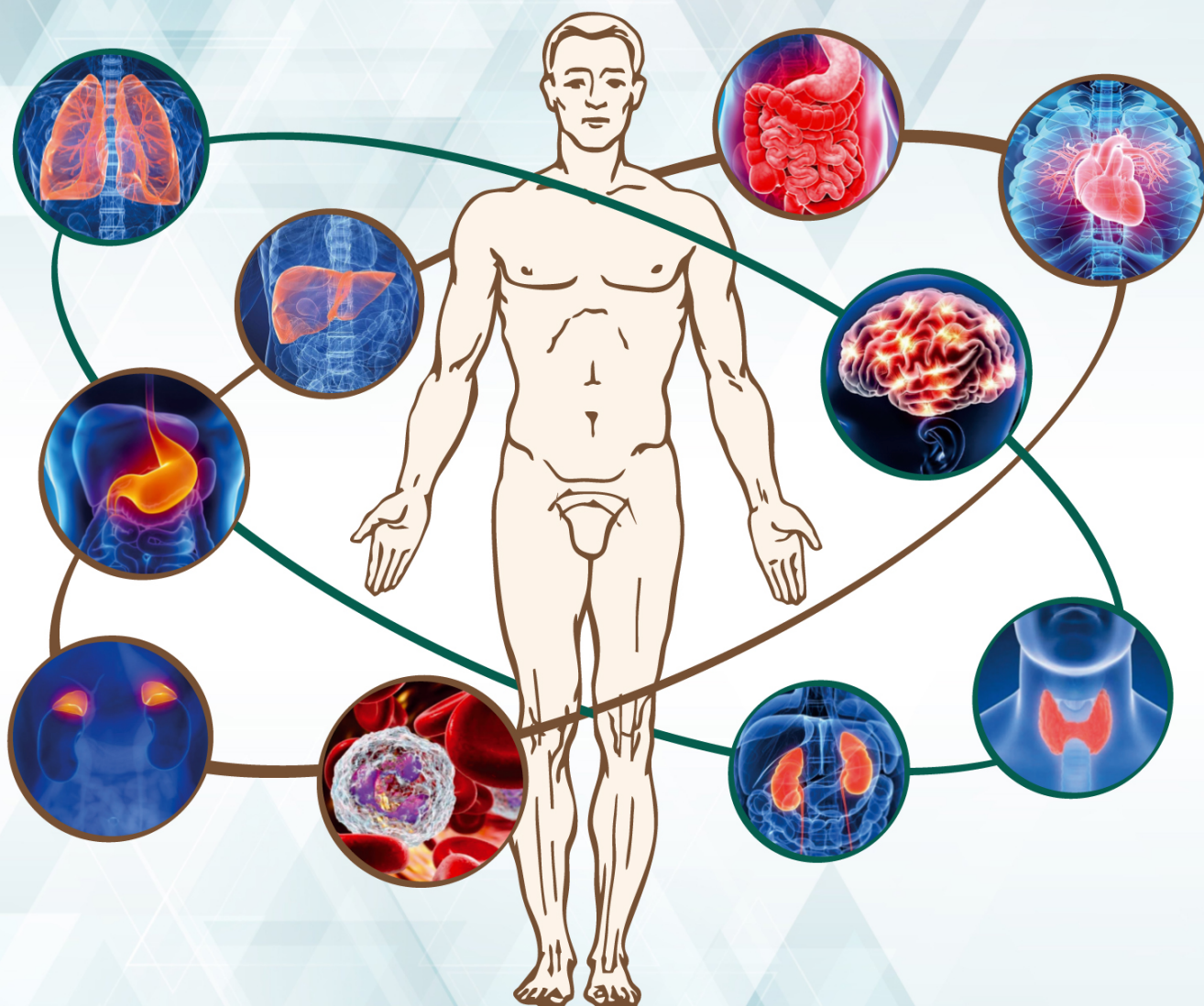




ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ



Издательство
ВолГМУ
Волгоград
2024

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Л. Н. Рогова, В. Н. Поветкина

**ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ**

Монография



Издательство
ВолгГМУ
Волгоград
2024

УДК 616-008-092

ББК 52.5

P598

Все права на размножение и распространение в любой форме остаются за разработчиком.

Нелегальное копирование и использование данного издания запрещено.

Рецензенты:

завкафедрой общей и клинической патологической физиологии
Кубанского государственного медицинского университета д. м. н., профессор *А. Х. Каде*;
завкафедрой патологической физиологии Ставропольского государственного
медицинского университета д. м. н., профессор *Е. В. Щетинин*

Редактирование *М. Ю. Лепеско*. Компьютерная верстка *М. Н. Манохиной*
Дизайн обложки *С. Е. Акимовой*

Рекомендовано к печати РИС ВолгГМУ (протокол № 10 от 22.12.2022 г.)

P598 Рогова, Л. Н.

Полиорганная недостаточность. Этиопатогенез : монография / Л. Н. Рогова, В. Н. Поветкина. – Волгоград: ВолгГМУ, 2024. – 76 с. – Текст : электронный.

ISBN 978-5-9652-0962-0

В данной монографии рассматриваются причины, механизмы развития и проявления полиорганной недостаточности как единого синдрома недостаточности органов и систем различного происхождения, основная роль в котором принадлежит системному воспалительному ответу.

Представленная в монографии информация может быть использована при изучении синдромов полиорганной недостаточности и системного воспалительного ответа студентами высших учебных заведений лечебного, педиатрического и медико-биологического направлений подготовки, а также в научно-практической деятельности врачей хирургических, терапевтических, инфекционных и реанимационных отделений.

Минимальные системные требования: Chrome, Firefox, Opera, Internet Explorer выше версии 9.0.

Дата подписания к использованию:

Заказ №

Объем издания: в байтах, Кб, Мб.

Уч.-изд. л. 3,91.

Волгоградский государственный медицинский университет

400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. <http://www.volgmed.ru>

Издательство ВолгГМУ.

400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45. izdatelstvo@volgmed.ru

© Волгоградский государственный
медицинский университет, 2024.

© Издательство ВолгГМУ, редакционно-
издательское оформление, 2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аг (Ag) – антиген

АПК (APC) – антигенпрезентирующие клетки

АФК – активные формы кислорода

Г-КСФ (G-CSF) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ИЛ (IL) – интерлейкины

ИФ (IFN) – интерфероны

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

М-КСФ (M-CSF) – моноцитарный колониестимулирующий фактор

НК (NK) – натуральные киллеры

ПОН (MOF) – полиорганная недостаточность

ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты

СЖК – свободные жирные кислоты

СКПВО (CARS) – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа

СПОН (MODS) – синдром полиорганной недостаточности

ССВО (SIRS) – синдром системного воспалительного ответа

Тх Т_(H) – Т-хелперы (лимфоциты)

ФНО (TNF) – фактор некроза опухолей

цГМФ – гуанозин-монофосфат

HMGB-1 – белок группы высокой подвижности B1 (high-mobility group protein B1)

Ig – иммуноглобулины

iNOS – индуцибельная нитроксид синтаза

ЛАК-клетки – лимфокин-активированные киллеры

MIF – фактор угнетения миграции макрофагов (microphage migration inhibitory factor)

NO – монооксид азота

PARP – поли(АДФ-рибоза)полимераза (poly (ADP-ribose) polymerase)

TIL-клетки – опухолю-инфильтрирующие лимфоциты

MIP-3 α – воспалительный белок макрофагов 3 α

ВВЕДЕНИЕ

Впервые термин «полиорганная недостаточность» (ПОН) был введен в медицину после публикации статьи N. Tylney и соавт. (1973) «Последовательная системная недостаточность после разрыва аневризмы брюшной аорты. Нерешенная проблема послеоперационного лечения». Прошло немало лет, пока было накоплено достаточно информации о типовых механизмах формирования и развития последовательной недостаточности внутренних органов.

Согласно современным представлениям, под полиорганной недостаточностью понимают тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма, недостаточность двух и более функциональных систем, универсальное поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния, с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности – легочной, сердечной, почечной и т. д. Была доказана полиэтиологичность этого синдрома и, соответственно, его полипатогенетичность.

Пусковым фактором синдрома выступает масштабное повреждение тканей разными причинными факторами, от нарушения гемодинамики, ишемии и гипоксии до инфекционных агентов, которые могут выступать как в качестве причины, так и значимого звена патогенеза полиорганной недостаточности.

Возможен и другой вариант развития синдрома. На фоне умеренного по масштабу и интенсивности повреждения тканей развивается воспаление, углубляющее повреждение, а это, в свою очередь, еще больше активизирует механизмы воспаления. При этом ведущим звеном выступает полон, неадекватный ответ в иммунной системе, предположительно реализуемый через про- и противовоспалительные цитокины.

На фоне массивной деструкции тканей при гипоксии, свободно-радикальном повреждении клеток, под действием экзотоксинов инфекционного происхождения, эндотоксинов при панкреатите, шоке и других агрессивных факторов, центральным звеном патогенеза является формирование синдрома системного воспалительного ответа с вовлечением лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов, принимающих участие в формировании и высвобождении агрессивных медиаторов воспаления. Их уровень, адекватность синтеза и высвобождения определяют клиническую картину синдрома и определяют тактику терапии.

Центральным звеном развития синдрома полиорганной недостаточности выступает синдром системного воспалительного ответа. Однако, согласно МКБ-10 (международная классификация болезней), эта категория не может быть использована в первичном кодировании.

Различают:

- синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения без органной недостаточности;
- синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органной недостаточностью;
- синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения без органной недостаточности;
- синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органной недостаточностью;
- синдром системного воспалительного ответа неуточненный.

В связи со сложностью, многоплановостью и неоднозначностью механизмов развития синдрома полиорганной недостаточности и синдрома системного воспалительного ответа в изложенном материале отведено значительное место описанию шоковых механизмов развития полиорганной недостаточности.

Монография позволяет студентам медицинского профиля обучения реализовать формирование общекультурных и профессиональных компетенций:

- ОПК-5 (способен оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач);
- ПК-2 [способен проводить обследование пациента при наличии медицинских показаний в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи с учетом стандартов медицинской помощи].

ГЛАВА 1. РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Как бы ни отличались друг от друга внутренние органы, болезни которых, при их лечении, мы рассматриваем в отдельности, они не являются изолированными, а представляют собой составные части сложного целого. В этом смысле ежедневный опыт постоянно напоминает нам о том, что когда страдает только часть этого целого, страдают и все остальные его части.

OSLER

Под синдромом полиорганной недостаточности (СПОН или ПОН) понимают тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма, которая проявляется в виде недостаточности двух и более функциональных систем, характеризуется универсальным поражением всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности – легочной, сердечной, почечной и т. д. По данным североамериканских исследователей, ПОН уже в течение 20 лет остается основной причиной смерти среди пациентов палат интенсивной терапии и реанимации хирургических стационаров и занимает около 75–80 % общей летальности. При этом средняя длительность пребывания больного с ПОН в хирургических палатах интенсивной терапии составляет 21 день, а затраты на лечение составляют порядка 85 000 американских долларов. Общие финансовые вложения у выживших и прошедших реабилитацию пациентов приближаются к сумме в 300 000 американских долларов.

По этиологии ПОН подразделяют на два основных вида:

1) ПОН, возникшая в связи с утяжелением какой-либо патологии, когда одна или несколько жизненных функций повреждаются настолько, что требуется их искусственное замещение;

2) ятрогенная ПОН.

Также можно говорить о вариантах посттравматической, постгеморрагической, септической, панкреатогенной, постреанимационной ПОН. В литературе есть заключение, что при любой масштабной, экстремальной патологии с неблагоприятным исходом развивается синдром полиорганной недостаточности. Однако почти 90 % случаев ПОН имеют инфекционную природу, при этом уровень летальности колеблется от 35 до 75 % и более [2, 6].

В развитии синдрома ПОН выделяют три основных **фазы**:

- **индукционную фазу**, результатом которой является синтез целого ряда гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспалительного ответа;

- **каскадную фазу**, сопровождающуюся развитием острого легочного повреждения, активацией каскадов калликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы крови и других систем;

- **фазу вторичной аутоагрессии**, предельно выраженной органной дисфункцией и стабильным гиперметаболизмом, при которых организм больного теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза.

Патогенетической основой ПОН выступает развитие неконтролируемого генерализованного воспаления [«синдром системного воспалительного ответа» (ССВО), или systemic inflammatory response syndrome (SIRS)], запускаемого массивным повреждением тканей как инфекционного происхождения, например при сепсисе, так и неинфекционного генеза при массивных травмах, нарушении перфузии органов и тканей при шоке. Основными участниками такого гипервоспаления являются нейтрофилы, макрофаги и выделяемые ими интерлейкины 1, 2, 6, 8, фактор некроза опухолей и другие медиаторы и модуляторы.

В истории изучения патогенеза ПОН можно выделить две гипотезы. Гипотеза «одного удара» говорит о том, что массивное повреждающее воздействие сопровождается системным гипервоспалением, которое невозможно локализовать и контролировать и которое, в окончательном итоге, и приводит к множественной недостаточности органов и систем в первые 72 часа после повреждения (рис. 1) [5].

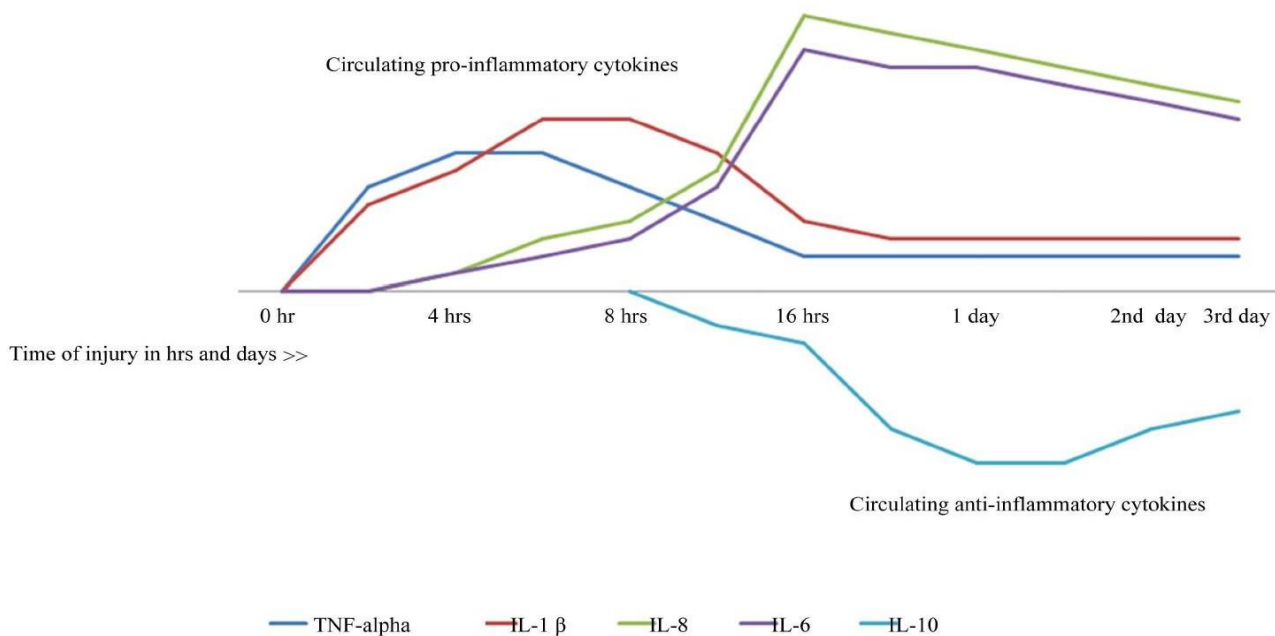


Рис. 1. Цитокиновый ответ после травмы в часах и днях

В соответствии с гипотезой «двух ударов», СПОН развивается в отсроченное время после действия повреждающего агента немассивного характера, изменившего адекватный иммунный ответ организма. Вторым «ударом» могут выступать эпизоды ишемии, гипоксии или оперативного вмешательства,

в результате чего организм попадает под «шторм» неконтролируемого системного воспалительного ответа [5].

Помимо этого, в ответ на системное воспаление развивается компенсаторный противовоспалительный ответ (compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARS), который сопровождается иммунодепрессией и развитием вторичной инфекции. Ведущими медиаторами такого противовоспаления начинают выступать интерлейкин 4, 10, трансформирующий фактор роста β и другие [5].

Таким образом, происходит циклическое изменение в виде порочного круга на основе системного воспаления «воспаление – повреждение – воспаление», когда сам причинный фактор наносит менее разрушительные повреждения, чем ответ организма на него (рис. 2). Постепенное вовлечение в процесс все новых органов и систем усугубляет нарастание системного воспаления, потерю баланса между воспалительными и противовоспалительными механизмами иммунного контроля; прогрессирует нарушение плазматических каскадных систем, наступает потеря стабильности капиллярной стенки и поддержания перфузии тканей, усиливаются оксидативные влияния (рис. 3) [5].

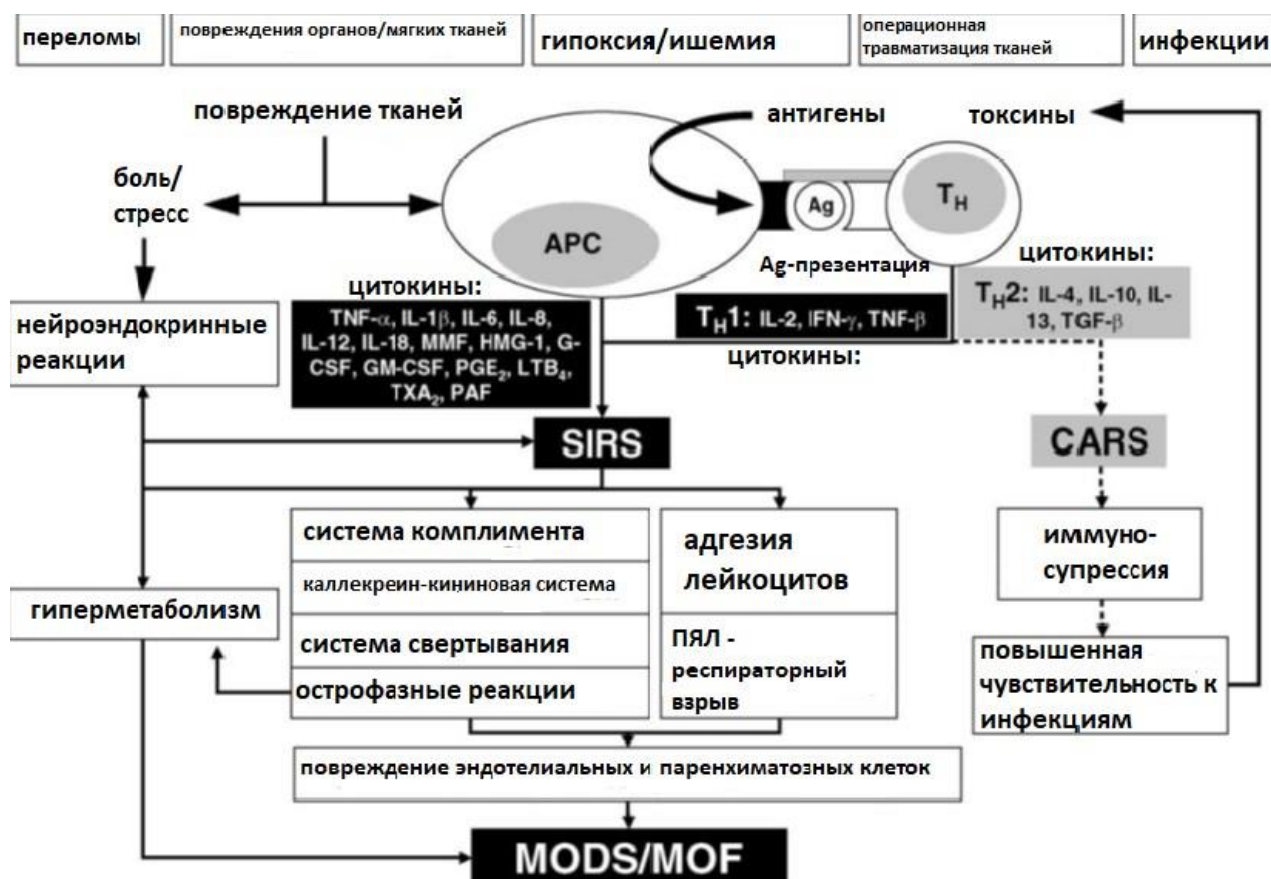


Рис. 2. Защитные реакции организма после повреждения:

APC – антигенпрезентирующие клетки; Т_H – Т-хелперы (лимфоциты); Ag – антиген; SIRS – синдром системного воспалительного ответа (ССВО); CARS – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПВО); ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты; MODS – синдром полиорганной дисфункции (СПОН); MOF – полиорганная недостаточность (ПОН)

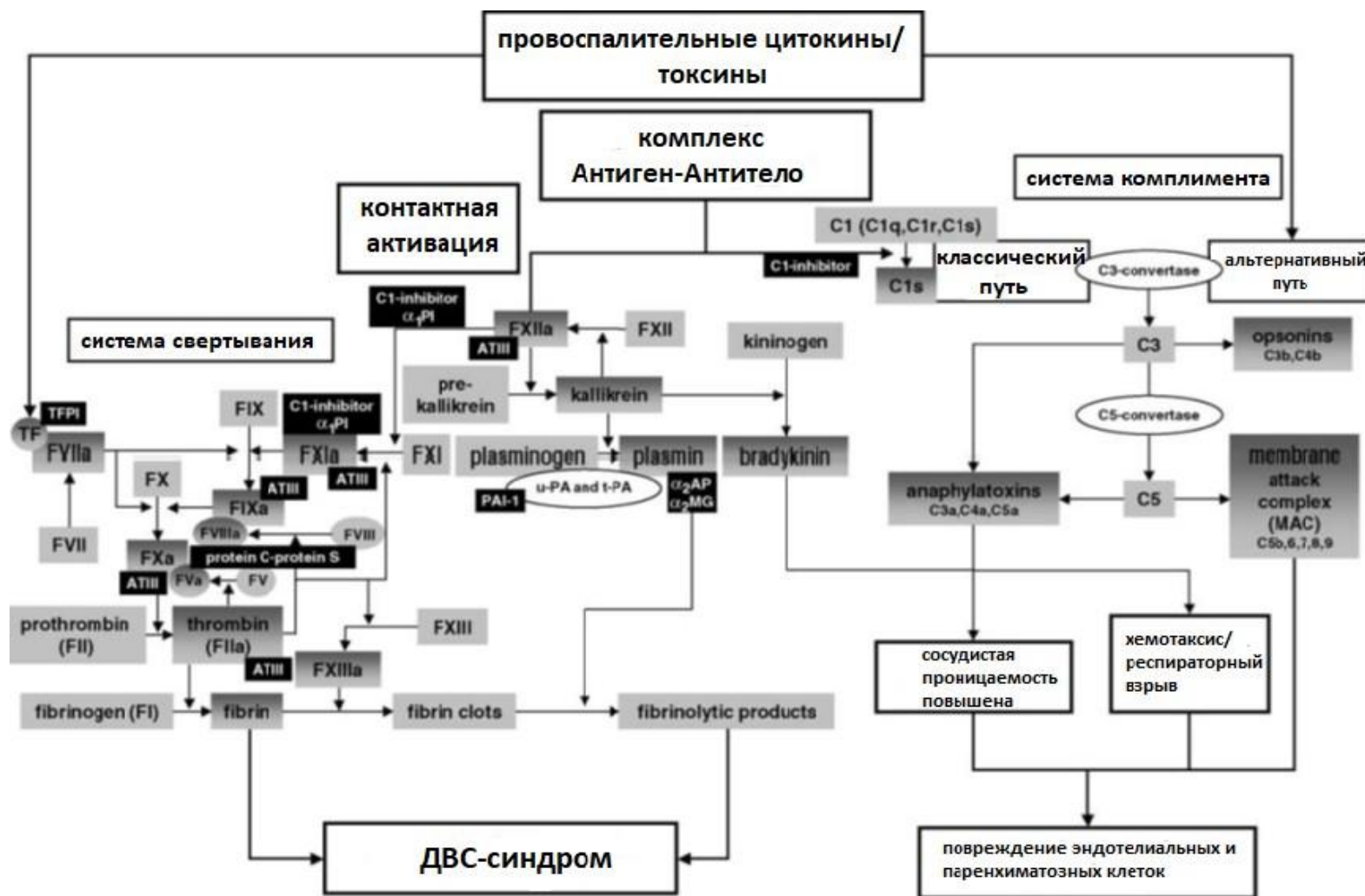


Рис. 3. Плазматическая каскадная система: провоспалительные медиаторы и токсины стимулируют систему плазматического каскада с активацией компонентов системы комплемента, калликреин-кининовой системы и каскада свертывания. Эти механизмы играют решающую роль в гибели эндотелиальных и паренхиматозных клеток, а также в диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС-синдроме)

Шок является общим расстройством всего организма; в последовательности его патологических событий принимают участие все органы, некоторые из них корригируя, а другие – ухудшая большие расстройства, особой чертой которых является их прогрессирующий характер. В борьбе, которую они ведут в продолжение шокового состояния, почти все внутренние органы остаются, в конечном итоге, побежденными.

