. Например, в париетальных клетках желёз желудка секрецию H^+ стимулируют гастрин и гистамин, а подавляют соматостатин и Пг, секретлируемые рядом расположенными клетками. • **Аутокринная регуляция**. При аутокринной регуляции клетка—продуцент гормона имеет рецепторы к этому же гормону (другими словами, клетка—продуцент гормона в то же время является его мишенью). Примеры: эндотелины, вырабатываемые клетками эндотелия и воздействующие на эти же эндотелиальные клетки; Т-лимфоциты, секретирующие интерлейкины, имеющие мишенями разные клетки, в том числе и Т-лимфоциты.) эндотелий принимает самое активное участие в ауторегуляции функций

организма и даже играет в ней ведущую роль как в условиях здоровья и болезни, так и при возникновении критического состояния, а следовательно, ПОН. Эндотелий способен синтезировать различные типы коллагена, эластин, фибронектин и другие белки, составляющие основу сосудистой стенки, а также гликозаминогликаны — основу межклеточного матрикса.

Представление об активном участии эндотелия в ауторегуляции кажется весьма неожиданным, но оно в значительной мере способствует пониманию ПОН как универсального поражения всего организма при критическом состоянии. Приведенные рассуждения о функциях эндотелия имеют непосредственное отношение к физиологическим механизмам ПОН и принципам ведения больных с ПОН. Рассмотрим, например, роль эндотелиальных факторов в регуляции кровотока.

Установлено, что эндотелий вырабатывает биологически активные вещества, способные воздействовать на мышцы сосудов, прикрытые эндотелием, и менять просвет сосуда и, следовательно, сосудистое сопротивление в этой зоне. Эндотелиальный расслабляющий фактор (ЭРФ) и эндотелиальный стимулирующий фактор (ЭСФ), или эндотелии-1, регулируют просвет сосудов: ЭСФ сужает, а ЭРФ расширяет. Эндотелиальный расширяющий фактор действует быстро и кратковременно, а ЭСФ — медленно и длительно. Полагают, что ЭРФ осуществляет быструю регуляцию местного сосудистого тонуса и кровотока, а ЭСФ — медленную. Выяснилось, что действующим началом ЭРФ является монооксид азота (NO), за чем последовал ряд открытий в МКС. Перечислим главные из них.

1. Появились обоснованные материалы о том, что именно NO, образующийся в эндотелии под воздействием многих медиаторов (кининов (Кинины (брадикинин, метиониллизилбрадикинин и каллидин) – это пептиды, которые обладают сосудорасширяющим действием), ацетилхолина и пр.), расслабляет в этом месте гладкую мышцу сосуда через систему гуанилатциклазы (Оксид азота образуется из аминокислоты аргинина. В клетках-мишенях NO взаимодействует с входящим в активный центр гуанилатциклазы ионом железа и способствует быстрому образованию цГМФ (Циклический

гуанозинмонофосфат). Образовавшийся цГМФ вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов. Однако действие NO кратковременно, несколько секунд. Подобный эффект, но более длительный оказывает нитроглицерин, который медленнее освобождает NO.) Выполнив свою роль вазодилатора, NO немедленно инактивируется, жадно соединяясь с гемоглобином, подобно CO, CN (цианиды) и другим сходным молекулам. Следовательно, NO является важнейшим элементом ауторегуляции сосудистого тонуса и кровотока в условиях здоровья и болезни.

2. Действующим началом таких вазодилаторов, как нитроглицерин и нитропруссид натрия, является образование NO, но не под действием эндотелиального импульса (т.е. в виде ауторегуляции), а прямо в мышечных клетках сосуда, когда NO действует на все артерии и вены, а не на локальным «указаниям» эндотелия.

Оказалось, что NO образуется не только под влиянием эндотелиального импульса, когда он действует как физиологический регулятор тканевого кровотока. При критических состояниях NO синтезируется активированными с помощью эндотелиальных факторов макрофагами и другими клетками иммунореактивной системы (ИРС) и вызывает патологическое расширение сосудов, принципиально отличающееся от ауторегуляции кровотока.