Во время шокового состояния, недостаточность различных органов возникает в определенном порядке (рис. 4).

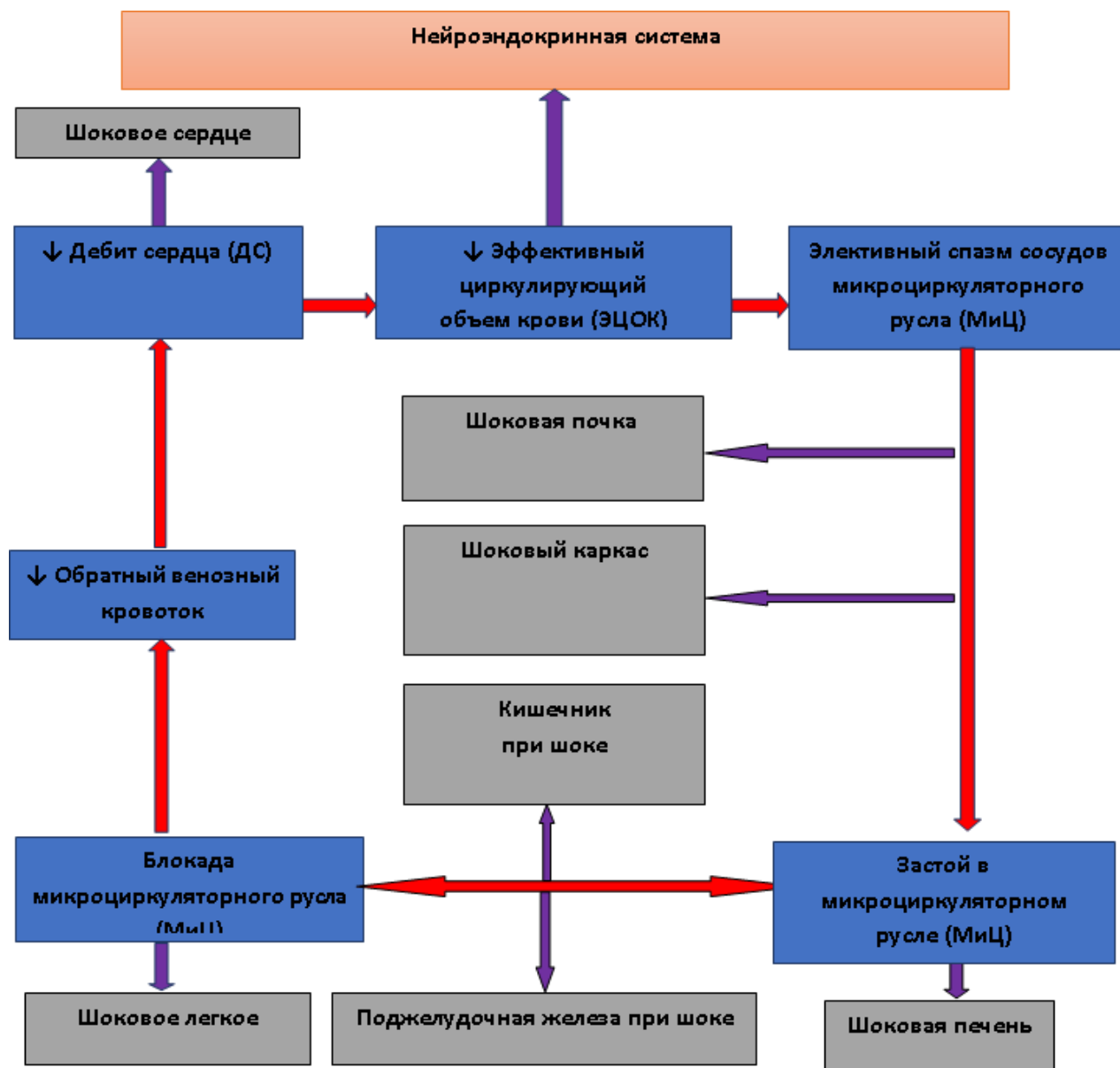


Рис. 4. Недостаточность различных органов во время шокового состояния

Первыми, обычно, повреждаются кишечник, легкое, почки. Далее нарушаются функции печени. Нервная система, эндокринные железы и сердце некоторое время сохраняют определенный объем функциональных

возможностей. Легкое очень чувствительно к реологическим расстройствам и относится к критическим органам при шоке.

Порядок формирования органной недостаточности может быть нарушен в зависимости от этиологического фактора возникновения шока (кардиогенный шок) или в зависимости от преморбидного фона. Ряд заболеваний предшествующего периода вызывает повышенную чувствительность соответствующего органа, например, цирроз, астма, гастродуоденальная язва и т. д. Непосредственными факторами, определяющими выраженность полиорганной дисфункции, являются различная способность органов противостоять гипоксии и снижению кровотока, характер шокового фактора и исходное функциональное состояние самого органа.

ГЛАВА 2. РОЛЬ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

2.1. Недостаточность пищеварительного тракта в механизмах развития полиорганной недостаточности.

Медиаторы полиорганной недостаточности

Анализируя данные литературных источников последних лет, можно считать доказанным, что в патогенезе ПОН при критических состояниях кишечник играет центральную роль.

Кишечник не просто орган, отвечающий за обеспечение организма необходимыми питательными веществами. Для сохранения целостности слизистой самого кишечника необходимо наличие питательных веществ. Кишечник выполняет эндокринную, иммунную, метаболическую и механические барьерные функции [24, 38].

Многие факторы участвуют в поддержании целостности и регенерации слизистого слоя желудочно-кишечного тракта. Это желудочно-кишечные пептиды, энтероглюкагон, тироксин, жирные кислоты, гормон роста, Пейеровы бляшки, лимфоциты, макрофаги, иммуноглобулин А в желчном секрете. Стенка кишечника богата лимфоидной тканью, которая взаимодействует с бактериальной флорой кишечника и факторами питания; в норме бактерии и токсины из просвета кишечника в небольшом количестве проникают через систему портальной вены в печень, где осуществляется их клиренс купферовскими и ретикулоэндотелиальными клетками.

Слизистая кишечника постоянно обновляется, имеет высокую степень метаболической активности и, таким образом, является более уязвимой для ишемии и атрофии. Если эпителиоциты лишены номинального притока питательных веществ, то имеет место снижение активности репродукции и миграции клеток, а также синтеза ДНК и барьерной функции кишечника.

Впервые Дж. Меакинс и Дж. Маршалл в 1986 году выдвинули гипотезу развития ПОН в результате изменения проницаемости слизистой кишечника, что приводило к транслокации бактерий и токсинов в систему циркуляции. Также этими авторами были введены два очень образных и распространенных выражения: «Кишечник – двигатель ПОН (1986)» и «Кишечник – недренированный абсцесс полиорганной недостаточности» (1993).

Высокое содержание бактерий в просвете кишечника, предрасположенность слизистой к ишемии, гипоксии и атрофии – все это служит основой гипотезы о бактериальной транслокации при критических состояниях.

Было доказано, что гипоксическое повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта приводит к перемещению эндотоксинов и бактерий в мезентериальные лимфатические узлы, а затем в кровеносные сосуды. Транслокация эндотоксина может грубо повреждать физиологические процессы, что проявляется развитием септического состояния. В наиболее тяжелой форме это проявляется в виде синдрома ПОН.

Установлено, что, с одной стороны, пищеварительный тракт повреждается при шоке, с другой стороны, травма пищеварительного тракта приводит к шоку [25, 27]. Повреждения желудочно-кишечного тракта, особенно тяжелые, когда они наблюдаются одновременно с другими поливисцеральными поражениями, инициируют развитие шока. Повреждение двенадцатиперстной кишки вызывает появление бурного шокового состояния, ввиду того что ретродуоденопанкреатическое пространство представляет собой центральный резонатор вегетативных реакций. Ранения ободочной кишки также постоянно сопровождаются шоковым состоянием, и обуславливаемая этими ранениями смертность составляет 25–30 %.

При шоке, желудок является одним из приносимых в жертву внутренних органов. Гемодинамические и развивающиеся вслед за ними метаболические расстройства желудочной стенки понижают ее сопротивляемость к действию кислотно-пептического фактора желудочного сока. Возникают острые эрозивно-язвенные дефекты слизистой, сопровождаемые кровотечениями или прободениями.

Стрессовые язвы являются тяжелым и поздним осложнением травматического, бактериального, послеожогового шоков, и т. д.

Кишечник при шоке поражается не так быстро, но играет решающую роль в необратимости шокового состояния.

Эндотоксинная теория утверждает, что необратимость шока обуславливается поступлением в кровь большого количества эндотоксинов, происходящих из кишечного просвета за счет гипоксической инактивации ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и физиологического бактериолитического вещества (пропердин). В настоящее время эндотоксинная теория остается значимой в формировании ПОН.

Но роль кишечника в патогенезе шока в настоящее время имеет гораздо более широкий смысл. Выявлено 3 категории патологических явлений, которые выполняют пусковую роль в ПОН: реодинамические расстройства, протеолитические энзимы поджелудочной железы и токсемический фактор [45, 58].

Реодинамические расстройства. Поражения слизистой кишечника являются первым результатом спланхнической катехоламиновой вазоконстрикции. Вся спланхническая область подчиняется симпатoadренергической реакции, а зона с наибольшим обилием альфа-рецепторов – это сфера, обслуживаемая верхней брыжеечной артерией. Причем эта зона более всего затронута ограничением дебита сердца, повышением сопротивляемости в микроциркуляции и гипоксией. Уже с самого начала шока кровоток в брыжеечной артерии (а также и в почечных артериях) значительно понижается, причем это явление усиливается во время эволюции шока [44].

Обычное клиническое проявление шока – холодные и бледные кожные покровы, очевидно, проявляется и на уровне тощей кишки, где оно гораздо более выражено, чем на коже. **Ишемия кишечника может отображаться клинически разлитыми болями в животе, динамической непроходимостью, иногда кровавым поносом** [16, 20, 28].

В динамике шока, когда отдел сопротивляемости в кишечной микроциркуляции ослабевает и послекapилляро-венулярный сфинктер остается в состоянии констрикции, появляется обширный застой крови, который задерживает большое количество ЭЦОК (splanchnic pooling).

Наряду с явлением секвестрации жидкости, в интерстициальное пространство выходит и жидкость из сосудов в результате повышения давления фильтрации, что еще более ухудшает обратный венозный кровоток и уменьшает давление в микроциркуляции. Возникает скопление тромбоцитов и эритроцитов, развивается и ДВС с последующей длительной гипоксией клеток, сопровождающейся поражениями внутриклеточных органоидов. Во время этой стадии, даже и при восстановлении нормального кровотока в брыжеечной артерии, внутристеночные поражения остаются без изменений. В динамике шока было выявлено шунтирование подслизистого слоя посредством артериовенозных анастомозов, и, таким образом, слизистая оболочка кишечника исключалась из циркуляции. Этим реодинамическая теория объясняет, почему на уровне кишечника наиболее поражается слизистая оболочка.

Однако с помощью ^{32}P (фосфор-32) было выявлено прекращение окислительного фосфорилирования в слизистой кишечника еще до возникновения реодинамических расстройств в микроциркуляции подслизистого слоя. Также и геморрагический некроз продвигается от кончиков ворсинок по направлению к подслизистому слою, что указывает на гидролазную агрессию в центробежном направлении. Соприкосновение с фекалиями также играет патологическую роль, и промывание кишечных петель обуславливает восстановление дыхания находящихся в ворсинках кишечных клеток. Поэтому

реодинамическую роль спазма и нарушения микроциркуляции нужно обязательно рассматривать в сочетании с гидролазной дигестией с целью объяснения ряда патологических анатомических и морфофункциональных аспектов патологии кишечника при шоке [28].

В дополнение к бактериям и эндотоксинам, повреждение кишечника может привести к активации нейтрофилов и выбросу мощных медиаторов системного воспаления – цитокинов, эйкозаноидов и др. Это обстоятельство усугубляет расстройства органной перфузии и дисфункцию кишечника [49, 37, 39].

Начиная с 1950 года, с момента создания Д. Бароном первой энтеральной диеты, ведутся исследования по возможностям раннего энтерального питания как фактора, снижающего выраженность стрессовой реакции и защищающего слизистую кишечника при критических состояниях.

Разработка в 70–80-х годах новой генерации энтеральных смесей, состоящих из ди- и тримерных молекул липидов, углеводов и протеинов, дало толчок к проведению многоцентровых испытаний по оценке эффективности питания этими диетами.

Первое рандомизированное исследование, проведенное в 1980 году У. Александером, выявило снижение летальности у детей с ожоговой травмой. Позже статистически достоверно было доказано снижение частоты инфекционных осложнений, сроков ИВЛ, длительности пребывания в отделении реанимации и стационаре у пациентов с политравмой и у больных после плановых хирургических вмешательств, что значительно снижало затраты на лечение. Раннее энтеральное питание онкологических пациентов позволило добиться более быстрого прироста уровней альбумина и ретинол-связывающего протеина, повышало активность фагоцитоза по сравнению с контрольной группой. Экспериментальные работы показали снижение бактериальной транслокации, уровней глюкогона, цитокинов, лактата, С-реактивного белка у животных, получавших энтеральные среды.

В последние годы все большую роль в патогенезе ПОН отводят биологически активным веществам, появляющимся в организме в результате повреждения и вторично развивающегося воспаления. Иницирующий фактор, запускающий выброс медиаторов системного воспаления, может быть самым разным по происхождению – это инфекция, травма, ишемия, кровопотеря, ожоги. Перечисленные воздействия переводят полиморфноядерные нуклеары (нейтрофилы, базофилы, гранулоциты) и эндотелиоциты в состояние «кислородного взрыва». Результатом данной трансформации является мощный хаотичный выброс этими клетками в кровоток огромного количества субстанций, обладающих разнонаправленными эффектами и являющимися медиаторами ПОН (рис. 5).

Цитокины: • интерлейкин-1, • интерлейкин-2, • интерлейкин-6, • фактор, активирующий тромбоциты, • тромбоксаны, • фактор некроза опухоли. Эйкозаноиды: • простагландины (E1, E2), • лейкотриены. Медиаторные амины: • гистамин/серотонин, • октопамин. Опиоиды/нейротрансмиттеры: • энкефалины, • бета-эндорфины.	Гормональные амины/пептиды: • тироксин, • гормон роста, • инсулин, • глюкагон. Комплемент. Кинины. Фибронектин. Факторы роста. Энзимы: • протеазы, • лизосомальные ферменты. Оксид азота (NO). Продукты ПОЛ: • супероксидные радикалы, • гидроксирадикалы, • перекиси.
--	---

Рис. 5. Основные медиаторы ПОН

В настоящее время известно уже около 200 таких медиаторов. Основными из них являются цитокины.

Цитокины – низкомолекулярные белки, чья биологическая активность осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на клеточных мембранах.

Наиболее значимыми являются фактор некроза опухоли (ФНО/TNF) и интерлейкины 1, 6, 10. Они способны оказывать как местное, так и дистантное воздействие на отдаленные органы и ткани. Общим для всей группы является усиление адгезии и агрегации лейкоцитов, а также гиперкатаболический и гипердинамические эффекты. Именно цитокины, выделяемые в ответ на повреждение любого генеза, являются медиаторами первого ряда, которые сами способны вызывать каскады гуморальных реакций.

Основными цитокинами, отвечающими за стимуляцию системного ответа в острой фазе, являются интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли, при этом интерлейкин-6 играет доминирующую роль. TNF и интерлейкин-1 показали способность к прямому транскрипционному воздействию на продукцию интерлейкина-6, который регулирует продукцию белков острофазного ответа.

В других случаях было отмечено синергичное действие интерлейкина-1 и 6, приводящее к развитию максимального ответа на повреждение. Под воздей-

ствием высоких концентраций цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1 и -6, интерферона-гамма) у экспериментальных животных происходили существенные изменения в общем пуле свободных аминокислот плазмы. При этом установлена зависимость между уровнями цитокинов и ряда аминокислот (аргинина, орнитина, глутамина, фенилаланина, пролина, аланина) и выраженностью катаболизма, расстройствами кислородного транспорта, функциональными нарушениями в жизненно важных органах.

К медиаторам ПОН относят также **продукты активации арахидонового каскада: тромбоксаны, лейкотриены, эпоксиды.**

Биологические эффекты этих соединений характеризуются развитием бронхоконстрикции, повышенной проницаемостью мембран, микротромбозом, адгезией, агрегацией, дегрануляцией лейкоцитов.

Не менее значимым в патогенезе ПОН является оксид азота. **Оксид азота (NO)** – эндотелийрасслабляющий фактор, вазодилататор, воздействующий через систему гуанилатциклазы и вызывающий парез сосудов, часто сопровождающий клинику рефрактерного шока.

Наряду с ФНО, интерлейкинами-1, -6, -10, синтезируются и высвобождаются интерфероны.

Интерфероны – низкомолекулярные белки, активирующие эндотелий, способствующие выбросу других цитокинов, образованию факторов роста.

Фактор, активирующий тромбоциты, усиливает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов. Он способствует освобождению оксидантов, образованию продуктов цикло- и липооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты. Непосредственное воздействие приводит к вазоконстрикции и дилатации, повышению проницаемости легочных и системных сосудов.

Фибронектин – белок, существующий в двух основных формах. Тканевая форма фибронектина обеспечивает непроницаемость волокон и соединений клеток, циркулирующая – вызывает адгезию частиц, подлежащих уничтожению, к макрофагам и эндотелию.

Кислородные и свободные радикалы (рис. 6) повреждают клеточную мембрану, включая эндотелиальные клетки и клетки легочного интерстиция, участвуют в образовании специфического хемотаксического фактора липидной природы.

Основными факторами, усугубляющими «медиаторно-цитокиновую бурю», являются глубокие нарушения микроциркуляции, гипоксия и дизоксия, аномально высокие концентрации промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, циркулирующих иммунных комплексов, биогенных аминов, продуктов перекисного окисления.

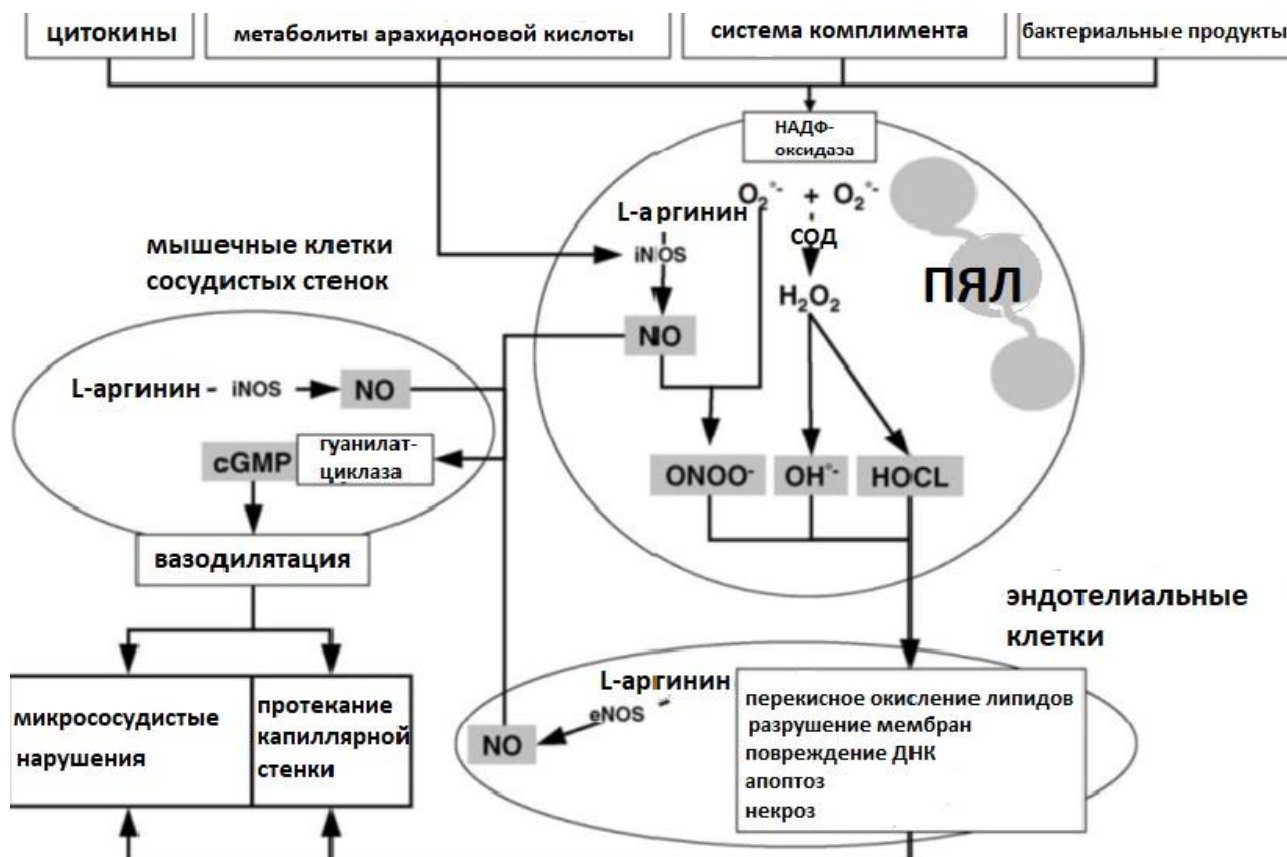


Рис. 6. Окислительный стресс и повышенная проницаемость капилляров. Активированные полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) выделяют активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (NO). Эти метаболиты в сочетании с протеазами ответственны за повреждение эндотелиальных клеток и развитие повышенной проницаемости капилляров

Роль протеолитических энзимов поджелудочной железы. Экспериментальное исследование нарушений, вызываемых шоком в различных органах, постоянно выявляет в тонком кишечнике существование рано возникающих поражений эпителия некротического характера. Считается, что в патогенезе некроза слизистой кишечника трипсину принадлежит особая роль. Панкреатические энзимы вызывают геморрагическую дигестию подэпителиальных структур, действуя на их девитализированные ткани и проникая глубоко в структуру последних. В просвете панкреатические энзимы стремятся превращать поверхностный некроз эпителия в геморрагическую инфарктизацию стенок. Если до вызывания шока в кишечный просвет вводится препарат «Трасилол», это профилактирует появление характерного геморрагического некроза. Между состоянием наполнения кишечника и тяжестью шока существует тесная связь.

Шок, развившийся на фоне опорожнения кишечных петель, протекает более благоприятно. Ишемия в умеренной степени, развивающаяся на фоне системного давления 35–40 мм рт. ст., при наличии высоких концентраций трипсина в течение двух часов вызывает геморрагический некроз. При отсутствии трипсина в просвете подобные поражения развиваются через 4–5 часов [28, 56].

Токсемический фактор. Клетки слизистой оболочки кишечника, находящиеся в состоянии гипоксии (энергетической и осмотической), теряют свойства защитного барьера для содержимого кишечного просвета и предоставляют возможность проникновения внутрь эпителия и сквозь него кишечных токсинов и протеолитических энзимов. Вследствие этого нарушается биосинтез муцина, начиная с кончиков ворсинок, где и начинается геморрагический некроз.

Понижение специфического для муцина биосинтеза мукополисахаридов может быть вызвано гидролазной агрессией в химусе желудочно-кишечного тракта, торможением окислительного фосфорилирования или прекращением действия ионных насосов. Нарушение формирования муцинового барьера обнажает *lamina propria* (разъединяя энтероциты), что вызывает возникновение центробежной гидролазной агрессии. Повреждение и отторжение ворсинок может быть результатом недостаточности осмотических насосов, восстановление которых возможно на фоне введения в просвет кишечника гипертонического раствора Рингера или маннитола.

В кишечнике существует множество токсических факторов. В их число входит 60 видов бактерий и кишечных вирусов, кроме того, агрессивными свойствами обладают жирные кислоты с длинной цепью, пептиды и полиамины, происходящие из триптической дигестии гемоглобина и т. д. При этом нельзя приписывать летальный исход только действию находящимся в химусе токсинам. Однозначно они ухудшают общее состояние больного с развившимся шоком, так как не поддаются нейтрализующему действию РЭС печени, которая также находится в состоянии гипоксии.

Помимо химусных, внутрипросветных гидролаз и токсинов, особым источником токсических факторов является энтероцит, в особенности его гидролазы, выделяемые внутри стенки кишечника. Гидролазы обуславливают появление не только местных структурных поражений, но и ряда системных расстройств.

Экспериментально доказано, что проявления геморрагического шока усиливаются после введения гомогенатов, приготовленных из тканей кишечных стенок [20, 21]. Установлено, что **токсины образуются не только вследствие всасывания их из химуса, а также как результат их формирования в кишечной стенке во время гипоксической стадии.**

Принимая во внимание наличие при шоке быстрых изменений кишечного содержимого и кишечной стенки, с помощью **ранней перфузии кишечника можно добиться явного защитного действия по отношению к шокогенным механизмам.** Было выдвинуто предположение, что в слизистой оболочке существует какой-то кишечный фактор, и ишемизированный эпителий выделяет,

вероятно, токсический материал, который включается в порочный кругооборот при шоке. В нормальных условиях эти токсины, наряду с токсинами химуса, могут подвергаться нейтрализации со стороны РЭС печени. Однако, имея в виду, что и гемоциркуляция в печени также нарушена при шоке, печень утрачивает свою детоксицирующую функцию. У человека патологоанатомические изменения в кишечнике типовые – некротические эрозии могут ограничиваться эпителием и весьма похожи на те, которые вызываются посмертным аутолизом. Смертельному исходу предшествуют кровотечения через обнаженную *lamina propria*. Их преобладающая локализация наблюдается в тощей кишке, однако и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке часто выявляются эрозии. Исключение составляет только ободочная кишка, благодаря тому, что в ее тканях преобладают бета-рецепторы, защищающие ее от ишемического действия катехоламинов. Патологоанатомические изменения состоят в наличии рассеянных петехиальных кровотечений, единичных изъязвлений с быстрым переходом к геморрагическому некрозу слизистой, да и всей кишечной стенки. Основными признаками являются **дегенерация, деструкция, отек, геморрагии и микротромбозы в тканях основных органов у пациентов с клиникой сердечной, дыхательной, почечной, печеночной недостаточности** [20].

Таким образом, слизистая оболочка кишечника поражается вследствие действия многих факторов, какими являются: гипоксия, осмолиз, кишечные токсины, дефицит муцина и, в конечном итоге, – аутолиз, благодаря гидролазам собственных лизосом кишечных клеток. **Выделяемые энтероцитами ферменты транспортируются с лимфой по лимфатическим путям и вызывают в системном кровообращении активацию протеаз со всеми патогенными последствиями. Кроме того, кишечник является богатым источником непосредственных активаторов фибринолитической системы** [30, 50].

2.2. Легкое при шоке

Значимость повреждения легких в тяжести и исходе шока была не сразу раскрыта. Первоначально обратили внимание на уменьшение объема легких и на повышение их резистентности при бактериальном шоке [7].

Стало общеизвестным, что в случае непосредственного поражения только одного из легких, и в контралатеральном легком возникают отек, кровотечения и, главным образом, ателектатические шунтирования и снижение ЧДаО₂ (частичного давления кислорода).

При шоке первичные расстройства не относятся непосредственно к легкому, но могут привести к развитию «шокового легкого». У ряда пациентов с геморрагическим шоком, ожогами, инфекциями, эмболиями, после чрезвычайно тяжелых хирургических вмешательств наблюдалась следующая триада: 1) недостаточная оксигенация крови вследствие шунтирования справа-налево; 2) повышение легочной резистентности (легочный барьер); 3) отек легочной интерстициальной ткани («мокрое легкое»).

Понижение ЭЦОК (*эффективного циркулирующего объема крови*) и реологические расстройства во время шокового состояния всегда и очень значительно отражаются в легочном пространстве, вызывая прогрессирующие расстройства, которые ведут к развитию дыхательной недостаточности и смертельному исходу.

Считается, что легкое представляет собой особенно часто поражающийся орган, в особенности при анафилактическом шоке, так как ему принадлежит важная роль в активации фибринолиза и он элективно реагирует на действие источника внелегочного гистамина.

Установлено, что у трети шокированных больных любого типа на первый план выдвигается вирулентная, быстро прогрессирующая и приводящая к смертельному исходу картина *шокового легкого*.

Чувствительность шокового легкого связана со следующими патологическими событиями:

- 1) возникновением ДВС в области легочной микроциркуляции;
- 2) тромбоцитарной и жировой тромбоэмболией;
- 3) дисфункцией сурфактанта;
- 4) накоплением кристаллоидов в межуточном пространстве легкого («мокрое легкое»).

Последствиями этих расстройств являются следующие нарушения:

- 1) несоответствие перфузии-вентиляции с последующим шунтированием справа-налево;
- 2) понижение изменения объема легких при каждом изменении давления на единицу объема;
- 3) понижение ЧДаО₂ (частичное давление кислорода) и повышение ЧДаСО₂ (частичное давление углекислого газа);
- 4) повышение резистентности легких;
- 5) появление зон гиперемического ателектаза, интерстициальных и внутриальвеолярных кровотечений;
- 6) развитие легочной гипертонии, сопровождающейся сердечной недостаточностью и повышением центрального венозного давления.

Развитие ДВС в легком обуславливает следующие следствия:

1) закупорку в области легочной микроциркуляции, вследствие чего возникает шунтирование кровотока, а также появление кровотечений в межуточной ткани и в альвеолах с последующим ателектазом;

2) одновременно развивается и *гиалиноз* базальных мембран с понижением изменения объема легкого при каждом изменении давления на единицу объема [28].

Выделение тканевых вазоактивных веществ, типа гистамина, серотонина, брадикинина, вызывает появление гиперемического интерстициального отека. Легочный простагландин E_2 , вероятно, действует подобно гистамину, обуславливая спазм бронхиол и ателектаз альвеол. Спустя 4 часа после моделирования экспериментального шока в легочной микроциркуляции и в альвеолах выявлялось наличие отложений фибрина. Альвеолярные стенки при этом, вероятно, поражались действием избыточного количества свободных жирных кислот.

Тромбоцитарно-жировые эмболии обладают особой динамикой, а их происхождение следующее:

- *немедленно появляющиеся* жировые шарики происходят непосредственно из костно-суставных травм;

- *поздно появляющиеся* жировые пузырьки соответствуют повышению содержания в плазме общих жиров в виде триглицеридов. Меченый триолеин преобладающим образом метаболизируется в легких, при этом, вероятно, существует тропизм легочного фильтра в отношении жиров;

- тромбоцитарные мелкие тромбы задерживаются в сетке легочного фильтра; обычно их особенно много через 3 сут. от начала шока;

- различные примеси назначаемых растворов (главным образом крови) задерживаются легочным фильтром.

Помимо этих микроэмболий в сети легочной микроциркуляции следует упомянуть и об острой основной эмболии легких. Частоту случаев легочной эмболии установить трудно из-за ее быстрого течения, которое часто не дает возможность поставить клинический диагноз. Однако частота случаев, обнаруженных при вскрытиях, поразительная – она составляет 10 % из всех причин смерти. Длительность клинического течения легочной эмболии довольно трудно предвидеть: из 100 случаев 41 больной погиб спустя 10 минут, 3 – спустя 15 минут, 22 – спустя два часа, а 34 – спустя две недели [33].

Характерными клиническими признаками являются резкая гипотония, быстрый и слабый пульс, холодные кожные покровы, весьма повышенное центральное венозное давление, набухание яремных вен, ритм галопа в правой области сердца. Рентгенография легких, ЭКГ и, если это возможно, ангиография, термография и эхограмма являются целесообразными, но не обязательными.

«Мокрое легкое». При вскрытии наблюдается как обычное **увеличение веса шокового легкого**. Кажется, что легкое представляет собой избирательный орган для накопления жидкостей, несмотря на то, что его интерстициальное пространство весьма ограничено. В норме ион натрия не проникает сквозь структуру легочного капилляра. При шоке, однако, ионы натрия скапливаются в интерстициальной ткани, повышая осмотическое давление последней. Проходя либо одновременно с эритроцитами или тромбоцитами, либо в одиночку сквозь альвеолярно-капиллярный барьер, базальные мембраны которого повреждены, ионы натрия накапливаются, повышая осмотическое давление в интерстициальной ткани и пропорциональное накопление количества жидкости. Установлено, что проницаемость капилляров в легких увеличивается более чем в два раза, что может объяснять накопление жидкости при шоке в легочной межуточной ткани [7, 28].

Еще в 1958 г. Von Oettingen сообщил список 59 химических веществ, способных вызывать шоковое состояние и непосредственно затрагивающих проницаемость эндотелия альвеол и капилляров.

Существуют исследователи, которые преувеличивают роль избыточной перфузии жидкости как причины интерстициального отека легких, но полностью исключить этот фактор нельзя. **Повышение осмотического давления крови и понижение общей волеми** являются, таким образом, главным объектом лечебных действий. Не вызывает сомнения, что **необходимо корригировать регионарное ионное расстройство в легочной интерстициальной области**, так как «*мокрое легкое*» не отражает обязательным образом и наличие общей гипергидратации.

Определенное токсическое действие оказывает кислород на эндотелий альвеол и даже на внутрикапиллярные эритроциты, которые, вероятно, подвергаются лизису путем усиления пероксидации.

Параклиническое обследование шокового легкого представляется трудоемким. Действительную пользу могут приносить только следующие методы:

- ангиограмма (способная уловить ателектаз, эмболии и т. д.);
- термограмма и ультрасонозограмма;
- сцинтиграмма с помощью ^{133}Xe (ксенон-133) или ^{99}Tc (технеций-99), выявляющая ателектаз;
- определение давления альвеолярных газов.

Рентгенография, бронхограмма и дыхательные функциональные пробы не предоставляют достаточного количества убедительных данных.

Установлено, что, используя в качестве индикатора ^{133}Xe , можно определять (при помощи электронного калькулятора) как ток газов, так и кровоток в легких, получая, таким образом, очень быстро и без всякой опасности при

наиболее тяжелых случаях трехмерный аспект легочной функции, за которой можно следить и в динамике. После фиксации данных в связи с механикой дыхания, с газовым обменом и с соотношением «вентиляция/перфузия», при помощи электронного калькулятора вычисляется и общая функция легкого, в зависимости от которой можно уточнять степень поражения легкого и эффективность лечения.

Нормальные значения дыхательного показателя располагаются между 0,10 и 0,37. Значения, превышающие 2,00, указывают на необходимость прибегать к интубации с искусственным дыханием. Значения, превосходящие 6,00, сопровождаются смертностью, превышающей 85–90 % случаев [35].

Принципы лечения:

1. Первой целью являются свободные дыхательные пути (возможно, с помощью бронхоскопа); материал немедленно засеивается для получения культур и антибиограммы.

2. Управляемая вентиляция легких под прерывисто положительным давлением (произвести трахеостомию, когда ЧДаО₂ = 60 мм рт. ст.).

3. Введение жидкостей ограничивается на строго необходимом уровне, назначаются антибиотики.

4. Назначаются сосудорасширяющие средства, действующие на отдел легочной микроциркуляции.

5. Для жидкостей, предназначенных для перфузии, вычисляется оптимальная пропорция кристаллоидов и коллоидов; целесообразно осуществлять ощелачивание этих жидкостей [35].

Гепарин, декстран-40 и кортизон должны обязательно входить в лечебный список в случае «мокрого легкого», так же как и диуретические средства, обладающие быстрым действием при их внутривенном применении; остается незаменимым раствор Рингера лактата для восстановления электролитического равновесия «мокрого легкого» [13, 16, 28].

2.3. Шоковая почка

Почка является одним из жизненно важных органов и не пользуется преимуществами централизации кровообращения при шоке, являющегося следствием гиперкатехолемии [27].

Поражение почки проявляется очень быстро. Клинически острая почечная недостаточность проявляется олигоанурией – может сохраняться после воз-

вращения к норме артериального и центрального венозного давления и ЦВД, поэтому невозможно точно предвидеть эволюцию шоковой почки. При вскрытии больных, погибших в состоянии шока, у 39 % были выявлены патологоанатомические поражения, характерные для шоковой почки, но клинически признаки наличия почечных поражений имелись лишь в 14 % случаев.

За исключением послетрансфузионного шока и синдрома раздавливания, последствия, которые вызываются первичным поражением почек, при остальных типах шока обуславливаются механизмом **предпочечной недостаточности** вследствие нарушения специфического для шока **расстройства системной гемодинамики**.

В большинстве шокогенных ситуаций, после различного срока олигоанурии, постепенно восстанавливается диурез, однако **функция концентрации и регулирования кислотно-щелочного равновесия остается еще некоторое время недостаточной**. Скрытая почечная недостаточность, существующая еще до шокогенной агрессии, способствует развитию шоковой почки.

Понижение фильтрационного давления в клубочках является первым патологическим звеном шоковой почки. В норме клубочковый фильтрат составляет от 120 до 130 мл/минуту, при шоке он уменьшается до 30–40 мл/мин или даже может вовсе исчезнуть. Понижение почечного кровотока до 33 % от его нормального значения все же позволяет существовать некоторой клубочковой фильтрации.

Ишемия почки обуславливает понижение способности канальцевого аппарата почки концентрировать мочу. Это приводит к выделению гипо- или изостенурической мочи.

Независимо от типа нарушений гемодинамики при шоке, таких как острая гиповолемия при геморрагическом шоке или гиперэргическая вазоконстрикция в микроциркуляторном русле при травматическом или бактериальном шоке, **внутрипочечные поражения имеют единообразный характер**. Регулирование циркуляторного режима в почке в условиях шока осуществляется **сосудами юкстамедуллярных клубочков, артериовенозными анастомозами и юкстамедуллярными шунтами**. Подобное шунтирование вызывает появление ишемии кортикальных междольковых артерий и кортикальных клубочков, исключение составляют только юкстамедуллярные клубочки. Если ишемия продолжается некоторое время, возникают некротические изменения канальцев.

Острая почечная недостаточность (ОПН), возникающая вследствие шокового состояния, характеризуется катаболической фазой. Во время этой фазы, глюкокортикоиды надпочечников усиливают катаболизм, обуславливая, таким образом, выраженное разрушение клеток, сопровождающееся **протеолизом, который выражается повышением концентрации азота в крови**.

Если в почти физиологических условиях количество безбелкового азота, накопленного в плазме, равняется 50 мг/24, то во время шока, сопровождающегося чрезмерным катаболизмом, **безбелковый азот может нарастать более чем на 1 г за 24 часа. Одновременно развивается гиперкалиемия.** Высвобождающийся в избытке минералокортикоид **альдостерон** также способствует развитию шоковой почки, вызывая задержку иона натрия и воды. Задержка Na^+ и воды только в небольшой мере повышает волемию. Но эта задержка усиливает околоканальцевый отек, ухудшая поражение шоковой почки. В возникновении шоковой почки принимает участие и антидиуретический гормон.

С точки зрения эволюции, **клинические стадии шоковой почки** следующие: **начальная, появление анурии и восстановление диуреза.**

НАЧАЛЬНАЯ СТАДИЯ. Во время этой стадии в клинической картине преобладает действие первичного шокогенного агента: кровотечение, раздавливание, бактериальный шок.

В системном масштабе **артериальное давление продолжает оставаться в пределах почти нормальных значений, но вазоконстрикция** в области микроциркуляции клубочков, выражаемая появлением **олигоанурии**, обуславливает уменьшение количества выделяемой почками мочи до 500 мл/день или даже меньше. **Клинически появляются признаки шока, в крови безбелковый азот колеблется около максимально допустимого предела.** Во время этой стадии целесообразно следить за диурезом, определяемым поминутно или, по крайней мере, через каждый час. При уменьшении диуреза до менее 30 мл/час нужно обращать внимание на возможность развития шоковой почки [27, 28].

Если с помощью лечебных мер по увеличению объема циркулирующей крови и заполнению сосудистого русла, с помощью назначения альфа-блокирующих веществ и кортикоидов удастся повысить диурез, можно считать, что ОПН имела преходящий функциональный характер и ее дальнейшее течение зависит от эволюции шока.

Для того чтобы считать ОПН функциональной, почка должна сохранять свою способность концентрации мочевины (более 10 г/сутки), удельный вес мочи должен превышать 1012, а выделение калия мочой должно быть эффективным.

Стадия появления анурии является стадией, во время которой возникают некротические поражения канальцев. Почка выделяет малое количество мочи, и эта моча изостенурическая, значения мочевины низкие (менее 5 г/сутки), концентрация калия также невысокая. Стадия анурии может длиться от 3 до 30 дней.

Наиболее важные **клинические признаки** этой стадии:

- **первые признаки зависят от отека в ЦНС** (сонливость, затемнение сознания, галлюцинации, бред);

- **сердечно-сосудистые признаки** (главным образом миокардиальные) возникают вследствие возникновения **уремического миокардита** (выражаются аритмией сердца) или развития **уремического перикардита**;

- **пищеварительные признаки** (тошнота, отсутствие аппетита, рвота). При этом **через рвоту, одновременно с соляной кислотой, теряется и ион K^+** , но калиемия не доходит в этом периоде до внушающих опасение значений;

- с гемореологической точки зрения появляется **расстройство коагуляционного механизма**, одновременно с возникновением **ДВС-синдрома**.

Задержка азота увеличивается, и концентрация мочевины в течение 3–4 дней доходит до 3–5 г% в зависимости от катаболического протеолиза.

На ионограмме выявляется, главным образом, **нарастание иона K^+ и аномалии ЭКГ**. Водное равновесие нарушается в смысле появления **общей гипергидратации**, в особенности тогда, когда парентерально вводится излишнее количество жидкости. Нарастает **метаболический ацидоз**.

Стадия восстановления диуреза. Если некротические поражения канальцев не имеют необратимого характера, то спустя некоторое время (которое колеблется от 3 до 30 дней) снова **появляется диурез**. Во время первых дней **моча гипостенурическая**, а концентрация мочевины в ней **ниже 10 г%**. Спустя несколько дней **количество мочи доходит до 2–4 литров/сутки**, ее удельный вес еще низкий, а содержание мочевины в моче также **небольшое** – это стадия **полиурической почечной недостаточности**. Во время этой стадий необходимо уделять все внимание поддержке соответствующего водного баланса.

Осложнения. Инфекционные осложнения наблюдаются довольно часто. Возникают вследствие использования зондов для зондирования вен или мочевого пузыря при наличии в среде обильного количества штаммов возбудителей, устойчивых к действию обычно применяемых антибиотиков, среди которых, в особенности, преобладает синегнойная бактерия.

Осложнения геморрагического типа появляются в результате развития ДВС. В клинической картине преобладают **гидроионные расстройства**, в особенности **общая гипергидратация** из-за погрешностей лечения, а также и **гиперкалиемия**. Ионообменные смолы и кальций в высоких дозах (10–13 г) способны понижать высокое содержание калия.