Известно, что NO образуется из L-аргинина (аминокислота) под действием трех вариантов фермента NO-синтазы (NOS); NOS-I в эндотелии и NOS-III в нейронах продуцируют NO в ничтожных количествах (пикомолях, т.е. 10^{-12}) — их достаточно для осуществления ауторегуляции сосудистого тонуса. И количественно, и качественно образование NO по путям NOS-1 и NOS-III — это и есть ауторегуляция функций. Такой NO образуется и инактивируется постоянно. А NO, продуцируемый под влиянием других цитокинов (например, туморозного некротического фактора — TNF α), идет по пути NOS-II и продуцируется больше в 1000 раз (наномолях, т.е. 10^{-9}). Этот NO предназначен для иммунной защиты организма, но при этом резко нарушается сосудистый тонус, который теперь плохо поддается действию сосудосуживающих препаратов. Поэтому гемодинамика при ПОН, когда NO

как раз образуется по пути NOS-II, с большим трудом корректируется общепринятыми средствами.

Таким образом, NO в сочетании, вероятно, с эндотелиальным вазоконстриктором эндотелином-1 осуществляет местную ауторегуляцию кровотока на тканевом уровне. Эта функция эндотелия постоянна, и такой механизм действует в условиях здоровья и болезни.

Когда же патология доходит до критического состояния, NO, производимый макрофагами (моноцит – одна из разновидностей белых кровяных клеток. Моноцит переходит из костного мозга в клетки крови и там находится на протяжении 12-24 часов, после чего выходит из кровеносного русла и перемещается в ткани. В этот момент из моноцита и образуется макрофаг.), а не эндотелием, резко нарушает гемодинамику. При этом обычные средства коррекции гемодинамики малоэффективны и требуется рациональный клиничко-физиологический подход, обоснованный пониманием происходящих процессов.

Роль цитокинов. Биологическая активность цитокинов осуществляется через весьма специфичные рецепторы, имеющиеся на клетках-мишенях. Они добираются до этих клеток тремя путями. При дистальном пути цитокины подобно гормонам транспортируются в любую точку организма, где осуществляют свою регуляторную функцию. Они не менее активны, чем гормоны, но в отличие от них могут воздействовать и на клетки, расположенные рядом (паракринный путь), или непосредственно на клетку, в которой они образовались (аутокринный путь).

Основными функциями цитокинов являются:

- 1) участие в воспалительной реакции;
- 2) регуляция роста и дифференциации отдельных клеток;
- 3) воздействие на опухолевый рост;
- 4) обеспечение иммунной защиты;
- 5) участие в регенерации поврежденных тканей.

Иначе говоря, цитокины активно участвуют в работе ИРС, потому что все их пять функций — это задачи, решаемые в организме этой системой. Без понимания роли цитокинов невозможно понять ни физиологические

механизмы ПОН, ни тем более выработать эффективные методы ее профилактики и лечения.

Следует иметь в виду несколько обстоятельств, важных для понимания сути ПОН и стратегии ведения больных:

- 1) отдельный цитокин индуцирует, как правило, образование других: в условиях критического состояния всегда действует каскад цитокинов;
- 2) исходное состояние клеток, продуцирующих цитокины, и клеток-мишеней, на которые цитокины направлены, может изменить окончательный эффект каскада цитокинов;
- 3) большинству цитокинов свойственна плеотропность, т.е. один и тот же цитокин может воздействовать на разные функции организма.

Эти три пункта могут создать впечатление о непредсказуемости результирующего эффекта цитокинов, однако такое впечатление ошибочно по крайней мере до тех пор, пока сохранена ауторегуляция ИРС.

Интерлейкины. Само название «интерлейкин» означает передачу информации между лейкоцитами. Известны десятки видов ИЛ. Уже вводят обозначения ИЛ с номерами с дополнительными буквами, например ИЛ-1ra (receptor antagonist) — интерлейкин, который занимает рецепторы, предназначенные для ИЛ-1, и поэтому является его антагонистом.