Клиническая и биологическая картина ОПН при шоке отличается от той, которая наблюдается при первичной патологии почек. Так, **быстрое повышение содержания мочевины в крови** указывает на существование ряда **внепочечных факторов**, вызывающих появление **выраженного протеолиза**

тканей; во время первой стадии шока **метаболический ацидоз может сочетаться с вентиляционным алкалозом, а гиперкалиемия может отсутствовать** тогда, когда имеют место **внепочечные потери ионов через рвоту**.

Характерными для шоковой почки являются две следующие **анатомо-клинические формы**:

- **острое заболевание канальцев с сохранением диуреза**: артериальное давление ниже уровня получения клубочкового фильтрата обуславливает вначале появление «ощепенения» почечных канальцев с некрозом различных размеров, которое может быть обратимым спустя 24–48 часов.

- **кортикальный некроз** (более редко наблюдаемая, но тяжелая форма). Возникает из-за часто необратимой анурии или из-за наличия морфологических остаточных явлений. Необратимые поражения появляются на фоне продолжающегося действия шокогенных факторов. Кортикальный некроз является следствием спазма приводящих в клубочки артерий с застоем в них по ходу кровотока и внутрикапиллярными отложениями фибрина.

Существует несколько особых положений в связи с шоковой почкой, а именно:

- **почка при послеоперационном шоке**, которая может быть связана с рядом благоприятствующих и имеющих синергическое действие факторов (**операционный шок, анестезия, гипоксия, нестрого компенсированная гиповолемия и т. д.**). В послеоперационном периоде **неправильное применение гидратации или восстановления ионного равновесия может ухудшить предоперационное болезненное состояние почки**.

Недостаточная гидратация, неназначение гликосолевых растворов, необходимых для борьбы с гиперсекрецией антидиуретического гормона, и минералокортикоидов, неиспользование вовремя осмотического диуреза или быстро действующих соляных диуретических препаратов – все это обуславливает возникновение шоковой почки;

- **ряд факторов, предшествующих хирургическому вмешательству**, какими являются **хроническая легочная недостаточность и гиповолемия любого происхождения, обладают высоким ануригенным потенциалом**. После операций, если не осуществляется адекватное обезболивание, развивается **гиперкатехолемия** с последующей вазоконстрикцией в клубочковой микроциркуляции и уменьшением объема фильтрата.

Послеоперационная ОПН может развиваться быстро или медленно (в течение 2–3 дней) либо благодаря **предшествующей почечной патологии**, либо благодаря **хирургическому осложнению, не устраненному вовремя**. **Общая блокада почек**, вызываемая массивными **переливаниями крови**, принадлежащей к **несовместимым группам**, немедленно после операции, выража-

ется полным отсутствием диуреза или выделением небольшого количества мочи с высокой концентрацией в ней гемоглобина.

Признаки развития **послеоперационной ОПН** составляют следующие три синдрома: **понижение диуреза, повышение содержания азота в крови и понижение концентрации мочевины в моче**. Появляются и **общие симптомы**: сонливость, спутанное сознание, а также признаки отравления нервной клетки производными эндогенного катаболизма.

Современная наука **не может достоверно прогнозировать** в предоперационный период послеоперационное **развитие шоковой почки**. Проба Volharda по оценке **снижения концентрационной способности почек**, а также **запаздывание экскреции фенолсульфон-фталеина**, могут считаться признаками **возможного неблагоприятного прогноза**. Существование симптомов **медленно развивающейся почечной недостаточности благоприятствует возникновению ОПН**. Считается, что для оценки функции почек, наряду с пробами скринингового типа, к коим относится общий анализ мочи и определение мочевины крови, необходимо производить еще ряд других анализов, таких как определение коэффициента очищения мочевины, урография, в особенности в связи с хирургическими вмешательствами на мочеполовом аппарате.

Развитие шоковой почки послеоперационного периода имеет одно из следующих происхождений:

- а) водно-солевые, ионные и кислотно-щелочные расстройства;
- б) системные гемодинамические расстройства, включая расстройства в области микроциркуляции.

Водно-солевые расстройства, нарушающие почечную функцию, заключаются в **гипергидратации клеток** в результате осмотической гипотонии плазмы и нарушения кислотно-щелочного равновесия. Расстройства гемодинамики вызываются продолжительной гиповолемией при значениях артериального давления ниже 70 мм рт. ст.

Во время раннего обратимого шока, когда **артериальное давление остается почти нормальным**, но в микроциркуляции существует **вазоконстрикция**, шок обуславливает в клубочках **значительное уменьшение клубочкового филътрата**. Назначение некоторых альфа-стимулирующих веществ приводит к такому же результату.

Для предупреждения развития шоковой почки в послеоперационном периоде необходимо поддерживать системную гемодинамику и перфузию в области микроциркуляции. Правильный водный баланс, то есть слегка положительный, поддерживаемый с помощью глюко-солевых растворов, способных нейтрализовать послеоперационный альдостероновый синдром, может во многих случаях предупреждать возникновение острой почечной недостаточ-

ности. Рекомендуется применять достаточное количество **анальгетических средств для предупреждения катехоламиновой реакции**.

Частое определение параметров кислотно-щелочного равновесия (в особенности тогда, когда отмечаются внепочечные потери) и корригирование метаболического ацидоза являются целесообразными действиями; рекомендуется также назначение **анаболизующих гормонов** с целью сокращения катаболической стадии [10].

Когда диурез уменьшается до 500 мл/24 часа (в условиях безошибочно проверяемого в динамике водного, ионного и кислотно-щелочного баланса), можно прибегать к вызыванию осмотического диуреза с помощью гипертонических растворов глюкозы (10–20 %), или маннитола (20 %), которые следует вводить быстро во избежание явления rebound (эффекта рикошета). В крайнем случае применяется гемодиализ.

Шоковая почка при ожогах. При тяжелых ожогах **выраженный протеолиз тканей, выделение токсических производных белков, гиперкалиемия и гиповолемия** являются факторами, которые принимают участие (в отдельности или в сочетании) в развитии шоковой почки.

Ранние поражения возникают в течение первых 72 часов и состоят в повреждении канальцев, двустороннем кортикальном некрозе, появлении цилиндров гемоглобина в канальцах. В качестве **поздних поражений описываются острый интерстициальный нефрит, абсцессы и гиперплазия эндотелия клубочков**. Острый интерстициальный нефрит появляется не раньше 4-го дня и всегда связан с **побочными инфекциями**. Некоторые авторы отметили в крови обожженных больных значительное **повышение содержания безбелкового азота и полипептидов**, чему они придают прогностическое значение. Так, утверждается, что если безбелковый азот превосходит 100 мг на 100 мл плазмы, прогноз обожженного пациента крайне плохой.

В эксперименте установлено, что сыворотка крови, взятая у обожженного донора, вызывает интоксикацию у реципиента. Это позволило сделать вывод о том, что токсическое состояние обожженных, вероятно, вызывается действием белков, исходящих из зоны ожога, таких как кислотный гематин, метгемоглобин и т. д. [15, 25, 27].

Измерение активности таких тканевых ферментов, как лактатдегидрогеназа, трансаминаза, альдолаза, щелочная фосфатаза, обнаружило, что их уровень выходит за рамки нормальных значений, особенно сильно увеличивается активность щелочной фосфатазы. В отличие от геморрагического шока, при котором содержание щелочной фосфатазы понижается быстрее. При шоке, обусловленном ожогами, щелочная фосфатаза понижается медленнее, и ее по-

вышенные значения остаются без изменений в течение более долгого времени. При ожогах наиболее повреждаются органеллы почечных канальцев.

У обожженных больных предупреждение развития шоковой почки должно составлять одну из главных целей интенсивной терапии. Устранение боли, оксигенотерапия, разумное назначение жидкостей и белков, антибиотикотерапия, осмотический диурез представляют собой не только ряд мер для поддержания организма, находящегося в состоянии шока вследствие ожогов, но и для предупреждения развития шоковой почки.

Шоковая почка и анестезия. Известна чувствительность больных с шоковой почкой к действию ряда лекарственных препаратов. В случае срочных хирургических вмешательств анестезия больных с ОПН принуждает считаться с существованием ряда опасностей, связанных с конституцией больного, а также и с природой и способом назначения лекарственных препаратов.

Больные с шоковой почкой обладают выраженной гемодинамической лабильностью, зависящей от большого количества безбелкового азота, который усиливает действие анестезирующих препаратов. Следует производить отбор этих препаратов для того, чтобы использовать только те, которые **не оказывают** выраженного **угнетающего действия на миокард и не выводятся из организма исключительно через почки.** Анестезирующие вещества, которые можно применять внутривенно, в особенности угнетающие сердечную мышцу, следует вводить чрезвычайно медленно для того, чтобы не вызвать остановку сердца.

Из числа *вдыхаемых анестезирующих* веществ запрещено пользоваться следующими препаратами: **эфиром** (благодаря тому, что он обуславливает выделение катехоламинов); **циклопропаном** (потому что он вызывает вазоконстрикцию почечных сосудов, а также из-за возможности возникновения остановки сердца на уремической почве); препаратом **пентран** (который также благоприятствует появлению метаболического ацидоза и нарушению коагулолитического механизма, принимающих участие в процессах свертывания крови); препаратом **галотан** [хотя вредность его применения оспаривается, но у гиповолемических больных он может вызывать резкое падение артериального давления, а, по мнению некоторых авторов, уменьшает и клубочковый фильтрат; все же в низких концентрациях (0,5–0,7%) его можно назначать и в условиях ОПН].

Из числа препаратов, вводимых *внутривенно*, особое внимание следует оказывать **пентоталу**, угнетающему функции почек и миокарда и способному вызывать остановку сердца у гиповолемических уремических больных. Особая чувствительность к этому препарату связана с гипопроteinемией, которая повышает содержание растворенной фракции пентотала; с ацидозом; с повышением концентрации безбелкового азота и с уменьшением жировых запасов.

Препараты «*Гидроксидион*» и «*Пропанидид*» в организме подвергаются процессу гидролиза, а их инактивные метаболиты выводятся наружу через почки.

Из категории *миорелаксантов* конкурентные кураризирующие препараты также выводятся почками. Препарат «*Тубарин*» выявляется в моче в пропорции 75 %, а в случае отсутствия почечной экскреции происходит вторичное распределение препарата в общей жидкости, с конечной его метаболизацией в печени. Препарат «*Галламин*» также всецело выводится почками. Деполяризующие препараты кураре (например «*Сукцинилхолин*») являются идеальными в случае ОПН, так как и полностью метаболизируются в организме.

Среди *анальгетических* препаратов «*Фентанил*» обладает наименее выраженным антидиуретическим действием. «*Морфин*» уменьшает диурез благодаря выделению антидиуретического гормона и усиливает реабсорбцию в канальцах. Препарат «*Петидин*» подвергается в печени быстрому процессу детоксикации, но вызывает появление кровотечений во время хирургических вмешательств благодаря вазомоторному параличу, вызываемому выделением гистамина [8, 9].

Среди *ваголитических* веществ следует выбирать *скополамин*, а не *атропин*, так как первый из этих препаратов полностью метаболизируется в организме.

Нейролептические препараты разлагаются в организме (лучше всех переносится организмом *дигидробензперидол*).

Осмотический диурез. Известно, что осмотическая перегрузка первичной мочи глюкозой препятствует реабсорбции воды в канальцах. При осмотическом диурезе, по мере повышения осмотической нагрузки фильтрата, концентрация мочи понижается.

Быстро вливаемые гипертонические растворы глюкозы (10–20 %) и маннитола (20–25 %) способны вызывать **хороший осмотический диурез**, но могут обуславливать и **появление дегидратации канальцевых клеток и интерстициальной ткани почек**. Слишком медленное введение этих растворов может привести к гипергидратации почечной интерстициальной ткани.

В связи с несколькими клиническими случаями отмечена вредность повторного назначения препарата «Декстран-40», когда ОПН возникает в среднем на 4-й день. Перитонеальный диализ, продолжающийся в течение 6 дней, всегда благоприятно разрешает этот тип ОПН. Биопсия почки выявляет наличие только поражений канальцев, в клетках которых отмечаются явления выраженного мутного набухания. Механизм ОПН может быть анафилактическим или только осмотическим.

В настоящее время установлено, что повторное или/и сверхдозированное введение «Декстрана-40» повышает вязкость мочи, понижает ее ток в каналь-

цах и обезвоживает канальцевые клетки, однако без необратимых поражений. При сочетании ряда факторов, обуславливающих уменьшение почечной перфузии, как это случается при шоке, необходимо обязательно следить за дебитом мочи, особенно когда назначается «Декстран-40». Если дебит мочи проявляет тенденцию к понижению, следует немедленно назначать кристаллоидные растворы и натрийуретические средства.

2.4. Миокард при шоке

При шоке сердечная недостаточность развивается либо в результате нарушения насосной функции сердца (кардиогенный шок), либо вследствие уменьшения объема циркулирующей крови (некардиогенный шок) [41].

Дебит сердца (ДС) зависит от следующих факторов, которые по отдельности или совместно могут быть вовлечены в патогенез шока:

- объема венозного возврата;
- мощности сердечной мышцы (инотропизм);
- функционального состояния клапанного аппарата;
- частоты ударов сердца (батмотропизм);
- их ритмичности (хронотропизм);
- проводимости узелковой системы (дромотропизм).

Для осуществления своей функции миокард пользуется рядом ионных, метаболических, циркуляторных и регулирующих особенностей. Сократимость требует особых концентраций Ca^{++} и Na^{+} , ритмичности Ca^{++} и K^{+} , возбудимости K^{+} и pH . Поэтому при шоке миокард повреждается из-за наличия множества ионных системных асимметрий.

Известно, что автоматизм сердца зависит от повышенной проницаемости оболочек узелковых клеток в отношении Na^{+} . Возникает спонтанное и ритмичное понижение потенциала покоя до критического уровня эндогенного возникновения потенциала действия. Возможно, что этот автоматизм уравнивается и постоянным колебанием ионов кальция между митохондриями и миофибриллами.

Характер ионного баланса влияет на чувствительность миокарда к действию биологически активных веществ и показатели сердечной деятельности. Ацидоз путем блокады Ca^{++} насосов снижает сердечную деятельность, задержка натрия ускоряет сердечный ритм, а задержка калия тормозит его.

Для осуществления своей сократительной деятельности сердце в любой ситуации, включая шок, нуждается в адекватном венозном кровотоке, равном не менее 250 мл/мин (1/20 ДС).

Такие параметры позволяют сердцу **сохранить метаболизм**, обладающий многочисленными особенностями:

- в нормальном физиологическом состоянии жирные кислоты и триглицериды преимущественно являются энергетическим субстратом для миокарда, глюкоза является незначительным энергоисточником;

- свободные жирные кислоты тормозят действие пируваткиназы и, таким образом, продолжают свой путь по направлению к активному ацетату;

- глицерол не может быть использован без глицеролкиназы;

- система гексокиназы в сердце – более мощная, чем система фосфоорилазы, поэтому используется предпочтительно экзогенная глюкоза (гипоксия, существующая при шоковом состоянии, еще больше стимулирует действие гексокиназы миокарда);

- лактатдегидрогеназа имеет изоэнзимы, более **способные превращать лактат в пируват, чем наоборот;**

- лактат и пируват свободно проходят сквозь клеточную оболочку и не зависят от инсулина; **сердце потребляет по 10 г лактата в сутки и в десять раз меньше пирувата;**

- предназначенный для синтеза цикл пентоз невыраженно представлен в сердце, поэтому сердце медленно увеличивается в размерах благодаря **повышению синтеза белков.**

- вообще, **сердце увеличивает свой ресурс** при помощи двух экономных механизмов (**удлинение волокон сердечной мышцы и улучшение метаболической эффективности**) и одного неэкономного механизма (**повышение частоты сокращений**). Шок не является исключением.

Внутренние механизмы, влияющие, главным образом, на мощность сердечной мышцы, следующие:

- **гетерометрическая ауторегуляция Frank – Starling**, заключающаяся в повышенном притоке крови, благодаря истощению силы сокращения из-за удлинения волокон миокарда (тоногенное расширение). Чрезмерная нагрузка сердца ведет затем к миогенному расширению, с увеличением диастолического объема и снижением систолического объема;

- **гомеометрическая ауторегуляция** состоит в изменениях максимальной скорости укорочения волокон; это объясняет повышение метаболических результатов благодаря потере K^+ из клеток и их обогащению Ca^{++} ;

- **внутренняя ауторегуляция ритма:** обратный венозный кровоток оказывает давление на синусо-предсердный узел и, вероятно, обуславливает повышение проницаемости оболочек (рефлекс *Bainbridge*).

Внешние механизмы влияют главным образом на частоту биений сердца. При их скорости, превышающей 180 ударов в минуту, тахикардия становится патогенной. Эти механизмы следующие:

- **нейрохимическая регуляция**, осуществляемая вегетативными эффекторами (ацетилхолин и катехоламины), которые выбрасываются в особенности в области синусового узла под действием волокон блуждающего нерва и *симпатического сплетения Wrisberg*;

- **непосредственная гуморальная регуляция** сердечных мышечных волокон плазматическими концентрациями катехоламинов, гормонами T_3 – T_4 , ионами H^+ , молочной кислотой, O_2 , CO_2 , K^+ , Na^+ , Ca^{++} и т. д.;

- **косвенная гуморальная регуляция** осуществляется влиянием катехоламинов, ангиотензина, гистамина, серотонина, кининов и концентрациями H^+ , CO_2 и O_2 в плазме на нервные центры, находящиеся на дне четвертого желудочка (зона межвестибулярной задвижки), а также и на пространство гипоталамуса [27, 28, 41].

Развитие сердечной недостаточности часто знаменует начальную или терминальную стадию необратимости шока.

Пусковым фактором развития нарушений в системе гемодинамики выступает активация симпатoadреналовой линии регулирования, являющейся обязательным компонентом адаптации при стрессе любого происхождения. Повышение тонуса симпатического отдела через высвобождение катехоламинов и активацию β -адренорецепторов увеличивает мозговой, венечный кровоток и кровотоков в других органах с преобладанием β -адренорецепции. Наряду с этим, активация α -адренорецепторов вызывает вазоконстрикцию.

В практике гораздо лучше считать проходящей и неполной начальную гемодинамическую реакцию (которая благоприятствует функционированию оси «сердце – головной мозг») и *с самого начала терапевтически защищать коронарный кровоток и электромеханическую систему сердца*. Препарат «Персантин» (електтивное коронарорасширяющее средство), назначенный с самого начала в группе собак, подвергнутых действию *геморрагического шока*, значительным образом продлил срок выживаемости.

Из числа *расстройств ритма и проводимости* при шоке имеют значение возможности возникновения *остановки сердца*. Это обозначает остановку сердца, возникающую резко и независимо от протекающего патофизиологического процесса. Таким образом, исключаются терминальные остановки некоторых эволютивных хронических заболеваний.

Механизмы остановки сердца следующие:

- *асистолия* (отсутствие электрической активности на кривой ЭКГ);

- *электроmechanическая диссоциация*, которая соответствует появлению выраженных морфофункциональных нарушений;

- *мерцание желудочков*, проявляемое анархической электрической активностью на кривой ЭКГ. Наряду с мерцанием желудочков, необходимо считать столь же тяжелыми и пароксизмальную тахикардию, и трепетание желудочков (*flutter*), которые резко понижают ДС и быстро приводят к остановке сердца.

При шоке причины возникновения остановки сердца многочисленны: гиповолемия; гипоксия; недостаточная или чрезмерная вентиляция легких; легочная эмболия; тромбоз венечных сосудов; ацидоз (понижающий кальциемию и, следовательно, и инотропизм, ведущий к появлению мерцаний желудочков и электроmechanических диссоциаций); гиперпродукция глюкокортикоидов (что повышает токсичность катехоламинов в отношении сердца); электролитические расстройства; неуместно используемые лекарственные препараты и т.д. **То есть в основе остановки сердца лежит гипоксия, гиперкапния и ацидоз.**

Тонус и активность мышечного волокна сердца зависят *от ионных внутри- и внеклеточных концентраций, в особенности это касается Ca^{2+} , H^+ , Na^+ и K^+ . Гипокальцемия с гиперкалиемией* на фоне метаболического ацидоза при шоке ведут к деполяризации с атонией и истощением сердечных волокон. Такое же действие оказывают и гиповолемия, гипоксия и гиперкапния. В подобных случаях применяются реполяризирующие средства: глюкоза, инсулин, нейротропические средства, бета-возбуждающие препараты, цитохром С и т. д.

Гипокапнический алкалоз обуславливает появление **гиперполяризации и понижает тонус** путем **расслабления сердечных волокон**. В подобных случаях, норэпинефрин оказывает положительное воздействие благодаря деполяризации.

Во время шокового состояния с **некардиогенным началом** могут возникать **эмболии и тромбозы коронарных сосудов**. В настоящее время в случае инфаркта миокарда, сопровождающегося шоковым состоянием, которое считается устойчивым к любому другому лечению, прибегают к хирургическому вмешательству, целью которого является реканализация коронарных сосудов. Благоприятные результаты от лечения составляют около 50 % случаев.

Существование непосредственных поражений сердца следует искать во всех категориях шокированных больных. Ранения сердца распознаются обычно без затруднений и лечатся хирургическим путем. Гораздо труднее выявить наличие *контузии миокарда*, которую необходимо подозревать в особенности у больных с торакальными травмами. Необъяснимые боли в груди, тахикардия, изменения ЭКГ, иногда и повышенная концентрация трансаминаз ведут

к постановке диагноза, а лечение соответствует лечению типичного инфаркта миокарда, кроме применения противосвертывающих веществ. Почти при всех формах шока в системной циркуляции появляются некоторые токсические факторы и угнетающий миокард фактор (УМФ), который вырабатывается, вероятно, ишемизированной поджелудочной железой.

Получены убедительные экспериментальные данные о том, что секреция УМФ происходит в лимфу, в связи с чем дренирование грудного лимфатического протока и лимфоизвлечение оказывают защитное действие на сердце шокированных животных. Можно также добиться очистки УМФ путем диализа, когда этот фактор выявляется в высоких концентрациях в диализированной жидкости. Установлено, что УМФ входит в группу лизосомальных гидролаз и не сходен ни с каким-либо другим вазоактивным олигопептидом, известным до настоящего времени.

В условиях эксперимента доказано, что при моделировании у собак желудочно-кишечной ишемии, наблюдается параллель между летальностью животных и выявленными геморрагически-некротическими очагами в миокарде. Необходимо подчеркнуть, что, наряду с появлением ряда токсических продуктов, при шоке происходит и *исчезновение некоторых трофических факторов*.

Отмечено в эксперименте, что при геморрагическом шоке появляются два типа поражений миокарда – кровотечения и субэндокардиальные некрозы, а также поражения некоторых зон миокарда. Одновременно было отмечено и то, что после назначения кислорода под повышенным давлением, хотя и предупреждается нарастание концентрации лактата и пирувата в каротидном синусе, все же поражения сердечной мышцы происходят. Кажется, не гипоксия, а форсирование инотропизма миокарда, совместно с тахикардией и уменьшением размеров желудочков, могут быть механизмами, ответственными за появление поражений сердечной мышцы.

2.4.1. Миокард и периферическая циркуляция при сепсисе

Первые наблюдения за изменениями в сердечно-сосудистой системе при развивающемся синдроме полиорганной недостаточности показали, что **на фоне сепсиса** и возможного развития септического шока регистрируется левожелудочковая систолическая и диастолическая дисфункция, и такие же нарушения происходят и в правых отделах сердца [57].

Повышение биомаркеров повреждения миокарда, например тропонина, типично сопровождает развитие сепсиса и ассоциировано со степенью желу-

дочковой недостаточности [55]. Постулируемые механизмы развития «септической кардиомиопатии» разнообразны. Миокардиальная ишемия не играет ключевой роли в патогенезе развития дисфункции миокарда на фоне сепсиса, за исключением пациентов с уже имеющейся ишемической болезнью сердца [57].

Общеизвестно, что провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей и другие, выступают медиаторами развития раннего сепсиса, но при этом только цитокиновое воздействие не объясняет длительно развивающуюся миокардильную дисфункцию при сепсисе. Самым многообещающим кандидатом на роль повреждающего фактора выступает **монооксид азота (NO)**, который продуцируется в избыточном количестве при сепсисе как результат патологической активации нитроксидсинтаз в миокарде [55, 41]. Пероксинитрит (ONOO^-), синтезирующийся из монооксида азота и супероксида, приводит к оксидативному повреждению митохондрий миокардиоцитов с последующим нарушением его сократимости [41]. Помимо этого пероксинитрит нарушает окислительный метаболизм в клетке, чрезмерно активируя белки семейства PARP (poly (ADP-ribose) polymerase, поли(АДФ-рибоза)-полимеразы у пациентов с септической кардиомиопатией [59, 61].

Повышенный уровень монооксида азота также напрямую снижает сократимость миокарда посредством угнетения активности β -адренорецепторов и уменьшает концентрацию кальция в цитозоле кардиомиоцитов. Можно предполагать, что обратимое снижение сократимости сердца в течение сепсиса может отражать состояние гибернации миокарда [42].

Периферическая циркуляция также вовлечена в септический процесс, что проявляется вазодилатацией, ухудшающейся по мере прогрессирования синдрома ПОН, и которая, в конечном счете, становится невосприимчивой к действию экзогенных вазоконстрикторов. В экспериментах на животных была доказана роль монооксида азота как ключевого фактора в развитии вазодилатации, но только в течение нескольких часов после моделирования сепсиса [43]. Более поздние фазы развития сепсиса сопровождаются чрезмерной продукцией циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) [53].

В развивающемся падении сосудистого тонуса при сепсисе важную роль, помимо прочих факторов, играют эритроциты. Красные клетки крови обладают способностью синтезировать NO, который способен вступать в реакцию с гемоглобином и преобразовывать в S-нитрозогемоглобин [11, 62]. Таким образом, эритроциты продолжают стимулировать и поддерживать вазодилатацию цГМФ-зависимым образом в течение развития сепсиса, так как выступают своеобразным депо хранения и транспортировки монооксида азота в форме S-нитрозотиолов, что рассматривается как дополнительный механизм вазодилатации [40].

2.5. Печень при шоке

Печень – самая крупная железа организма, подвергающаяся травмам (в отдельности или в сочетании) в 10–27 % случаев из общего числа абдоминальных травматических поражений. Травмы печени сопровождаются возникновением смешанного шока (травматического и геморрагического) в половине из случаев.

Для постановки диагноза травм печени, в настоящее время обязательно прибегать к производству абдоминальной пункции, к лапароскопии и к избирательному для гепатоцита определению уровня ферментов. В связи с печеночным цитолизом, в процессе которого выделяется *токсическое вещество, происходит угнетение синтеза альвеолярного сурфактанта*.

Хирургическое лечение травм печени соответствует ряду общепризнанных правил, а именно:

- нельзя оставлять на месте девитализированные ткани, способные обуславливать развитие местного фибринолиза или септицемию;
- не следует производить резекцию без предварительной проверки целостности корня печени. Во всех случаях, при которых появляются *сложные поражения печени*, затрагивающие некоторые «опасные» зоны паренхимы, содержащие в себе ряд важных сосудистых и желчных элементов, внутриоперационно рекомендуется применять сочетание холангио-, артерио- и портографии.

Независимо от типа шока, печень с ее более чем пятьюстами функциями играет существенную роль в патогенезе [9]. Пусковым фактором повреждения печени при шоке является гемодинамическая гипоксия. Большая субпопуляция гепатоцитов повреждается гипоксией. Если бы не дефицит кислорода, гепатоциты были бы функционально сохранены даже во время терминальных стадий шока. Установлено, что «организм погибает с еще жизнеспособной на функционально-клеточном уровне печенью». И все же в нередких случаях в клинике функции шокированной печени утрачиваются одна за другой вплоть до возникновения желтухи реактивного типа с повышенной концентрацией прямого билирубина и щелочной фосфатазы. У шокированного больного желтуха является «мрачным» признаком ввиду того, что филогенетически наиболее древняя билигенетическая функция гепатоцитов онтогенетически утрачивается последней. Гипоксический гепатоцит не в состоянии производить глюкуроносвязывание, и, особенно, он теряет свои энзимы транспорта билирубина в одном направлении. Желтуха наблюдается чаще при бактериальном шоке, во время которого на гепатоцит оказывается двойное повреждающее действие эндотоксинов и гипо-

ксии. Заболевание печени возникает, начиная с нескольких часов до нескольких дней, в зависимости от эволюции шока.

Поражения гепатоцитов начинаются функциональными расстройствами и заканчиваются развитием морфологических рубцов. Функциональные нарушения включают в первую очередь энзиматические циклы, обмен мочевины, аммиака и мочевой кислоты, нарушается синтез факторов коагуляции, выявляется расстройство белкового и аминокислотного метаболизма и т. д.

Роль печени во время шоковых состояний была выявлена при помощи весьма несложных экспериментов. При исследовании крови, оттекающей из гипоксической печени, установлено выраженное повышение содержания трансаминаз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, калия, а также понижение рН. Вливание крови из печени шокированной собаки в бедренную вену здорового животного вызывало развитие у последней шокового состояния. Вливание той же крови в воротную вену здоровой собаки не вызывает никаких расстройств.

Общая роль печени была исследована при наблюдении в динамике изменений у животного, подвергнутого гепатэктомии. Спустя 8 часов после гепатэктомии, в ходе которой ничего особенного не отмечалось, возникал ансамбль клинических расстройств с широкими реодинамическими (а также биохимическими) нарушениями, совершенно похожими на расстройства, возникающие при шоковом состоянии. После 16 часов прекращается билиарная функция, и собаки гибнут с неврологическими признаками и с разлитыми кровотечениями.

В настоящее время установлено, что артериальный и портальный кровотоки понижаются в начале шока и что в этих отделах внутрипеченочная резистентность повышается параллельно с прогрессированием шокового состояния. Печень представляет собой «губку», пронизанную особым сосудистым лабиринтом. Сложная система сфинктеров создает ряд шлюзов для гомогенизации и уравнивания артериального и портального давления. Послесинусоидный сфинктер, вероятно, расширяется под воздействием бета-стимулирования, что может объяснять динамическую роль портального барьера при шоке. Циркуляция в портальных отделах играет во время шока активную роль благодаря тому, что в ее распоряжении имеются осморецепторы. При шоковых состояниях артериальный кровоток в печени понижается до 30–40 %, по сравнению с нормальным, в то время как портальный кровоток обладает относительной независимостью по отношению к дебиту сердца.

Внутрипеченочная вазоконстрикция, появляющаяся во время первых стадий шока, обуславливает возникновение преграды, сопротивляющейся крови, которая притекает в печень по артериальному и портальному кровеносным сосудам. Главный спазм происходит у проксимального шлюза синусоидов, пото-

му что он остается без изменения и после расслабления послесинусоидного спазма вследствие действия бета-возбуждающих веществ.

У подопытных животных во время производства внутривенных перфузий печень набухает, а давление в воротной вене повышается. Это явление обусловливается быстрым нарастанием портального дебита, способного проходить через печень по направлению к сердцу. Проход крови через печень предполагает ослабление проксимального спазма в микроциркуляции этого органа, благодаря действию альфа-адренолитических веществ и, возможно, и дистального спазма вследствие деятельности бета-стимулирующих веществ.

Как бы то ни было, эффективность вторичного наполнения обозначает отсутствие тромбов вследствие развития ДВС. Кроме того, несостоятельное сердце обуславливает накопление жидкости в печени с расширением сосудов лимфатической системы пространства Disse с портальной гипертонией и желтухой.

Между шоковым гепатоцитом и изменениями в печени, отмечаемыми при сохранении и пересадке этой важнейшей для поддержания гомеостатического гомеостатического железа, имеется большое сходство. Гепатоцитарные ферменты обладают исключительной чувствительностью к гипоксии и к эндотоксинам.

Всегда, когда потенциальный донор находится в предтерминальной стадии шока, приоритетной считается оценка и корректирование гепатоцитарной функции печени. Использование бета-стимулирующих и альфа-блокирующих веществ лучше всего обеспечивает ирригацию гепатоцита во время этой стадии и подготавливает взятие этого выжившего органа. Измерения артериовенозной разницы содержания кислорода в сочетании с дозированием лактацидемии и пируватемии еще не установили точных правил в отношении вклада гепатоцита в цикл молочной кислоты при шоковых состояниях. **Печень является большим потребителем лактата очень долгое время после начала шока, но тогда, когда использование кислорода гепатоцитами понижается, печень становится таким же большим производителем молочной кислоты [9, 28, 31].**

Во время шоковых состояний печень единогласно признается выделителем массивного количества калия. На изолированной печени было установлено, что чрезвычайно неустойчивая часть калия гепатоцитов появляется в надпеченочных венах спустя несколько секунд после адренергического возбуждения или после перфузирования крови, насыщение кислородом которой составляет менее 35 %. Глюкоза в крови появляется только в случае 30%-й насыщенности, но очень быстро выделяется в случае стимулирования эпинефрином.

В процессе формирования ПОН определяется снижение синтеза альбумина, активация глюкагонзависимого захвата аминокислот, усиление синтеза

острофазовых протеинов. Происходит перераспределение протеинов на глюконеогенез, синтез острофазных белков, цитокинов. Несмотря на повышенный синтез белка, преобладает распад белковых субстанций (катаболизм) и формируется отрицательный азотистый баланс. Также формируется толерантность клеток периферических тканей к инсулину и глюкозе. Скорость продукции глюкозы гепатоцитами возрастает с 2,5 до 4,4–5,1 мг/кг/мин. Происходит мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и висцеральных клеток на глюконеогенез. Отмечается сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и активация глюконеогенеза. Активируется липолиз, снижается утилизация жирных кислот, триглицеридов тканями. Снижается активность липопротеинлипазы. Имеет место гиперпродукция простагландинов, вызывающая лихорадку. Снижается активность глюкозозависимых нейронов гипоталамуса. Развивается выраженная анорексия. Усиливается выброс адренокортикотропного гормона.

Морфологически при шоке выявляется отек пространства Disse и скопление в синусоидах сладжированных эритроцитов, а также и возникновение ДВК. Появляются признаки застоя желчи. У шокированных больных желтуха имеет выраженный ретенционный характер, причем поражения гепатоцитов, как таковые, обычно остаются обратимыми.

С помощью электронной микроскопии определяется, что сосудистый полюс гепатоцитов является элективным местом возникновения морфологических поражений, вероятно вследствие существования реологических синусоидных изменений.

2.6. Метаболические реакции на системное повреждение.

Синдром гиперметаболизма

При массивном повреждении тканей разными патогенными факторами (панкреатогенными, шокогенными, инфекционными и др.) развивается синдром системного воспалительного ответа, в рамках которого развивается гиперметаболический синдром с нарушением обмена белков, жиров и углеводов.

Расстройства обмена протеинов характеризуются перераспределением **белков** в организме.

Ускоренный распад протеинов является донатором предшественников для активного печеночного глюконеогенеза и синтеза острофазных белков. Однако имеющий место синтез белка не позволяет компенсировать возросший ка-

таболизм мышечных и висцеральных протеинов, что приводит к отрицательному азотистому балансу. Притом в течение ближайших суток потери азота достигают 20 г/сут. и проявляются прогрессирующей потерей массы тела. Банальное введение белковых препаратов не позволяет корректировать имеющиеся сдвиги из-за критических нарушений в нормальных физиологических цепочках обмена белков.

Липиды являются наиболее расходуемым при критических состояниях источником энергии. Жировая ткань распадается на жирные кислоты, попадающие в системный кровоток, а затем и в печень. Неадекватная перфузия ткани тормозит липолиз.

Выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и триглицеридов за счет подавления активности липопротеинлипазы.

Впервые клинические проявления метаболического ответа на стресс-фактор (сепсис) были описаны в 1942 году и состояли из двух фаз:

1. *Фаза EBB* (фаза «отлива» или пониженной метаболической активности) приходится на первые 12–24 часа и характеризуется снижением кислородного транспорта, гипотермией и вазоконстрикцией.

2. *Фаза FLOW* (фаза «прилива», длится со 2-х суток до 14–21-го дня) характеризуется активацией симпатoadреналовой системы, гипердинамией, высоким потреблением кислорода, мышечным протеолизом.

Массивное повреждение тканей сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа (CCBO или SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome).

Наиболее часто возникающим расстройством при CCBO является спонтанная гипергликемия. При этом выработка глюкозы в печени увеличивается в ответ на выброс адреналина, норадреналина, глюкагона и кортизола. На фоне гипергликемии, тем не менее, наблюдается глюконеогенез, рефрактерный к введению экзогенной глюкозы. Аминокислоты мобилизуются из скелетной мускулатуры и транспортируются в печень для синтеза глюкозы и медиаторов системного повреждения [8, 13].

Важнейшую роль в развитии системных расстройств метаболизма играют медиаторные системы и, в первую очередь, цитокины. Наиболее выражены метаболические эффекты у интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF), получившего ранее название «кахектина» [то есть вызывающего истощение (кахексию) у больных].

2.7. Роль цитокинов в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа

Цитокины в первую очередь регулируют развитие локального воспаления в тканях с участием различных клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия, действуя на собственные рецепторы.

В случае несостоятельности местных защитных реакций, продукция медиаторов воспаления, в первую очередь цитокинов, возрастает с реализацией их системного и взаимовлияющего действия (рис. 7). В этом случае развивается синдром системного воспалительного ответа.

По характеру воздействия принято выделять две большие группы цитокинов: провоспалительные и противовоспалительные.

Основные эффекты цитокинов и клетки, их синтезирующие, представлены в таблице [3, 4, 12, 22, 23, 29, 32, 36, 46, 47, 48, 51, 54, 64].

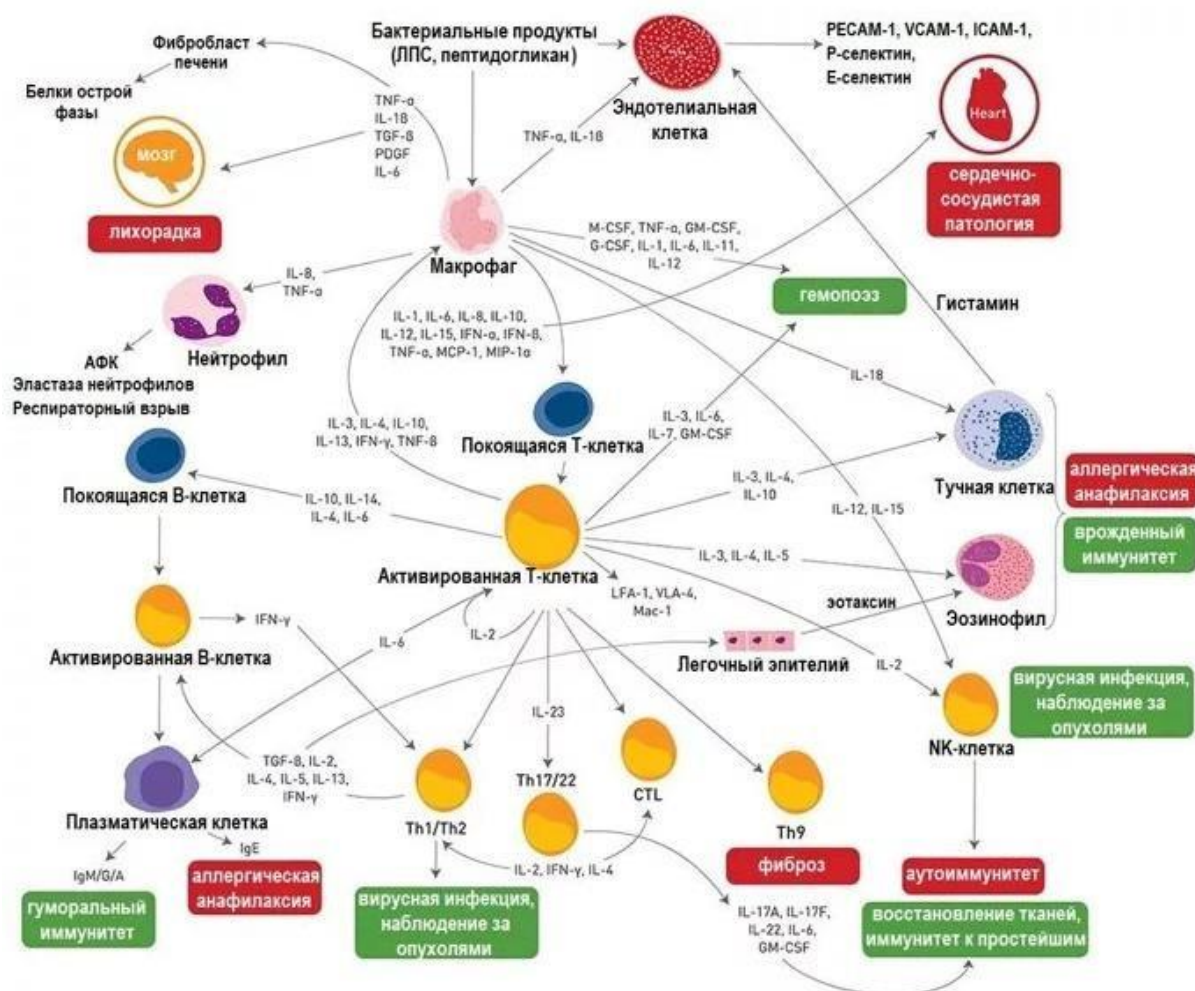


Рис. 7. Цитокиновая сеть

Основные цитокины и их эффекты

Цитокины	Основное происхождение	Место действия и биологические эффекты
Интерлейкин 1α (ИЛ-1α, IL-1α)/ Интерлейкин 1β (ИЛ-1β, IL-1β)	Моноциты, макрофаги	Активация практически всех видов клеток, участвующих в развитии локальной воспалительной реакции (фиibroбласты, эндотелий, резидентные макрофаги, все типы лейкоцитов и др.). Запускает активацию В- и Т-лимфоцитов. Усиливает пролиферацию только преактивированных антигеном лимфоцитов. Отвечает за стимуляцию стволовых клеток (активация кроветворения). Опосредует пирогенный эффект (лихорадку), действуя на терморегуляторный центр гипоталамуса. Активирует клетки эндотелия на: прокоагулянтную активность, синтез других провоспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии. Активирует полиморфноядерные лейкоциты (усиление их адгезивности, хемотаксиса, фагоцитоза, продукции свободных форм кислорода). Активирует iNOS (индуцибельная нитроксид синтаза). Активирует метаболизм арахидоновой кислоты (выработка простагландина E2). Определяет индукцию синтеза других цитокинов (интерлейкинов IL-8, IL -6, IL -1β, IL-12, IL-23, фактора некроза опухолей TNF) макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами. Активирует синтез белков острой фазы печени. Активирует общий транскрипционный фактор NF-κB в различных типах клеток и, таким образом, индуцирует синтез хемокина – MIP-3α (воспалительный белок макрофагов 3α)
Рецептор-антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1Ra, РА-ИЛ-1, АРИЛ-1)	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы (секреторная форма ИЛ-1Ra) Кератиноциты и другие эпителиоциты, моноциты, фибробласты (внутриклеточная форма ИЛ-1Ra)	Антивоспалительный цитокин. Связывается с рецепторами I типа на мембране клеток подобно ИЛ-1α и ИЛ-1β, однако передачи сигнала не происходит, так как происходит трансдукция сигнала внутрь клетки. Таким образом угнетает провоспалительное действие IL-1α и IL-1β для поддержания равновесия воспалительного ответа

Цитокины	Основное происхождение	Место действия и биологические эффекты
Интерлейкин 2 (IL-2)	Активированные Т-лимфоциты-хелперы	Отвечает за аутокринную стимуляцию пролиферации, дифференцировки и активации Т-лимфоцитов-киллеров, В-лимфоцитов (стимуляция синтеза антител), клеток памяти и натуральных киллеров (NK-клетки). Способствует развитию, выживанию и функционированию регуляторных Т-клеток. Участвует во всех воспалительных и аллергических реакциях, противоопухолевом иммунитете. Содействует активности LAK-клеток («лимфокин-активированных киллеров») и TIL-клеток («тумор-инфильтрирующих лимфоцитов»)
Интерлейкин 3 (IL-3)	Т-лимфоциты	Содействует пролиферации и дифференциации гемопоэтических клеток (таким образом, его называют мультиростковым колониестимулирующим фактором)
Интерлейкин 4 (IL-4)	Т-лимфоциты (Т-хелперы 2 типа)	Антивоспалительный цитокин. Стимулирует ранние этапы дифференцировки В-лимфоцитов, синтез Ig E В-клетками. Повышает рост и развитие Т-клеток и клеток моноцитарного происхождения. Также влияет на клетки внешние по отношению к иммунной системе, включая эндотелиальные клетки и фибробласты
Интерлейкин 5 (IL-5)	Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги	Способствует росту эозинофилов. Активирует В-лимфоциты
Интерлейкин 6 (IL-6)	Т-лимфоциты-хелперы II (Th2)	Выступает лимфокином (усиление дифференциации В-лимфоцитов и усиление активации Т-лимфоцитов) Подавляет секрецию TNFα и ИЛ-1. Активирует синтез белков острой фазы печенью. Стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Участвует в созревании В-клеток в плазматические клетки. Участвует в активации Т-клеток. Выступает гемопоэтическим фактором роста (стимуляция роста и дифференциации гематопоэтических предшественников). Участвует в пролиферации синовиальных фибробластов. Участвует в образовании остеокластов
Интерлейкин 7 (IL-7)	Клетки стромы	Способствует пролиферации предшественников