Фактор опухолевого некроза (туморозный некротический фактор (tumor necrosis factor — TNF), кахектин). Этот цитокин является важнейшим медиатором воспалительной реакции. В организме TNF выполняет следующие функции:

- стимулирует эндотелий и макрофаги на выделение «патологического» NO по пути NOS-II, что приводит к стойкому нарушению гемодинамики;
- увеличивает адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке и их миграцию в ткани при воспалении и повреждении;
- метаболически и структурно повреждает саму эндотелиальную клетку;

- увеличивает проницаемость мембран;
- стимулирует образование эйкозаноидов.

Первоначальная задача TNF очень конкретна: защитить организм от чужеродного и «родного», но опасного антигена — будь то бактерия или опухолевая клетка. Но природа не предусмотрела критического состояния организма как сравнительно долгой формы его существования, и теперь TNF и связанные с ним Другие медиаторы ИРС превращаются из защитников организма в его убийц.

Туморозный некротический фактор продуцируется в фибробластах, эндотелии, купферовых клетках печени и других клетках - ретикулоэндотелиальной системы. С ним связаны пато- и танатогенез всех критических состояний, рассматриваемых в лекциях, — септического шока, респираторного дистресс-синдрома и др.

Подобно IL-1ra TNF имеет рецепторный антагонист — сигнальный белок, который занимает рецепторы TNF и предупреждает его патологическое действие.

Интерфероны. Интерфероны (INF) — это низкомолекулярные белки, продуцируемые клетками, пораженными вирусами, и действующие на вирусы неспецифическим путем (в отличие от антител), препятствуя их размножению. Интерфероны (например, INFg) активируют эндотелий, стимулируя рецепторы ICAM-1,2, и способствуют образованию других цитокинов, в частности факторов роста, участвующих во многих реакциях организма при ПОН.

Факторы роста. Клетки ретикулоэндотелиальной системы продуцируют факторы роста, которые являются сигнальными белками, стимулирующими рост различных клеток и веществ. К ним относятся факторы роста клеток крови, эпителия, тромбоцитов, фибробластов, самого эндотелия и др.

Хемотаксические факторы. Хемотаксические факторы — это белки, относящиеся к хемокинам, которые стимулируют адгезию или агрегацию

различных клеток, например тромбоцитов, лейкоцитов, злокачественных клеток, макрофагов и др.

Достаточно хорошо изучен при многих критических состояниях фактор, активирующий тромбоциты. Он запускает реакцию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза — начало синдрома рассеянного внутрисосудистого свертывания и микротромбоза сосудов. Эозинофильный хемотаксический фактор управляет эозинофилами, содержащими огромное количество биологически активных веществ, действующих при критических состояниях.

Таким образом, цитокины весьма активно управляют клеточными изменениями крови и тканей при критических состояниях через клетки-мишени, к которым относятся, например, эозинофилы, располагающиеся и в крови, и в тканях, а также мастоциты (тучные клетки), расположенные в тканях вблизи сосудов и эпителиальных поверхностей. Мастоциты как клетки-мишени продуцируют множество медиаторов — гистамин, IL, факторы роста и эйкозаноиды.

Эйкозаноиды. Эти медиаторы ПОН обладают очень высокой биологической активностью и являются продуктами распада арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота, входящая в состав липидов, при своем распаде по циклооксигеназному пути дает простагландины, к которым относятся также простациклин и тромбоксаны. При липооксигеназном пути распада образуются лейкотриены, при монооксидазном — эпоксиды, ранее называвшиеся кислородными радикалами, и др. Совокупное действие эйкозаноидов выражается главным образом в бронхиолоспазме, повышении проницаемости мембран, воспалительной реакции, микротромбозе.

Таким образом, медиаторы иммунных реакций: цитокины, эйкозаноиды, влияют на различные клетки-мишени, чтобы обеспечить защиту организма от агрессора. Клетками-мишенями являются эндотелиальные клетки, тромбоциты, лейкоциты, макрофаги и другие представители ИРС, способные

продуцировать и рассылать множество сигнальных молекул, обеспечивающих управление функциями организма.

При нормальной ауторегулируемой иммунной реакции, будь то воспаление или уничтожение чужеродных и поврежденных родных материалов, происходит следующее:

- 1) модулируется метаболизм для увеличения производства энергии;
- 2) возникают гипертермия и другие проявления защитной лихорадочной реакции;
- 3) стимулируется регенерация поврежденных тканей.

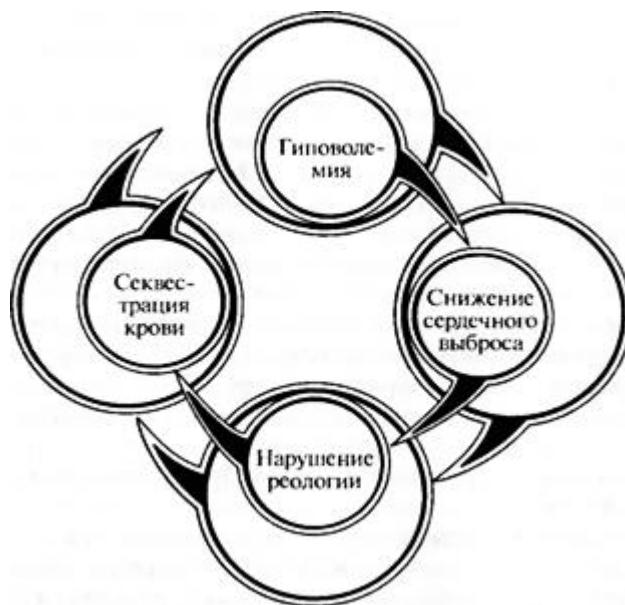
При критическом состоянии, когда медиаторы образуются в избытке или когда используются необычные пути их продукции и действия, эти реакции, теперь уже неауторегулируемые, видоизменяются:

- 1) происходит не просто увеличение энергопродукции, а самосжигание организма;
- 2) идет не воспалительная реакция, локализирующая повреждающий фактор, а настоящий синдром общего реактивного воспаления и капиллярная утечка жидкости с интерстициальными отеками;
- 3) происходит не стимуляция регенерации и заживления, а наоборот, деструкция тканей.

Эндотелий, клетки крови и тканевые макрофаги находятся во всех органах и системах организма. В этих процессах они являются узловыми пунктами, связанными между собой медиаторами запущенных реакций. Поэтому при медиаторном повреждении функций и структур и наличии упомянутых узловых пунктов во всех органах и тканях при критическом состоянии должна одновременно возникнуть недостаточность всех органов и систем, а не только той, которая подверглась первичной агрессии.

Микроциркуляторный и реперфузионные механизмы. Направленное на расширение сосудов действие NO, образующегося в избыточных количествах по патологическому пути NOS-II, ведет к замедлению кровотока и нарушению реологии с явлениями агрегации и секвестрации крови, что

вызывает относительную ишемию тканей. Еще надо учесть, что при сокращении объема циркулирующей крови (ОЦК) в силу любых причин (наружной кровопотери, секвестрации крови (Секвестрация — скопление крови в капилляре и выключение его из общего кровотока. Отличие секвестрации от депонирования заключается в том, что физико-химические свойства крови в депо не нарушены и выброшенная из него кровь немедленно годится в употребление. Секвестрированная же кровь должна пройти через легочно-капиллярный фильтр. Там она не только очищается от агрегатов клеток, капель жира, активных полипептидов и др. опасных метаболитов, но и нормализуются ее свертывающие свойства, белковый состав и т. д. Капиллярон — конечная функциональная ячейка системы микроциркуляции, состоящая из артериолы, вены, капилляров и артерио- венозного анастомоза (шунта), капиллярной утечки и т.н.) неизбежно возникает гиповолемический порочный круг (См. рис.). Происходит централизация кровотока, а микроциркуляция в периферических тканях сокращается. Конечно, функция органов при такой, даже относительной, ишемии нарушается, и подобный механизм может быть вспомогательным в возникновении ПОН при любом критическом состоянии.