Цитокины	Основное происхождение	Место действия и биологические эффекты
	костного мозга, селезенки, тимуса и других органов	В- и Т-лимфоцитов.
Интерлейкин 8 (IL-8)	Моноциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты	Выступает хемокином (активирует нейтрофилы) и эндогенным хемоаттрактантом (стимулирует направленное движение различных типов лейкоцитов, усиливает генерацию активных форм кислорода)
Интерлейкин 9 (IL-9)	Т-клетки-хелперы	Способствует дифференциации и пролиферации В- и Т-клеток. Способствует дифференциации и пролиферации красного ростка костного мозга
Интерлейкин 10 (IL-10)	Т-лимфоциты-хелперы II (Th2)	Антивоспалительный цитокин. Подавляет развитие лихорадки. Подавляет продукцию интерферонов (ИФ) Th1-клетками. Тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены. Подавляет секрецию активированными моноцитами ФНО и ИЛ-6. Стимулирует секрецию Ig E. Действует синергично с интерлейкином-4. Стимулирует созревание Трег-лимфоцитов путем воздействия на дендритные клетки. Ингибирует созревание дендритных клеток, активирующих Th2, экспрессии ими молекул II класса главного комплекса гистосовместимости и костимуляторных молекул и, как следствие, подавляет активацию Th2
Интерлейкин 11 (IL-11)	Стромальные клетки костного мозга, фибробласты	Сходный эффект с интерлейкином-6. Выступает регулятором гемопоэза (стимулирует гемопоэз мегакариоцитов и эритроцитов)
Интерлейкин 12 (IL-12)	Активированные В-клетки, моноциты, макрофаги	Ключевой цитокин для усиления клеточно-опосредованного ответа. Вызывает пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и NK-киллеров. Усиливает действие ИЛ-2. Стимулирует Т-хелперы 1-го типа и продукцию γ -интерферона (IFN- γ). Ингибирует синтез IgE. Активирует эффективную противоифекционную защиту против вирусов, бактерий, грибов и простейших

Цитокины	Основное происхождение	Место действия и биологические эффекты
Интерлейкин 13 (IL-13)	Т-лимфоциты (Th2)	Индуктирует дифференцировку В-клеток, секрецию IgM, IgE, IgG4. Подавляет синтез активированными макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО
Интерлейкин 14 (IL-14)	Активированные Т-лимфоциты	Усиливает аутокринно пролиферацию В- лимфоцитов в В-лимфомах
Интерлейкин 15 (IL-15)	Макрофаги	Цитокин врожденного иммунитета. Активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов 1 типа, дифференцировку их в киллеры (Т-цитотоксические клетки). Активирует естественные киллеры (NK-киллеры). Активирует моноциты, нейтрофилы, тучные клетки. Отвечает за стимуляцию освобождения интерферона-γ и фактора некроза опухолей α. Выступает потенциальным хемоаттрактантом для Т-клеток. Реализует замедление апоптоза в фибробласт-подобных синовиоцитах и эндотелиоцитах
Интерлейкин 16 (IL-16)	Т-клетки CD8+ CD4+) под влиянием антигенов), а также эпителий бронхов, эозинофилы (под действием гистамина)	Выступает хемотаксическим и активирующим фактором для CD4+-моноцитов, стимулирует их миграцию и экспрессию ИЛ2- рецепторов (CD25) на лимфоцитах
Интерлейкин 17 (IL-17)	CD4+ активированные Т-клетки памяти	Действует синергично с ИЛ-1 и ФНОα. Активирует общий транскрипционный фактор NF-κB в различных типах клеток и таким образом индуцирует синтез хемокина – MIP-3α. Стимулирует фибробласты, эндотелиоциты и эпителиальные клетки секретировать ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландин E2
Интерлейкин 18 (IL-18)	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, клетки Купфера, кератиноциты, хондроциты, фибробласты, остеобласты	Член семейства ИЛ-1 с плейотропным действием. Повышает уровень таких цитокинов, как ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-6. Отвечает за индукцию пролиферации Th1. Позитивно регулирует экспрессию рецепторов к ИЛ-2. Запускает продукцию ИФγ, ФНОα, ГМ-КСФ. Повышает цитотоксичность Т-клеток и натуральных киллеров. Повышает продукцию ИФγ натуральными клетками
Интерлейкин 19 (IL-19)	Т-лимфоциты	Имеет общее происхождение с ИЛ-10. ИЛ-19 не связывается с рецепторным комплексом ИЛ-10

Цитокины	Основное происхождение	Место действия и биологические эффекты
		С другими членами семейства ИЛ-10 (ИЛ-20, ИЛ-24) передает сигнал через гетеродимер ИЛ-20R1/ИЛ-20R2. Возможно, поддерживает баланс между Th 1 и Th2. Может играть роль в иммунном воспалении
Интерлейкин 20 (IL-20)	Т-лимфоциты	Является гомологом ИЛ-10 и относится к его семейству. Усиливает хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления. Индукцирует продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и МСР. Играет роль в патогенезе ревматоидного артрита и псориаза
Интерлейкин 21 (IL-21)	Активированные Т-клетки	Гомологичен ИЛ-2, 4 и 15. Влияет на пролиферацию Т- и В-клеток, цитолитическую активность натуральных киллеров. Снижает отвечаемость на ИЛ-12 развивающихся Th-клеток путем специфического снижения STAT4. Блокирует активацию и созревание дендритных клеток
Интерлейкин 22 (IL-22)	Th1-клетки, CD45RO – позитивные клетки памяти, В- и Т-лимфоциты и NK-клетки	Гомологичен ИЛ-10. Рецепторный комплекс ИЛ-22 состоит из ИЛ-22R1 и ИЛ-10R2. Растворимый (секреторный) одноцепочечный рецептор, связывающий ИЛ-22, приводит к тому, что ИЛ-22 ингибирует продукцию ИЛ-4, увеличивает экспрессию IFN- γ . Стимулирует продукцию клетками печени ряда острофазовых белков, включая сывороточный амилоид А, α 1-антихимотрипсин и гаптоглобин. Стимулирует продукцию β -дефензинов 2 и 3, S100-белков, профиллагрина, кальмодулин-подобного белка 5 и калликреина 7 в кератиноцитах для их терминальной дифференцировки. Усиливает экспрессию матриксных протеаз 1 и 3 и уменьшает экспрессию десмоколлина и аннексина А9 (в коже больных псориазом)
Интерлейкин 23 (IL-23)	Макрофаги, дендритные клетки	Член семейства ИЛ-12. Содержит две субъединицы: p19 и p40 (общая с ИЛ-12) Стимулирует быстрое увеличение Т-клеток памяти, поляризации Th17, повышает секрецию ИЛ-17. Играет существенную роль в индукции экспрессии ИЛ-22. Возможно, участвует в аутоиммунном воспалении, специфичном для мозга
Интерлейкин 24 (IL-24)	—	Относится к семейству ИЛ-10. Специфически и прямо стимулирует апоптоз опухолевых клеток без участия лимфоцитов и других кле-

Цитокины	Основное происхождение	Место действия и биологические эффекты
		ток иммунной системы (возможен для использования при лечении опухолей)
Интерлейкин 25 (IL-25)	Th2-клетки	Провоспалительный цитокин, принадлежащий семейству ИЛ-17. Стимулирует продукцию ИЛ-4, 5, 13 не Т-клеточной популяцией
Интерлейкин 26 (IL-26)	Естественные киллеры (NK), макрофаги, Th17-клетки	Член семейства ИЛ-10. Участие активированных эпителиальных клеток в локальных механизмах иммунитета слизистых оболочек и эпидермиса кожи. Связывается с рецептором комплекса ИЛ-20R1 / ИЛ-10R2 на клетках-мишенях, где он вызывает специфическую внутриклеточную передачу сигнала и секрецию ИЛ-1, И -8 и ФНО-а, а также увеличивает хемотаксис нейтрофилов человека
Интерлейкин 27 (IL-27)	—	Член семейства ИЛ-12. Продуцируется в ответ на инфекцию и воспаление. Обладает плеiotропностью действия и может проявлять про/противовоспалительные свойства
Интерлейкин 28 А, Интерлейкин 28 В (IL-28 А, IL-28 В); Интерлейкин 29 (IL-29)	—	Члены семейства интерферонов лямбда. Обладают антивирусной активностью (имеет свой собственный рецептор – ИЛ-Р31А)
Интерлейкин 31 (IL-31)	CD4+-клетки, особенно Th2-клетки, тучные клетки, дендритные клетки, моноциты/макрофаги	Член семейства ИЛ-6. Биологическое действие распространяется на кожу, легкие, нервную систему, кишечник
Интерлейкин 32 (IL-32)	Естественные киллеры (NK), моноциты, эпителиальные клетки, и Т-клетки	Ген ИЛ-32 локализован на хромосоме 16p13.3 человека (существует в девяти различных изоформах мРНК альтернативного сплайсинга: ИЛ-32 α , ИЛ-32 β , ИЛ-32 γ , ИЛ-32 δ , ИЛ-32 ϵ , ИЛ-32 ζ , ИЛ-32 η , ИЛ-32 θ и ИЛ-32s). Селективно экспрессируется активированными ИЛ-2 НК-клетками. Участвует в стимуляции и секреции макрофагального воспалительного белка-2 (MIP-2), а также различных хемокинов и воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α). Принимает участие в патогенезе различных заболеваний, таких как инфекционные, онкологические, воспалительные и аллергические
Интерлейкин 33 (IL-33)	—	Член семейства ИЛ-1, плеiotропного действия. Выступает индуктором иммунных реакций 2-го ти-

Цитокины	Основное происхождение	Место действия и биологические эффекты
		па, активации Т-хелперов 2 (Th2) и тучных клеток. Стимулирует регуляторные Т (Treg) клетки, Th1-клетки, CD8+ Т-клеток и естественные киллеры (NK). Может оказывать влияние на метаболический гомеостаз, инфекции, воспаление, рак и заболевания центральной нервной системы
Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)		Подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Отменяя эффекты многих цитокинов, является супрессорным фактором
Фактор некроза опухолей α (ФНО α , TNF α , кахексин)	Макрофаги, Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы	Один из основных провоспалительных цитокинов. Стимулирует воспаление, активирует и повреждает клетки, вызывает лихорадку (выступая эндогенным пирогеном). В больших концентрациях обуславливает развитие токсического шока. Вызывает апоптоз клеток через свои рецепторы. Способен ингибировать рост некоторых опухолей. Оказывает катаболическое действие. Обладает антимикробным действием. Повышает продукцию белков острой фазы воспаления. Является хемоаттрактантом макрофагов и клеток Лангерганса. Стимулирует ангиогенез. Выступает потенциальным активатором моноцитов. Активирует фагоцитоз и продукцию свободных радикалов. Стимулирует фибробласты экспрессировать молекулы адгезии, например ICAM, что, в свою очередь, приводит к повышению транспорта лейкоцитов к участкам воспаления
Фактор некроза опухолей β (ФНО β , TNF β , лимфотоксин)	Т- и В-лимфоциты	Медиатор воспаления, повреждает клетки, вызывая апоптоз
Интерфероны (ИФН альфа, бета, омега)	Т-лимфоциты	Интерфероны I типа. Оказывают противовирусное и противоопухолевое действие (ингибируют репликацию РНК или ДНК вируса под воздействием олигоаденилат-синтетазы). Усиливают литическое действие нормальных киллеров на клетки-мишени, индуцируют экспрессию антигенов МНС I
Интерферон гамма (ИФН гамма)	Т-лимфоциты, натуральные киллеры (NK)	Интерфероны II типа. Регулируют специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность. Стимулируют активность Т- и В-лимфоцитов. Усиливают экспрессию МНС I и МНС II. Стимулируют дифференцировку Th0 в Th1, совместно с антагонистом ИЛ-4 поддерживают баланс

Цитокины	Основное происхождение	Место действия и биологические эффекты
		Th1/ Th2. В ряде случаев индуцируют апоптоз активированных макрофагов, эндотелиоцитов, клеток костного мозга
Фактор угнетения миграции макрофагов (MIF- microphage migration inhibitory factor)	Т и В лимфоциты, макрофаги и моноциты	Регулирует врожденный иммунный ответ через модуляцию <i>TLR4</i> (толл-подобный рецептор 4, CD284) [мембранный белок, который связывает липополисахарид клеточной стенки бактерии; сигнал, передающийся в клетку через этот рецептор, функционально близок к рецептору интерлейкина-1 и является одним из древнейших в системе антибактериальной защиты организма (т.е. врожденного иммунитета)].
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ = G-CSF)	Активированные Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки	Повышает продукцию нейтрофилов в костном мозге
Моноцитарный колониестимулирующий фактор (М-КСФ = M-CSF)	Активированные Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки и фибробласты	Повышает продукцию моноцитов в костном мозге
Белок группы высокой подвижности В1 [HMGB-1 (high-mobility group protein B1)]	Активированные иммунные клетки (макрофаги, моноциты, дендритные клетки)	Взаимодействует с TLR2 и TLR4 (TOLL-подобными рецепторами 2 и TOLL-подобными рецепторами 4)

2.8. Постреанимационная болезнь

Необходимо отметить, что организм, переживший умирание, остановку кровообращения и оживление, находится в особом патологическом состоянии, новом для медицины, не существовавшем в дореанимационную эру. Здесь уместно привести высказывание В. А. Неговского и А. М. Гурвича: «Выделение постреанимационной болезни в качестве новой нозологической единицы имеет и теоретическое, можно сказать, философское значение. Ведь эта болезнь является по существу плодом вмешательства врача – реанимации. Иными словами, по своему генезу эта болезнь ятрогенная. Этиология рассматриваемой патологии

является новой в историко-биологическом отношении и отражает не биологическую эволюцию человека, а его социальную эволюцию и развитие его знаний».

Эпидемиология проблемы

Актуальность проблемы связана с тем, что около $\frac{1}{4}$ всех смертельных исходов у людей не связано с наличием неизлечимых состояний. Так, в США ежегодно регистрируется около 400 000, Европе – 700 000 случаев внезапной смерти.

Данные эпидемиологического исследования *догоспитальной* остановки кровообращения у 5 213 человек показали, что наиболее частым первичным триггером была фибрилляция желудочков (ФЖ) – в 58 % случаев. В остальных случаях была выявлена асистолия – 31 %, электрическая активность без пульса (ЭАБП) [согласно современной классификации включает электромеханическую диссоциацию (ЭМД) и тяжелую брадиаритмию] – 10 %, и только в 1 % случаев – желудочковая тахикардия (ЖТ) без пульса.

По данным Национального регистра по сердечно-легочной реанимации США, у 2 033 взрослых пациентов с остановкой кровообращения *в условиях стационара* в 41 % всех случаев первичным механизмом была асистолия, в 30 % – фибрилляция желудочков и/или желудочковая тахикардия, а в 29 % – электромеханическая диссоциация.

В результате реанимации как на догоспитальном, так и госпитальном этапах примерно в более чем 50 % случаев удается восстановить спонтанное кровообращение. Однако половина из этого числа пациентов в последующем умирает, главным образом в результате кардиального или церебрального повреждения.

Уровень выживаемости пациентов, перенесших остановку кровообращения в больничных условиях, колеблется от 0 до 29 % (в среднем 14 %), а внебольничных – от 0 до 40 % и зависит от целого ряда факторов.

Одним из основных факторов, влияющих на уровень выживаемости, является длительность интервала времени с момента остановки кровообращения до начала проведения сердечно-легочной реанимации. Так, если на догоспитальном этапе сердечно-легочная реанимация была начата не позже чем через 4 минуты с момента остановки кровообращения очевидцами-непрофессионалами с последующим восстановлением спонтанной циркуляции в течение 8 минут в результате осуществления специализированного поддержания жизни бригадами скорой медицинской помощи, то уровень выживаемости пациентов достигает 40 %.

Этиология и клиническое течение постреанимационной болезни

Для постреанимационной болезни характерна своя особая этиология – неразделимое сочетание глобальной ишемии с реоксигенацией и реперфузией,

поскольку реоксигенация и реперфузия после перенесенной остановки кровообращения не только ликвидируют последствия первичного патологического воздействия, но и вызывают каскад новых патологических изменений. Важно, что причиной этих изменений является не сама по себе глобальная ишемия, а ее сочетание с реоксигенацией и реперфузией.

В целом постреанимационную болезнь можно определить как специфическое патологическое состояние, развивающееся в организме больного вследствие ишемии, вызванной тотальным нарушением кровообращения, и реперфузии после успешной реанимации и характеризующееся тяжелыми расстройствами различных звеньев гомеостаза на фоне нарушенной интегративной функции ЦНС.

Необходимо отметить, что среди выживших только 15–20 % имеют быстрое восстановление адекватного уровня сознания, остальные 80 % пациентов проходят через постреанимационную болезнь. В течение клинической картины постреанимационной болезни выделяют 5 стадий:

- **I стадия** (6–8 часов постреанимационного периода) характеризуется нестабильностью основных функций организма. Наблюдается снижение в 4–5 раз перфузии тканей, несмотря на стабилизацию артериального давления на безопасном уровне, наличие циркуляторной гипоксии – снижение PvO_2 при относительно нормальных показателях PaO_2 и SaO_2 с одновременным снижением CaO_2 и CvO_2 за счет анемии; лактоацидоз; повышение уровня продуктов деградации фибриногена и растворимых комплексов фибрин-мономеров, отсутствующих в норме;

- **II стадия** (10–12 часов постреанимационного периода) характеризуется стабилизацией основных функций организма и улучшением состояния больных, часто только временным. Сохраняются выраженные нарушения перфузии тканей, лактоацидоз, имеется дальнейшая тенденция к повышению уровня продуктов деградации фибриногена и достоверно возрастает уровень растворимых комплексов фибрин-мономеров, замедляется фибринолитическая активность плазмы – признаки гиперкоагуляции. Это стадия «метаболических бурь» с явлениями выраженной гиперферментемии;

- **III стадия** (конец 1-х – 2-е сутки постреанимационного периода) характеризуется повторным ухудшением состояния больных по динамике клинических и лабораторных данных. Прежде всего, развивается гипоксемия со снижением PaO_2 до 60–70 мм рт. ст., одышка до 30/мин, тахикардия, повышение артериального давления до 150/90–160/90 мм рт. ст. у лиц молодого и среднего возраста – признаки синдрома острого легочного повреждения или острого респираторного дистресс-синдрома (СОЛП/ОРДС) с возрастающим шунтированием крови. Таким образом, происходит углубление уже имеющегося наруше-

ния газообмена с формированием гипоксии смешанного типа. В этой стадии максимально выражены признаки ДВС-синдрома: тромбинемия, гиперкоагуляция, нарастание уровня продуктов деградации фибриногена на фоне прогрессирующего снижения фибринолитической активности плазмы крови, ведущие к развитию микротромбозов и блокированию органной микроциркуляции. Преобладают повреждения почек (36,8 %), легких (24,6 %) и печени (1,5 %). Однако все эти нарушения еще носят функциональный характер и, следовательно, при проведении адекватной терапии обратимы;

- **IV стадия** (3-и – 4-е сутки постреанимационного периода) имеет различное течение: либо это период стабилизации и последующего улучшения функций организма с выздоровлением без осложнений; либо период дальнейшего ухудшения состояния больных с нарастанием синдрома ПОН в связи с прогрессированием синдрома системного воспалительного ответа. Характеризуется гиперкатаболизмом, развитием интерстициального отека ткани легких и мозга, углублением гипоксии и гиперкоагуляции с развитием признаков ПОН: кровотечениями из органов ЖКТ, психозами с галлюцинаторным синдромом, вторичной сердечной недостаточностью, панкреатитом и нарушениями функций печени;

- **V стадия** (5–7-е сутки и более постреанимационного периода) развивается только при неблагоприятном течении постреанимационной болезни: прогрессирование воспалительных гнойных процессов (массивные пневмонии, нередко абсцедирующие, нагноение ран, перитониты у оперированных больных и пр.), генерализация инфекции – развитие септического синдрома, несмотря на раннее проведение адекватной антибиотикотерапии. На этом этапе развивается новая волна поражения паренхиматозных органов, при этом имеют место уже дегенеративные и деструктивные изменения. Так, в легких развивается фиброз, резко сокращающий дыхательную поверхность, что ведет к необратимости критического состояния.

2.8.1. Постаноксическая энцефалопатия

Наиболее распространенным вариантом течения постреанимационной болезни является постаноксическая энцефалопатия, которая в той или иной степени развивается у всех пациентов, перенесших остановку кровообращения.

Распространенность постаноксической (постреанимационной) **энцефалопатии обусловлена сложностью морфологической структуры головного мозга, выполняемых им функций, а также малой толерантностью к ишемии и гипоксии, которая определяется спецификой метаболизма и функционирования нейронов – сочетанием высокого уровня метаболической**

активности и низкого запаса кислорода, небольшого резерва макроэргических соединений [18, 20, 31]. Причем необходимо подчеркнуть, что мозг в момент остановки кровообращения находится в состоянии аноксии, поскольку содержание кислорода снижается до нуля в течение 1 минуты с момента ее наступления. В то время как запас глюкозы и других энергетических субстратов в мозге истощается на 4–5-й минуте с момента остановки кровообращения.

Под постаноксической энцефалопатией понимают поражение мозга, способное к прогрессивному развитию после аноксического кратковременного воздействия. Она определяется как совокупность неврологических и психических нарушений, наблюдаемых на всех этапах постаноксического периода.

Возможность длительного прогрессирования постреанимационных дисфункций как с развитием отсроченных постаноксических энцефалопатий, так и с медленным развитием (до 9–12 мес. и более) дегенеративных изменений нейронов головного мозга в постреанимационном периоде у собак и крыс, или развития картины, напоминающей ранний церебральный атеросклероз у людей, свидетельствует о значительной протяженности во времени постреанимационного патологического процесса. Это подтверждает тот факт, что постреанимационная патология определяется предшествующей глобальной ишемией лишь частично.

2.8.2. Патофизиология постаноксической энцефалопатии

В периоде острой аноксии существенное нарушение биоэнергетики клеток головного мозга является пусковым механизмом всех патологических процессов периода аноксии.

На фоне постаноксических вторичных нарушений перфузии мозга активация комплекса факторов в остром и подостром периодах приводит к диффузно-очаговым некротическим и апоптозным повреждениям части нейронов мозга, повышению активации компенсаторно-восстановительных процессов, и, таким образом, к существенной реорганизации межнейронных взаимоотношений сохранившихся нейронов в отдаленном периоде.

Нормальное функционирование нейронов обеспечивается постоянной высокой активностью множества АТФаз, сохраняющих ионный гомеостаз, необходимый для функционирования нейронов и формирования их потенциала действия, в связи с чем более 70 % АТФ расходуется на поддержание транспортных трансмембранных систем. Дисфункция этих систем приводит к нарушению ионного гомеостаза и последующему запуску трех основных механизмов аноксического повреждения клеток головного мозга: свободнорадикального, кальцийзависимого и фосфолипазного. Эти механизмы по мере своей реализации в конечном итоге приводят к гибели клеток мозга путем некроза или апоптоза.

Так, компенсаторная активация гликолиза ведет к накоплению до токсического уровня лактата и вторичной блокаде многих ферментативных систем за счет увеличения внутриклеточной концентрации H^+ , понижения НАДН, НАДФН в ткани мозга. Увеличение концентрации АМФ стимулирует процессы его превращения «аденозин $\rightarrow$ инозин $\rightarrow$ гипоксантин», который активирует ксантиноксидазу и способствует образованию супероксидных радикалов.

В постреанимационном периоде гипергликемия приводит к более длительному неполному восстановлению рН ткани мозга и выраженному невосстановлению АТФ и креатинфосфата. Применение инсулина при гипергликемии позволяет значительно улучшить динамику восстановления рН, креатинфосфата, АТФ.

Нарушения биоэнергетики и ионного гомеостаза нейронов ЦНС в период аноксии приводят к значительным изменениям их нейромедиаторного обмена, что в дальнейшем определяет судьбу нейронов при возобновлении их функционирования. Одним из таких механизмов является токсическое повреждение нейронов избыточным количеством возбуждающих нейромедиаторов. Именно формирование генераторов патологически усиленного возбуждения является ключевым звеном в процессе образования устойчивых патологических систем мозга и может лежать в основе отдаленной postanоксической энцефалопатии.

Выделяют две группы патологических механизмов, последовательно включающихся в результате увеличения внеклеточной концентрации возбуждающих нейромедиаторов.

Первая группа механизмов связана с ранним острым набуханием и отеком ткани мозга, которые реализуются в момент аноксической деполяризации, являются обратимыми и неселективными, характерны для всех нейронов.

Механизмы второй группы включаются в результате повышения концентрации свободных ионов Ca^{2+} в цитозоле нейронов в момент аноксической деполяризации, реализуются в течение длительного периода, являются необратимыми и селективными, приводя к гибели нейронов в течение 1–7 суток после аноксии. Таким образом, на фоне отека головного мозга включаются Ca^{2+} -зависимые патологические механизмы, которые перестраивают режим функционирования нейронов в postanоксическом периоде. У части селективно чувствительных нейронов это завершается их гибелью. Данная селективная чувствительность нейронов объясняется postanоксическим увеличением передачи возбуждающих импульсов через их синапсы, что сопровождается снижением порога возбудимости и гиперактивностью нейронов на фоне их неадекватного биоэнергетического обеспечения.

Нейрональное повреждение при постреанимационной болезни носит многофакторный характер и развивается в момент остановки кровообращения,

в периоде проведения сердечно-легочной реанимации, а также в период восстановления самостоятельного кровообращения:

1) **период ишемии-аноксии** в момент отсутствия кровообращения в период клинической смерти (*no-flow*);

2) **период гипоперфузии-гипоксии** при искусственном поддержании кровообращения в процессе сердечно-легочной реанимации (*low-flow*), поскольку максимально возможный уровень сердечного выброса достигает только 25 % от исходного;

3) **период реперфузии**, состоящий из последовательно развивающихся фаз: *no-reflow*, следующей затем фазы *гиперемии* и последующей глобальной и мультифокальной *гипоперфузии* (рис. 8).

Максимальный период времени клинической смерти (то есть аноксии) в условиях нормотермии, при котором возможно переживание нейронов, составляет не более 5 минут, поскольку в течение этого промежутка времени происходит полное потребление запасов глюкозы и АТФ головным мозгом, с последующим прекращением функционирования $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФаз}$ мембран клеток.

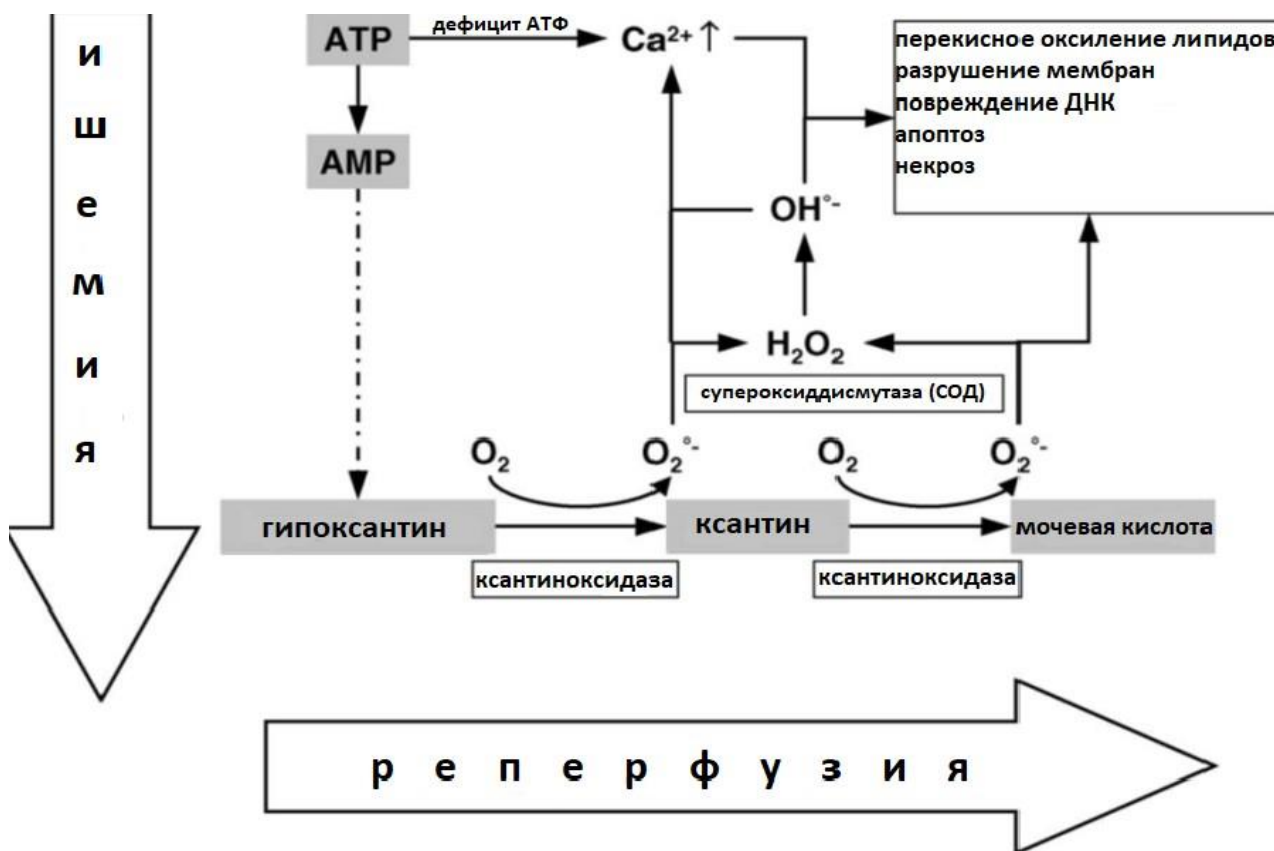


Рис. 8. Ишемическое/реперфузионное повреждение

В постреанимационном периоде выделяют следующие *стадии нарушения перфузии* головного мозга после восстановления самостоятельного кровообращения:

1. Начальное развитие мультифокального *отсутствия реперфузии* (феномен *no-reflow*).

2. Стадия транзиторной глобальной *гиперемии* развивается на 5–40-й минутах спонтанного кровообращения. Механизм ее развития связан с вазодилатацией сосудов головного мозга за счет повышения внутриклеточной концентрации Na^+ и аденозина и снижения внутриклеточного pH и уровня Ca^{2+} . Длительность ишемии головного мозга в последующем определяет длительность стадии гиперемии, которая, в свою очередь, носит гетерогенный характер в различных регионах головного мозга, приводя к снижению перфузии и набуханию астроцитов.

3. Стадия пролонгированной глобальной и мультифокальной *гипоперфузии* развивается от 2 до 12 часов постреанимационного периода. Скорость церебрального метаболизма глюкозы снижается до 50 % от исходного уровня, однако глобальное потребление кислорода мозгом возвращается к нормальному (или более высокому) уровню в сравнении с исходным до момента остановки кровообращения. Церебральное венозное PO_2 может находиться на критически низком уровне (менее 20 мм рт. ст.), что отражает нарушение доставки и потребления кислорода. Причина этого заключается в развитии вазоспазма, отека, сладжирования эритроцитов и чрезмерной продукции эндотелинов.

4. Данная стадия может развиваться по нескольким направлениям:

- *нормализация церебрального кровотока* и потребления кислорода тканью мозга, с последующим восстановлением сознания;
- *сохранение персистирующей комы*, когда как общий мозговой кровоток, так и потребление кислорода остается на низком уровне;
- *повторное развитие гиперемии* головного мозга, ассоциированное со снижением потребления кислорода и развитием гибели нейронов.

В целом повышение внутричерепного давления или снижение системного среднего артериального давления способно уменьшать церебральное перфузионное давление и таким образом вызывать серьезное повреждение нейронов. Патологическими механизмами, обуславливающими персистирующую гипоперфузию головного мозга, являются:

- гипоксия или снижение артериального давления;
- снижение деформируемости эритроцитов;
- повышение агрегационной активности тромбоцитов;
- развитие перикапиллярного клеточного отека;
- изменения концентрации Ca^{2+} .

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Раннее выявление СПОН у больных с тяжелой патологией необходимо для предотвращения прогрессирования СПОН до необратимого уровня повреждения органов и систем и, в конечном итоге, возможной инвалидизации и смертельного исхода для пациента. К настоящему времени известно порядка 20 шкал для определения тяжести и прогнозирования состояния критически больных пациентов [19]. Чувствительность и специфичность различных шкал оценки тяжести СПОН сравнивались на различных категориях пациентов. Преимущества применения таких оценочных систем оценивалась в зависимости от профиля отделения, в котором применялась та или иная шкала [65, 63].

Одной из первых интегральных шкал оценки тяжести развития СПОН у взрослых пациентов стала шкала **APACHE** (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) (Кнаус и соавт., 1981), состоявшая из двух частей:

- 1) шкала оценки патологических изменений сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, а также желудочно-кишечного тракта и системы крови; оценка наличия сепсиса; определение метаболических нарушений и состояния центральной нервной системы (осуществлялась по шкале комы Глазго);

- 2) шкала оценки преморбидного состояния здоровья пациента (оценивалось в буквенном виде).

APACHE I позволяла оценивать острые нарушения 34 физиологических параметров (что представлялось достаточно трудоемким) в диапазоне от 0 до 4 баллов, а также учитывала наличие хронических заболеваний у пациента на момент поступления в реанимационное отделение. Все найденные отклонения гомеостатических показателей исследовались в течение первых 32 часов нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и суммировались для определения итоговой оценки тяжести (от 0 до 129 баллов). В дальнейшем появились модификации этой системы оценки СПОН.

Шкала физиологической оценки острых и хронических заболеваний (**APACHE II**, Кнаус и соавт., 1985) была упрощена до оценивания всего 12 параметров (что сделало ее максимально компактной среди остальных модификаций), отобранных из первой версии шкалы, без потери ее прогностического значения (особенно для оценки вероятности летального исхода). Окончательный результат оценки тяжести состояния по системе **APACHE II** определялся суммой баллов ее трех составных частей: экстренная оценка физиологических

функций в течение первых 24 ч пребывания больного в ОРИТ; значение возраста и оценка влияния сопутствующих заболеваний. Оценка по шкале АРАСНЕ II может быть конвертирована в вероятность летального исхода [5]. Однако эта шкала делает невозможным определение степени тяжести дисфункции отдельных органов и систем.

В 1991 году была представлена модификация **АРАСНЕ III**, которая предназначалась для более точного предсказания риска летального исхода пациентов ОРИТ, находящихся в критическом состоянии [19]. В новой версии оценочной системы были детализированы оценка кислотно-основного состояния, неврологического статуса, возраста и сопутствующих хронических заболеваний, а также был расширен диапазон исследуемых параметров до 16 клинико-лабораторных показателей с изменением балльной оценки и добавленными коэффициентами (общая сумма баллов выросла до 192) [52]. В результате всех модификаций АРАСНЕ III стала обладать большей специфичностью, но при этом оказалась более громоздкой и трудоемкой в применении, чем предыдущая версия АРАСНЕ II. При этом к ее достоинствам можно отнести наличие набора уравнений для оценки длительности пребывания и прогнозируемой летальности пациента не только в ОРИТ, но и в обычном отделении стационара, риска активного лечения, длительности ИВЛ и прогнозируемой суммы баллов по системе TISS (Therapeutic Intervention Scoring System), оценивающей тяжесть состояния больных по количеству и сложности методов исследования и лечения. Всего было представлено 77 уравнений для каждого из первых семи дней пребывания пациента в ОРИТ.

В 1998 и 2001 годах были выпущены детализированные шкалы **АРАСНЕ III-i** и **АРАСНЕ III-j** с обновленными уравнениями прогнозирования длительности госпитализации и пребывания пациента на ИВЛ [52].

В 2005 г. была опубликована следующая версия – **АРАСНЕ IV** с внесением новых переменных (механическая вентиляция, тромболизис при остром инфаркте миокарда, влияние седации на возможность оценить неврологический статус по шкале Глазго, длительность пребывания в стационаре до поступления в ОРИТ); изменением метода оценки неизмеренных лабораторных параметров, принимаемых в ранних версиях шкал как нормальные; увеличением количества категорий наличествующих заболеваний –с 94 до 116.

Шкала **MODS** (Multiple Organ Dysfunction Score) была разработана J. Marshall и соавт. в 1995 году и предлагала оценивание нарушения функций основных шести систем организма (что делает шкалу компактной и удобной для пользования) в диапазоне от 0 до 4 баллов. Функцию ЦНС оценивали по шкале ком Глазго; сердечно-сосудистой – на основании показателя PAR (Pressure Adjusted Heart Rate), выведенного из произведения частоты сердечных

сокращений на отношение центрального венозного давления к среднему артериальному давлению; функция дыхания оценивалась на основании респираторного индекса (PaO_2/FiO_2); функционирование почек, печени и гемостаза оценивали, определяя уровень креатинина, билирубина и числа тромбоцитов [19]. Шкала «Оценка дисфункции различных органов» позволяла оценивать тяжесть органных и системных дисфункций вне зависимости от их причины и прогнозировать летальность в зависимости от числа вовлеченных в патологический процесс органов и систем. Но при этом разработка шкалы проводилась на небольшой выборке больных одного ОРИТ *хирургического* профиля, что занижало расчетный уровень летальности по сравнению с наблюдаемой у пациентов в отделениях реанимации общего профиля.

Шкала **SOFA** (Sequential Organ Failure Assessment, Sepsis – related Organ Failure Assessment) была принята и опубликована в 1996 году Европейским обществом интенсивной терапии, позволяла оценивать тяжесть дисфункции тех же шести физиологических систем организма, что и шкала MODS, по 4-балльной системе у больных с абдоминальным сепсисом (рис. 9). Для суммарной оценки нарушений использовались наихудшие показатели за прошедшие сутки; оценка дисфункции сердечно-сосудистой системы включала в себя потребности в инотропной поддержке. Применение шкалы SOFA крайне эффективно у больных с инфекционным началом.

Оценка	Показатель	Баллы			
		1	2	3	4
Оксигенация	PaO_2/FiO_2 мм рт. ст.	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Коагуляция	Тромбоциты $\times 1000 / \text{мм}^3$	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Печень	Билирубин мг/дл (мкмоль/л)	1,2 - 1,9 (20 - 32)	2,0 - 5,9 (33 - 101)	6,0 - 11,9 (102 - 204)	> 12,0 (> 204)
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	АД _{сист.} < 70 мм рт.ст.	Допамин $\leq 5^*$ или добутамин (любая доза)	Допамин > 5 или адреналин < 0,1 или норадреналин < 0,1	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1
ЦНС	Показатель по шкале Глазго, баллы	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
Почки	Креатинин мг% (мкмоль/л) или олигурия	1,2 - 1,9 (110 - 170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 400) или < 500 мл в сут.	> 5,0 (> 440) или < 20 мл в сут.

Рис. 9. Шкала SOFA: * – доза кардиотоников в мг/кг в мин в течение не меньше 1 часа

В 1993 году J. R. Le Gall и соавт. на основе наиболее достоверных критериев оценочной системы APACHE II разработали и внедрили шкалу **SAPS**

(Simplified Acute Physiology Score) для прогнозирования исхода полиорганной дисфункции у взрослых пациентов с абдоминальным сепсисом [1]. Чуть позже авторы усовершенствовали систему SAPS (**SAPS II**), основанную на мультифакторном анализе 37 параметров.

В 1996 году авторы шкал SAPS/SAPSII предложили шкалу и для оценки ПОН, основанную на многофакторном анализе большого числа признаков, – шкалу **LOD** (Logistic Organ Dysfunction System). Принцип оценивания аналогичен вышеперечисленным системам – присвоение балльного значения нарушению функционирования основных шести систем организма (но в диапазоне от 0 до 5 баллов) с оценкой вероятности летального исхода по формуле на основе суммарной оценки по шкале LOD [1].

В патогенетическом плане эффективной в использовании представляется система оценки состояния больного, разработанная А. Л. Левит с соавт. в 2000 году (рис. 10) [26].

Данная шкала позволяет оценивать степень нарушения функции основных органов и систем в динамике, ведущее патогенетическое звено ПОН, адекватность применяемых методов интенсивной терапии и необходимость ее коррекции.

В педиатрии для оценивания синдрома ПОН чаще всего применяется шкала PELOD (Paediatric Logistic Organ Dysfunction). При этом чувствительность данной шкалы для новорожденных представляется низкой, но позволяет оценивать состояние тяжести в других возрастных группах.

Для оценки тяжести состояния новорожденного в первые 12 часов жизни может быть использована шкала CRIB (Clinical Risk Index for Babies). Но эта шкала не подходит для серийной оценки степени тяжести в неонатологии. Ее модификация CRIB II используется для оценки тяжести состояния и риска неблагоприятного исхода у новорожденных со сроком гестации 32 и менее недели на момент поступления в отделение реанимации.

Помимо этого могут быть использованы PRISM II и PRISM III — модификации шкалы PRISM (The Pediatric Risk of Mortality). Но PRISM дает возможность оценить более всего прогноз состояния, а не тяжесть развиваемого синдрома.

На основе шкалы SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology) были созданы модификации SNAP II и SNAPPE II. Последняя используется у новорожденных с любой массой тела при рождении и с любым сроком гестации в течение 12 часов с момента поступления новорожденного в ОРИТ.

Система	Параметр	Состояние системы			
		Норма	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Терморегуляция	Температура, °C	36,0-38,4	34,0-35,9/ 38,5-38,9	30,0-33,9/ 39,0-40,0	<29,0/ >41,0
Сердечно-сосудистая система	САД, мм.рт.ст	70-109	110-130	50-70/ 130-160	<50/ >160
	ЧСС в мин	70-109	55-70/ 110-140	40-54/ 140-180	<40/ >180
	ЦВД, мм.вод.ст	80-120	60-80	0-60/ 120-140	Отриц/>140
	Нв, г/л	>100	80-100	60-80	<60
	Доза допамина, мкг/кг/мин	Доза допамина, мкг/кг/мин	1-3	5-7	Более 10
Система	Параметр	Состояние системы			
		Норма	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Дыхательная система	ЧДД в 1 мин	12-24	10-11/ 25-34	6-9/ 34-49	<5/ >50
	PaO ₂ , мм.рт.ст.	80-96	79-65	64-50	<50
	PaCO ₂ , мм.рт.ст.	36-44	46-55	56-90	91-130
	SO ₂ , % (показатель насыщенности эритроцитов кислородом)	96-47	93-90	89-90	<79
	ИВЛ	-	Послеоперационная	ДН без РДСВ	РДСВ
Почки	Почасовой диурез, мл/ч; мл/кг/ч	60 >1	30-60 0,5-1	<30 <0,5	Анурия
	Креатинин плазмы, мл/л	0,006-0,14	0,15-0,19	0,2-0,34	<0,35
	Калий плазмы, ммоль/л	3,5-5,4	3,0-3,4/ 5,5-5,9	2,5-2,9/ 6,0-6,9	<2,5/ >7,0
	Диуретики	-	Однократно	Неоднократное использование	Неэффективны, потребность в гемодиализе
Система	Параметр	Состояние системы			
		Норма	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Метаболизм	Натрий плазмы, ммоль/л	130-149	120-129/ 150-154	110-119/ 155-159	<110/ >160
	pH артер.	7,33-7,49	7,25-7,32/ 7,5-7,59	7,15-7,24/ 7,6-7,69	<7,15/ >7,7
	BE, ммоль/л (избыток (или дефицит) оснований)	0±4,5	-5-7/ +5+7	-7-10/ +7+10	<-10/ >+10
	Осмолярность, мосм/кг	280-290	275-280/ 290-300	270-275/ 300-310	<270/ >310
	Глюкоза, ммоль/л	3,3-5,3	2,5-3,3/ 5,4-10	<2,5/>10	
Печень	Печеночная недостаточность	0	1	2	3
	Билирубин, ммоль/л	3,4-20,5	>30	+энцефалопатия +коагулопатия	+кома
	АлАТ, ед/л	8-34	>N в 2 раза		

Рис. 10. Система оценки состояния больного А. Л. Левит

Система	Параметр	Состояние системы			
		Норма	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Печень	АсАТ, ед/л	6-38	>N в 2 раза		
	ЩФ, ед/л	36-141	>N в 2 раза		
Коагулопатия	ПТИ, %	70-100	>50	30-50	<30
	Фибринолиз, %	10-20	<40	40-100	>100
	РКМФ, г/%	нет	<40	40-100	>100
	Фибриноген, г/л	1,5-4	<1,5/ >4		
	Время сверт., с	708-1280	<780/ >1280		Показатели не информативны
	АВСК, с	100-300	<100/ >300		
Интоксикация	Лейкоциты, *10 ⁹	3,0-10	Более 10	Более 20	Менее 3
	ЛИИ	0,4-1,4	2-4	Более 4	
ЦНС	Балл по шкале Глазго	15	13-14	9-12	<8 100
ЖКТ	Диарея	N стул	До 1 л	До 2 л	Более 2 л
	Сброс по зонду	До 1 л	До 2 л	До 3 л	Более 3 л
	Парез кишечника, сут	1	2	3	>3 и нет эффекта от стимуляции

Примечание: показатель глюкозы крови рассчитывается только у больных с сопутствующим сахарным диабетом.

ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации вычисляется по формуле (Я. Ф. Кальф-Калиф, 1943):

$$ЛИИ = (4ми + 3ю + 2п + 1с)(пл + 1) / (ли + мо)(э + 1)$$

где: с — сегментарные, п — палочкоядерные, ю — юные, ми — миелоциты, пл — плазматические клетки, мо — моноциты, ли — лимфоциты, э — эозинофилы.