Гиповолемический порочный круг

Однако не меньшие, а иногда даже еще большие расстройства функции органов возникают в том случае, если действия врачей успешно ликвидируют ишемию и кровоток в тканях восстановится. Тогда действуют законы

реперфузии (Восстановление кровотока там, где до этого было его снижение, называется реперфузией), и возникает или усиливается ПОН, в патогенезе которой важную роль играет реперфузионный механизм. К дальнейшему ухудшению состояния тканей могут привести три реперфузионных парадокса.

Кислородный парадокс. В условиях ишемии повреждаются ферментные системы биологического окисления, обеспечивающего продукцию энергии, субстратом которой является АТФ. При ишемии АТФ превращается в АМФ (Аденазин -трифосфорная кислота АТФ, - монофосфорная АМФ и – дифосфорная АДФ), затем следует образование аденозина, инозина, гипоксантина. Основная продукция эпоксидов (кислородных радикалов), повреждающих ткани, происходит при реперфузии, когда ксантиноксидаза (фермент, катализирующий окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту) в присутствии O_2 преобразует гипоксантин в ураты (соли мочевой кислоты) и кислородные радикалы. По чувствительности к ишемическому повреждению ферментных систем органы располагаются в следующем порядке: чувствительнее всего мозг, затем следуют печень, почки, миокард, мышцы, эндокринные железы, кожа.

Когда в ткани с ферментными системами биологического окисления, поврежденными ишемией, в результате реперфузии приходит неадекватно большое количество кислорода, возникает перекисное (свободнорадикальное) окисление тканей. При перекисном окислении липидов (к липидам относят жирные кислоты и их производные) повреждаются построенные из фосфолипидов мембраны клеток и органеллы протоплазмы (а следовательно, нарушается и выработка энергии), страдает и сурфактант (смесь поверхностно-активных веществ, выстилающая лёгочные альвеолы изнутри (то есть находящаяся на границе воздух-жидкость). Препятствует спадению (слипанию) стенок альвеол при дыхании за счёт снижения поверхностного натяжения плёнки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий. Сурфактант секретируется специальной разновидностью альвеолоцитов II типа из компонентов плазмы крови) легких, являющийся липопропротеидом. Перекисное окисление белков — это инактивация многочисленных ферментов, а углеводов — это

деполимеризация полисахаридов, т.е. повреждение состоящего из них межклеточного вещества матрикса.

Таким образом, перекисное окисление является следствием не только абсолютной, но и относительной гипероксии. Очевидно, восстановление кровотока в тканях надо начинать с низких концентраций O_2 , использовать классические антиоксиданты и ингибиторы ксантиноксидазы. Следовательно, антиоксиданты и антигипоксанты предназначены для того, чтобы разорвать порочный круг образования перекисей при реперфузии.

Кальциевый парадокс. При ишемии структура внутриклеточных рибосом, в которых синтезируется белок, относительно сохранена, хотя их функция нарушена. При восстановлении кровотока кальций входит в клетку и разрушает рибосомы. Нарушается продукция белка и АТФ, т.е. энергообразование. В ходе реперфузии кальций способствует возникновению вазоспазма, сокращающего кровотока, активизирует образование эйкозаноидов (*Эйкозаноиды* — окисленные производные полиненасыщенных жирных кислот — эйкозотриеновой (C20:3), арахидоновой (эйкозотетраеновая, C20:4), тимнодоновой (эйкозопентаеновая, C20:5). Пищевыми источниками полиненасыщенных жирных кислот являются растительные масла, рыбий жир и препараты омега-3-жирных кислот.), в связи с чем усиливаются расстройства микроциркуляции, возникает ишемия и нарушается проницаемость мембран.

Очевидно, что при восстановлении кровотока и даже перед ним целесообразно использовать антагонисты кальция, а не применять инфузию хлористого кальция с якобы противовоспалительной и десенсибилизирующей целью, которая современными методами доказательной медицины не подтверждается.

Ионный парадокс. В условиях временной ишемии крупномолекулярные соединения распадаются, а из-за этого растет осмолярность (О́смоз (от греч. ὄσμος — толчок, давление) — процесс односторонней диффузии через полупроницаемую мембрану молекул растворителя в сторону большей концентрации растворённого вещества из объёма с меньшей концентрацией растворённого вещества.) тканей в среднем на 40—50 мОсм (миллиосмоль). Так как 1 мОсм эквивалентен давлению 19 мм рт. ст., то при

восстановлении кровотока ткани должны притягивать воду под давлением 760—950 мм рт. ст. Это приводит к их отеку. Следовательно, реперфузия должна сопровождаться стимуляцией диуреза, чтобы сократить отечность ранее ишемизированных тканей.

Реперфузионные механизмы при критических состояниях. Ишемия с последующей реперфузией возникает не только после успешной сердечно-легочной реанимации при остановке сердца. Распространенные виды ишемии и реперфузии в МКС могут быть связаны с восстановлением кровотока при эмболектонии или тромболизе, ликвидацией коронарного тромбоза при инфаркте миокарда или аортокоронарном шунтировании, расправлением жизнеспособного кишечника при странгуляционной непроходимости, ликвидацией синдрома длительного сдавления мягких тканей, возмещением кровопотери или нормализацией гемодинамики при гиповолемии любой этиологии. Все перечисленные состояния проявляются полной или частичной ишемией тканей с последующей реперфузией и в зависимости от степени ишемии и размера ишемизированной зоны могут способствовать возникновению ПОН, если не предпринять необходимые профилактические меры.

Инфекционно-септический механизм. Кишечник — это постоянное хранилище различных микробов, мирно сосуществующих с хозяином, продуцирующих некоторые необходимые хозяину вещества и участвующих в ряде полезных для него реакций. В условиях здоровья и болезни на микробы кишечника не обращают внимание, но при критическом состоянии ситуация может резко измениться.

1. Стрессовые поражения слизистой могут вызвать поступление микробов из кишечника в кровоток, провоцируя возникновение каскада цитокинов. Особо выраженная медиаторная агрессия возникает в связи с появлением в кровотоке эндотоксина грамотрицательных микробов.

2. Выходу микробов из кишечника может способствовать истощение иммунной защиты в связи со стрессом.

3. Даже при отсутствии бактериемии при критическом состоянии в крови может циркулировать эндотоксин, поступающий благодаря дисбактериозу из интактного (неповрежденный, здоровый) кишечника. При этом эндотоксемия запускает каскад цитокинов, и развивается ПОН по медиаторному механизму.

Причинами эндотоксемии при критическом состоянии могут быть увлечение антацидными препаратами (для профилактики стрессовых эрозий), нарушающее экологию кишечной флоры в пользу грамотрицательных микробов, резкое преобладание грамотрицательных микробов в кишечной флоре при нерациональной антибиотической терапии, длительное парентеральное питание, а также гиперосмолярное энтеральное, которые нарушают экологию флоры кишечника, вызывая повреждение слизистой и способствуя эндотоксемии. Кроме того, парез кишечника приводит к застою его содержимого, росту эндотоксина. На рис. представлены компоненты кишечно-инфекционного механизма ПОН.



Компоненты кишечно-инфекционного механизма ПОН

Первый вывод, который можно сделать из рассуждений, заключается в следующем: при любом критическом состоянии содержимое кишечника является потенциальным источником для возникновения медиаторной агрессии с последующим развитием ПОН. Более того, при критических состояниях остро возрастает проницаемость кишечной стенки, что сопровождается увеличением эндотоксемии и бактериемии. Доказано также, что применение глутамина, аминокислоты, используемой в разных добавках для спортивных целей, не только укрепляет кишечный барьер, но и отчетливо улучшает прогноз и исход критического состояния.

Второй вывод можно сформулировать следующим образом: профилактика ПОН, исходя из существования такого физиологического механизма, должна включать следующие меры:

- 1) своевременная очистка толстого кишечника;
- 2) предупреждение и своевременное устранение пареза кишечника;
- 3) раннее энтеральное питание;
- 4) применение энтеросорбентов;
- 5) рациональная антибактериальная терапия.

Селективная деконтаминация кишечника. Необходимо контролировать чрезмерную пролиферацию грамотрицательных микроорганизмов. С этой целью оправдано назначать комбинацию неабсорбируемых антибиотиков: полимиксин 500 тыс. ед., тобрамицин 30 мг и один из противогрибковых препаратов, например амфотерицин В, нистатин 4 раза в сутки. Эффективность селективной деконтаминации кишечника повышается при нормализации кишечного кровотока и раннем энтеральном питании, энтеросорбции.

Синдром абдоминальной компрессии. Интраабдоминальную гипертензию (ИАГ) и синдром абдоминальной компрессии (САК) все чаще связывают с ПОН.

Нормальное интраабдоминальное давление (НАД) колеблется около нуля при каждом вдохе/выдохе. Ею измеряют прямым путем через пункцию

брюшной стенки, а непрямым — через мочевой пузырь или желудок. Гипертензией считают повышение НАД до 10 — 50 мм рт. ст. и более. Величина НАД растет с увеличением массы тела, при напряжении мышц живота, воспалительной (перитонит) и цирротической экссудации жидкости в брюшную полость, травмах и заболеваниях органов брюшной полости, парезе кишечника и других формах кишечной непроходимости.

Синдром абдоминальной компрессии аналогичен другим синдромам, относящимся к неконтролируемому росту давления в замкнутом пространстве (тампонаде перикарда, напряженному пневмотораксу, внутричерепной гипертензии и др.). Он сопровождается ростом ИАГ более 20—25 мм рт. ст. и вовлечением в патологию разных органов. При этом абдоминальная декомпрессия дает положительный эффект.

При значительном росте абдоминального давления уменьшается перфузионное давление органов, расположенных в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Следовательно, ухудшается кровоснабжение почек, поджелудочной железы, печени (ее питание на $\frac{3}{4}$ осуществляется через воротную вену), желудка, тонкого и толстого кишечника, матки с придатками, мочевого пузыря.

Высокое внутрибрюшное давление смещает в краниальном направлении диафрагму, ограничивая вентиляцию легких и провоцируя начало дыхательной недостаточности. Из-за смещения диафрагмы растет и внутригрудное давление, ухудшаются условия для работы сердца, его кровенаполнения. Сердечный выброс при этом сокращается, и замыкается порочный круг: механическое препятствие оттоку крови от мозга повышает внутричерепное давление, и в процесс, запущенный ростом ИАД, вовлекается центральная нервная система (ЦНС).

Однако происходит не только механическое ограничение кровотока и работы диафрагмы. Первичное нарушение питания кишечной стенки из-за ИАГ вызывает ее ишемию и, следовательно, увеличение проницаемости. В сосуды кишечника из его просвета проникают эндотоксин и даже бактерии,

запуская кишечный механизм ПОН как дисрегуляцию ИРС. Ее сигнальные молекулы вызывают в организме множественные повреждения, и нет такой ткани и такого органа, куда бы они не добрались.

Врач, работающий в МКС, должен знать клинко-физиологическую сущность ИАГ и САК, по возможности включить ИАГ в комплекс мониторинга и пытаться ею управлять. Суть проблемы заключается в том, что ИАГ — один из критериев динамики критического состояния, который часто совпадает со степенью включения в патологию кишечно-инфекционного механизма ПОН, и учет динамики ИАГ необходим при принятии решения о стратегии и тактике ведения больных. Это относится к режимам инфузионной терапии, респираторной поддержки, коррекции системы свертывания крови, метаболизма и остальных разрегулированных систем организма.

Очевидно, измерять НАД полезно, тем более что методика его измерения не более инвазивна, чем прямое измерение артериального или центрального венозного давления, а также интрацеребрального давления. Необходимо своевременно выполнять абдоминальную декомпрессию при САК, чтобы не усугублять течение ПОН, поскольку другие активные методы управления ИАГ в распоряжении медиков пока отсутствуют.

Феномен «двойного удара». В ходе каскада цитокинов образуются и стимулируются ИЛ. Назначением некоторых из них является уничтожение тканей, поврежденных ишемией, механической или иной травмой. Таких объектов, подлежащих уничтожению при критическом состоянии, может быть столь много, что в условиях нарушенной ауторегуляции ИЛ будут «съедать» и поврежденные, и здоровые клетки, так как их антигенный код одинаков, и возникнет поражение органов по типу острой аутоиммунной патологии. Таким образом, механизм возникновения ПОН по типу аутоиммунного поражения является по своей сути вариантом медиаторного механизма танатогенеза ПОН.

Когда больной впадает в критическое состояние любой этиологии, к развитию ПОН ведут рассмотренные ранее физиологические механизмы

патогенеза. Применяемые методы интенсивной терапии могут помимо благотворного эффекта вызвать новую медиаторную агрессию. Так, нормализация гемодинамики приведет к реперфузии, кровезамещение, массивная антибактериальная терапия и другие лечебные действия также способны вызвать ПОД и ПОН сами по себе. Все это и есть феномен «двойного удара» как один из физиологических механизмов ПОН. Его необходимо выделять, чтобы специалист не забывал о существовании ятрогенной ПОН.

Таким образом, рассмотрев физиологические механизмы патогенеза ПОН, следует отметить их несомненную взаимозависимость. Едва ли вызовет сомнение, что искусственная дифференциация этих механизмов, удобная для изложения материала, в организме больного отсутствует. Там действует универсальная система патологии, которую целесообразно интегрировать и в настоящем учебнике, чтобы осмысленно вести больных с ПОН.

Полиорганную недостаточность надо рассматривать как поражение, начинающееся с ИРС в виде вовлечения ее главных функциональных единиц: эндотелия, клеток крови (лейкоцитов и тромбоцитов) и тканевых макрофагов. Первичный удар по этой системе наносит любой очень мощный или множественный агрессор — травма, инфекция, гипоксия, токсины и др. Иммунная защита от этого агрессора состоит в том, что медиаторы ИРС связывают между собой ее отдельные звенья. Эта связь должна обеспечить единый фронт борьбы, направленный на повышенную выработку энергии, иммобилизацию и уничтожение агрессора и продуктов повреждения, вызванных агрессией, восстановление поврежденных структур.

Когда агрессия слишком велика, ауторегуляция ИРС разрушается, и система продолжает борьбу, в которой наносит вред не столько чужим, сколько своим функциям и структурам. Теперь комплекс иммунной защиты истощает и повреждает сам организм, и согласно концепции Г. Селье об адаптационном синдроме можно рассматривать ПОН как болезнь адаптации, когда гибель наступает не столько от повреждающего фактора, сколько от избыточной защиты.

В такую идеологию укладываются все рассмотренные физиологические механизмы пато- и танатогенеза ПОН, и она должна быть учтена при выработке принципов профилактики и лечения этой патологии, порожденной успехами МКС.

Контрольные вопросы

1. В чем различие ПОН и ПОД?
2. Дайте определение сигнальным молекулам. Какова их роль в возникновении ПОД и ПОН?
3. Дайте характеристику медиаторному, микроциркуляторному, кишечному (инфекционному) механизмам ПОН и феномену «двойного удара».
4. Дайте определение реперфузионным парадоксам ПОН.
5. Охарактеризуйте синдром абдоминальной компрессии при ПОН.