Суммарная оценка полиорганной дисфункции складывается из степенной оценки (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация) дисфункции каждой системы.

Оценка проводится по наиболее «поврежденному» показателю.

Рассчитывается формула: $100X + 10Y + 1Z$,

где X - количество декомпенсированных систем, Y - субкомпенсированных, Z - компенсированных систем.

По данным авторов при наличии трех и более декомпенсированных систем (более 300 баллов) не выжил ни один пациент вне зависимости от состояния других систем.

Рис. 10 (окончание). Система оценки состояния больного А. Л. Левит

Шкала NEOMOD в педиатрии показала оптимальную чувствительность и специфичность в предсказании летального исхода для оценки тяжести СПОН у новорожденных различного гестационного возраста в течение всего неонатального периода независимо от объема терапевтического вмешательства [19].

Таким образом, в зависимости от возраста пациента, этиопатогенеза развивающегося синдрома ПОН, профиля отделения, времени поступления пациента, с помощью различных шкал можно производить раннее выявление, оценку степени тяжести, выявление ведущего патогенетического звена СПОН, определение успешности и адекватности проводимой терапии, возможности ее своевременной корректировки, прогнозирование возможной летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие СПОН не имеет типового сценария. Может быть, только на заключительных этапах развития любой экстремальной патологии при негативном прогнозе и исходе имеют место типовые изменения, приводящие к нарушению параметров гомеостатического баланса. Анализ литературных данных показывает полиэтиологичность, различие в пусковых факторах и далее полипатогенетичность СПОН.

Различают панкреатогенные, посттравматические, постгеморрагические, эндотоксиновые, инфекционные, септические и другие варианты развития ПОН. В этой связи в главах описаны часто развивающаяся при шоке недостаточность внутренних органов.

В границах этой патологии происходит масштабное повреждение тканей с обязательным включением в механизм развития воспаления. Однако и более умеренное повреждение также сопровождается активацией механизмов воспаления, на фоне которого может усилиться вторичная альтерация и далее еще большее вовлечение воспаления в механизм развития патологии.

Чаще всего пусковым фактором синдрома является инфекционный агент. Значимую роль при этом играют микробы кишечника.

Неадекватное по силе воспаление, обозначенное как синдром системного воспалительного ответа, выступает как ведущее звено патогенеза полиорганной ПОН, в формировании которого значимую роль играют медиаторы воспаления, в первую очередь цитокины. Известны две группы цитокинов: провоспалительные и противовоспалительные. При нормергическом воспалении между ними складывается определенный баланс, нарушение которого приводит не только к иммунным, но и к системным нарушениям.

При системном воспалительном ответе цитокины вызывают лейкоцитоз, слабость, боль в мышцах и суставах, появление которых связывают с активацией фактором некроза опухолей, металлопротеиназ типа желатиназы, коллагеназы, стромелизинов, обладающих способностью разволокнять связочный аппарат мышц, суставов. Это разволокнение сопровождается болевым синдромом. Интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей выступают как сильный эндотоксин. Менее выраженными пирогенными свойствами обладает интерлейкин-6 и интерлейкин-8. Интерлейкин-8 относится к группе хемотаксических факторов, активирует миграцию лейкоцитов из крови в ткани для выполнения иммунных функций. Интерлейкин-6 контролирует синтез белков острофазного ответа. Этих белков насчитывается больше тридцати. Среди них одну из центральных ролей играет С-реактивный белок. Этот белок относится к группе

быстрого реагирования и может быть маркером тяжести воспалительно-деструктивного процесса в тканях, кроме того определение его концентрации помогает оценить эффективность проводимой терапии.

Интерлейкин -1, особенно в связи с фактором некроза опухолей нарушает мембранное пищеварение, активирует центр насыщения, усиливает катаболизм.

В патогенезе системного острофазного ответа выделяют три ведущих звена: эндокринное, гемодинамическое и гиперметаболический синдром.

Известно, что любой чрезвычайный фактор относится к стрессорам, которые активируют симпатoadреналовую и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы. К гормонам «первой линии обороны» относятся катехоламины и кортизол. Далее высвобождаются глюкагон и паратгормон, еще позже – ТЗ и Т4. Группа тропных гормонов аденогипофиза и инсулин, изначально приторможенные в синтезе и в освобождении, завершают последовательность вовлечения.

При чрезмерно выраженном по силе и продолжительности стрессоре выявляется гиперкатехоламинемия, приводящая к десенситизации бета-адренорецептов и, как следствие, к активации адренорецепторов типа альфа, с выраженным вазоконстрикторным эффектом. Ишемия вызывает увеличение периферического сопротивления и гипоксию тканей.

В условиях гипоксии усиливается анаэробный гликолиз, нарастает лактоацидоз. Гипоксия в комбинации с ацидозом вызывает высвобождение значительных концентраций гистамина с последующим гемодинамическим эффектом по типу венозной гиперемии.

Венозная гиперемия сопровождается увеличением проницаемости сосудистой стенки вследствие активации калликреина, простагландинов, гистамина с последующим усилением потерь ионов, белков из плазмы крови во внеклеточный сектор. Накопление белков и катионов в экстрацеллюлярной жидкости, откуда берут начало лимфатические капилляры, приводит к значительному возрастанию объемного лимфотока. Лимфатическая система на этой стадии играет выраженную защитно-приспособительную функцию. Так, повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне венозной гиперемии вызывает потерю белков и кристаллоидов в ткани с уменьшением объема циркулирующей крови и уровня артериального давления. В этой связи возрастание лимфотока и возврат лимфы в системную циркуляцию, несомненно, увеличивают объем циркулирующей крови, несколько стабилизируя неуклонно снижающееся артериальное давление.

Венозная гиперемия, повышение вязкости крови, гипоксия приводят к потере мембранного заряда форменных элементов крови и их сладжированию. При сладжировании крови потеря жидкости из крови в ткани снижается и лимфоток падает. При этом объем циркулирующей крови не пополняется.

Еще большему расстройству гемодинамики способствует развитие ДВС-синдрома. Пусковым фактором этого синдрома выступает повреждение ИЛ-1 совместно с ФНО- α эндотелия капилляров. Образование в первую фазу ДВС сгустков крови – аналогов тромбов внутри сосудов – ухудшает кровоток. Геморрагический синдром второй фазы только усугубляет гемодинамические расстройства, делая их все более необратимыми по последствиям к тканям и внутренним органам.

В рамках ССВО развивается синдром гиперметаболизма. Стрессовые гормоны и цитокины, такие как ИЛ-1 с ФНО- α , активируют белковый катаболизм с отрицательным азотистым балансом. Происходит деструкция белков мышц и паренхиматозных органов. Коррекция белкового баланса извне практически малоэффективна. Усиливается деструкция жировой ткани с накоплением в крови жирных кислот и триглицеридов. Неадекватная перфузия тканей тормозит липолиз. Цитокины нарушают метаболизм жирных кислот. Практически все стрессовые гормоны входят в группу контринсулиновых, повышающих уровень глюкозы в крови, рефрактерный к экзогенной глюкозе.

Для диагностики СПОН определяется ряд неспецифических показателей. Для оценки функции почек рекомендуется определение концентрации креатинина. Известно, что этот показатель вынесен в определение понятия почечной недостаточности. Функцию печени оценивают по уровню билирубина. В норме для функционирования билирубинового конвейера требуется синтез нескольких ферментов. В условиях формирующейся печеночной недостаточности нарушение синтетической функции является весьма значимым процессом.

Под дыхательной недостаточностью понимают нарушение газового состава артериальной крови. Это, в первую очередь, снижение уровня кислорода. Концентрацию кислорода определяют оксиметром. Снижение уровня кислорода вследствие нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой систем активирует анаэробный гликолиз, завершающийся лактоацидозом, для оценки которого измеряют содержание лактата.

Для более глубокой оценки нарушения гомеостаза, прогноза тяжести, угрозы госпитализации и перевода больного на ИВЛ используются шкалы. Первые шкалы мультифакториального анализа параметров гомеостаза, начиная со шкалы APACHE и ее многократной модификации, были несовершенны и требовали коррекции. Появлялись все новые системы оценки состояния больного: MODS, SAPS, LOD и др. Современная медицина не пришла к единой шкале оценки тяжести и контроля эффективности лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Александрович, Ю. С.** Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. – Санкт-Петербург : Изд-во «Сотис», 2007. – 140 с. – Текст : непосредственный.
2. **Белобородов, В. Б.** Сепсис. Современные проблемы клинической медицины / В. Б. Белобородов. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 24. – С. 1589–1596.
3. **Белова, О. В.** Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / О. В. Белова, В. О. Арион, В. И. Сергиенко – Текст : непосредственный // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1. – С. 41–55.
4. **Глотов, А. В.** Основы иммунологии, иммуногенетики и иммунобиотехнологии : учеб. пособие / А. В. Глотов, М. Г. Потуданская. – Ч. 1. Общая иммунология. – Омск : Омский гос. ун-т, 2009 – 119 с. [Электронный ресурс]. – Текст : электронный. – URL: [//biblioclub.ru/index.php?page=book&id=237156](http://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=237156) (21.11.2016).
5. **Говоров, В. В.** Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы APACHE II у пациентов с тяжелой сочетанной травмой / В. В. Говоров, Н. В. Говорова, А. Э. Мангус. – Текст : непосредственный // Политравма. – 2011. – № 2. – С. 41–47.
6. **Гологорский, В. А.** Печеночно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком / В. А. Гологорский, В. Г. Гельфанд, В. В. Багдатьян. – Текст : непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 1985. – № 1. – С. 34.
7. **Голубева, А. М.** Патогенез и морфология при остром повреждении легких / А. М. Голубева, В. В. Мороз, Г. Н. Мещеряков. – Текст : непосредственный // Общая реаниматология. – 2005. – № 5. – С. 5–12.
8. **Григорьев, Е. В.** Ранняя энтеральная нутритивная поддержка как способ коррекции кишечной недостаточности / Е. В. Григорьев, С. С. Коваль, Г. А. Ли. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Сб. науч. Трудов. – Томск, 2007. – С. 27–29.
9. **Еремеев, М. Ф.** Гемофильтрация и альбуминовый диализ в лечении полиорганной недостаточности при поражении печени / М. Ф. Еремеев. – Текст : непосредственный // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 5. – С. 133–136.
10. **Зильбер, А. П.** Полиорганная дисфункция (ПОД) и недостаточность (ПОН) / А. П. Зильбер. – – Текст : непосредственный // Этюды критической медицины / А. П. Зильбер. – Москва : Медпресс-информ, 2006. – С. 371–403.

11. **Зинчук, В. В.** NO-зависимые механизмы внутриэритроцитарной регуляции сродства гемоглобина к кислороду: монография / В. В. Зинчук, Т. Л. Степура ; под ред. В. В. Зинчука. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – 176 с. – Текст : непосредственный.
12. **Кетлинский, С. А.** Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 552 с. – Текст : непосредственный.
13. **Лебедева, Р. Н.** Некоторые аспекты патогенеза и лечения полиорганной недостаточности / Р. Н. Лебедева, Т. В. Полуторнова. – Текст : непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 2. – С. 83–88.
14. **Лейдерман, И. Н.** Синдром полиорганной недостаточности (ПОН): Метаболические основы / И. Н. Лейдерман. – Текст : непосредственный // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 2. – С. 8–15.
15. **Миронов, П. И.** Шкала оценки тяжести состояния у детей / П. И. Миронов, Е. И. Цыденжапов. – Текст : непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С. 4–7.
16. **Насонов, Н. П.** Возможность современной нутритивной поддержки в профилактике и коррекции полиорганной дисфункции при тяжелой термической травме / Н. П. Насонов, И. Н. Лейдерман, В. М. Егоров. – Текст : непосредственный // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 2. – С. 54–55.
17. **Прудников, Э. Н.** Рациональная инфекционная программа как инструмент профилактики ОРДС и ПОН / Э. Н. Прудников, И. П. Верещагин, Р. А. Андриевский. – Текст : непосредственный // 2006. – № 1. – Т. 48. – С. 65–66.
18. **Рябов, Г. А.** Синдром критического состояния / Г. А. Рябов. – Москва : Медина, 1998. – С. 358. – Текст : непосредственный.
19. **Серебрякова, Е. Н.** Система эритрона в патогенезе критических состояний у новорожденных детей : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Серебрякова Елена Николаевна. – Иркутск : [б. и.], 2020 – 49 с. – Текст : непосредственный.
20. **Сизов, Д. Н.** Синдром последовательного органного повреждения у пациентов в критическом состоянии / Д. Н. Сизов, А. Л. Костюченко, А. П. Вемских. – Текст : непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 1988. – № 2. – С. 22–25.
21. **Смирнов, Г. А.** Полиорганная недостаточность – новый взгляд на диагностику и лечение / Г. А. Смирнов, В. Н. Ищенко, В. А. Лазанович. – Текст : непосредственный // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – № 4. – С. 97.
22. **Хаитов, Р. М.** Иммунология : атлас / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с. – Текст : непосредственный.

23. **Хаитов, Р. М.** Иммунология : учебник для вузов / Р. М. Хаитов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАРМедиа, 2013. – 521 с. : ил. + 1 CD. – Текст : непосредственный + электронный.

24. **Цветков, Д. Г.** Влияние глутамина на функциональное состояние кишечника у больных в критическом состоянии / Д. Г. Цветков. – Текст : непосредственный // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 3, № 5. – С. 74–80.

25. **Шах, В. И.** Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме / В. И. Шах, В. И. Лапшин, В. М. Теплой. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2011. – Т. 160, № 6. – С. 93–97.

26. Шкала оценки полиорганной дисфункции у хирургических больных / А. Л. Левит, М. И. Прудков, О. В. Коркин, Н. Е. Разжигаева. – Текст : непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 3. – С. 26–28.

27. Шок как проявление реакции дезадаптации при стрессе / под ред. П. В. Глыбочко, А. А. Свистунова, Н. П. Чесноковой, М. Ю. Ледванова. – Москва : Академия естествознания, 2009. – 527 с. – Текст : непосредственный.

28. **Шутеу, Ю.** Шок. Терминология и классификации. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение / Ю. Шутеу. – Бухарест : Военное издательство, 1981. – 515 с. – Текст : непосредственный.

29. **Ярилин, А. А.** Иммунология : учебник для вузов / А. А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 749 с. – Текст : непосредственный.

30. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium / V. Purohit, J. C. Bode, C. Bode [et al.]. – Text : unmediated // Alcohol. – 2008. – No. 42(5). – P. 349–361.

31. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction / R. S. Hotchkiss, P. E. Swanson, B. D. Freeman [et al.]. – Text : unmediated // Crit Care Med. – 1999. – Vol. 27(7). – P. 1230–1251.

32. **Behzadi, P.** IL-12 Family Cytokines: General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways / P. Behzadi, E. Behzadi, R. Ranjbar. – Text : unmediated // Acta microbiologica et immunologica Hungica. – 2016. – Vol. 63(1). – P. 1–25.

33. Burn injury alters the intestinal/microbiome and increases gut permeability and bacterial translocation / Z. M. Earley, S. Akhtar, S. J. Green [et al.]. – Text : unmediated // PLoS One. – 2015. – No. 10(7). – P. e0129996.

34. CD41 lymphocytes control gut epithelial apoptosis and mediate survival in sepsis / P. E. Stromberg, C. A. Woolsey, A. T. Clark [et al.]. – Text : unmediated // FASEB J. – 2009. – No. 23(6). – P. 1817–1825.

35. Cecal ligation and puncture (CLP) induces apoptosis in thymus, spleen, lung, and gut by an endotoxin and TNF-independent pathway / M. Hiramatsu,

R. S. Hotchkiss, I. E. Karl [et al.]. – Text : unmediated // Shock. – 1997. – Vol. 7(4). – P. 247–253.

36. **Christodoulou, C.** Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis / C. Christodoulou, E. H. Choy. – Text : unmediated // Clinical and Experimental Medicine – 2006. – Vol. 6. – P. 13–19.

37. **Cunningham, K. E.** Myosin light chain kinase: pulling the strings of epithelial tight junction function / K. E. Cunningham, J. R. Turner. – Text : unmediated // Ann N Y Acad Sci. – 2012. – No. 1258. – P. 34–42.

38. Cyclooxygenase-2 deficiency leads to intestinal barrier dysfunction and increased mortality during polymicrobial sepsis / L. E. Fredenburgh, M. M. Velandia, J. Ma [et al.]. – Text : unmediated // J Immunol. – 2011. – Vol. 187(10). – P. 5255–5267.

39. **Deitch, E. A.** Gut-origin sepsis: evolution of a concept / E. A. Deitch. – Text : unmediated // Surgeon. – 2012. – No. 10(6). – P. 350–356.

40. **Diesen, D. L.** Hypoxic vasodilation by red blood cells. Evidence of an S-nitrosothiol-based signal / D. L. Diesen, D. T. Hess, J. S. Stamler. – Text : unmediated // Circul Res. – 2008. – No. 103. – P. 545–553.

41. Enhanced NO and superoxide generation in dysfunctional hearts from endotoxemic rats / F. H. Khadour, D. Panas, P. Ferdinandy [et al.]. – Text : unmediated // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2002. – No. 283. – P. H1108–1115.

42. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart / R. J. Levy, D. A. Piel, P. D. Acton [et al.]. – Text : unmediated // Crit Care Med. – 2005. – No. 33. – P. 2752–2756.

43. **Fernandes, D.** Nitric oxide and vascular reactivity in sepsis / D. Fernandes, J. Assreuy. – Text : unmediated // Shock. – 2008. – No. 30. – P. 10–13.

44. **Fink, M. P.** Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness / M. P. Fink. – Text : unmediated // Curr Opin Crit Care. – 2003. – Vol. 9(2). – P. 143–151.

45. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma / F. A. Moore, E. E. Moore, R. Poggetti [et al.]. – Text : unmediated // J Trauma. – 1991. – Vol. 31(5). – P. 629–636.

46. IL-23 induced in keratinocytes by endogenous TLR4 ligands polarizes dendritic cells to drive IL-22 responses to skin immunization / J. Yoon, J. M. Leyva-Castillo, G. Wang [et al.]. – Text : unmediated // The Journal of experimental medicine. – 2016. – Vol. 213(10). – P. 2147–2166.

47. Increased Serum Levels of IL-28 and IL-29 and the Protective Effect of IL28B rs8099917 Polymorphism in Patients with Hashimoto's Thyroiditis / D. Arpacı, S. Karakas Celik, M. Can [et al.]. – Text : unmediated // Immunological Investigations. – 2016. – Vol. 45(7). – P. 668–678.

48. Interleukin-1 β polymorphisms in Colombian patients with autoimmune rheumatic diseases / J. F. Camargo, P. A. Correa, J. Castiblanco, J.-M. Anaya. – Text : unmediated // *Genes and Immunity*. – 2004. – Vol. 5. – P. 609–614.

49. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy / S. C. Bischoff, G. Barbara, W. Buurman [et al.]. – Text : unmediated // *BMC Gastroenterol.* – 2014. – No. 14. – P. 189.

50. Intravenous injection of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph causes lung injury that is dependent upon activation of the inducible nitric oxide synthase pathway / M. Senthil, A. Watkins, D. Barlos [et al.]. – Text : unmediated // *Ann Surg.* – 2007. – No. 246(5). – P. 822–830.

51. **Khawar, M. B.** IL-32: A Novel Pluripotent Inflammatory Interleukin, towards Gastric Inflammation, Gastric Cancer, and Chronic Rhino Sinusitis / M. B. Khawar, M. H. Abbasi, N. Sheikh. – Text : electronic // *Mediators of Inflammation*. – 2016. – Vol. 2016. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837279/>.

52. **Knaus, W. A.** APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections / W. A. Knaus. – Text : unmediated // *Arch Surg.* – 2002. – Vol. 137, no. 1. – P. 37–41.

53. Late, but not early inhibition of soluble guanylate cyclase decreases mortality in a rat sepsis model / D. Fernandes, R. de Sordi, L. K. Pacheco [et al.]. – Text : unmediated // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2009. – No. 328. – P. 991–999.

54. **Liew, F. Y.** Interleukin-33 in health and disease / F. Y. Liew, J.P. Girard, H. R. Turnquist. – Text : unmediated // *Nature Reviews Immunology*. – 2016. – Vol. 16. – P. 676–689.

55. **Merx, M. W.** Sepsis and the heart / M. W. Merx, C. Weber. – Text : unmediated // *Circulation*. – 2007. – No. 116. – P. 793–802.

56. Mesenteric lymph duct ligation improves survival in a lethal shock model / C. D. Badami, M. Senthil, F. J. Caputo [et al.]. – Text : unmediated // *Shock*. – 2008. – Vol. 30(6). – P. 680–685.

57. **Mizock, B.** The Multiple organ dysfunction syndrome / B. Mizock. – Text : electronic // *Disease-a-month*. – 2009. – No. 55. – P. 476–526. – doi: 10.1016/j.disamonth.2009.04.002.

58. **Odenwald, M. A.** Intestinal permeability defects: is it time to treat? / M. A. Odenwald, J. R. Turner. – Text : unmediated // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol. 11(9). – P. 1075–83.

59. **Pacher, P.** Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet. – Text : unmediated // *Physiol Rev.* – 2007. – No. 87. – P. 315–424.

60. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure / P. Ferdinandy, H. Danial, I. Ambrus [et al.]. – Text : unmediated // Circul Res. – 2000. – No. 87. – P. 241–247.

61. Potential role of poly (adenosine 5-diphosphate-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of myocardial contractile dysfunction associated with human septic shock / F. G. Soriano, A. C., Nogueira E. G. Caldini [et al.]. – Text : unmediated // Crit Care Med. – 2006. – No. 34. – P. 1073–1079.

62. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase / P. Kleinbongard, R. Schulz, T. Rassaf [et al.]. – Text : unmediated // Blood. – 2006. – No. 107. – P. 2943–2951.

63. SOFA is superior to MOD score for the determination of nonneurologic organ dysfunction in patients with severe traumatic brain injury: a cohort study / D. Zygun, L. Berthiaume, K. Laupland [et al.] – Text : unmediated // Crit Care. – 2006. – Vol. 10, no. 4. – P. R115.

64. **Tengvall, S.** Interleukin-26: An Emerging Player in Host Defense and Inflammation / S. Tengvall, K. F. Che, A. Lindén – Text : unmediated // Journal of Innate Immunity. – 2016. – Vol. 8(1). – P. 15–22.

65. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction / D. Peres Bota, C. Melot, F. Lopes Ferreira [at al.]. – Text : unmediated // Intensive Care Med. – 2002. – Vol. 28, no. 11. – P. 1619–1624.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ	7
ГЛАВА 2. РОЛЬ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	13
2.1. Недостаточность пищеварительного тракта в механизмах развития полиорганной недостаточности. Медиаторы полиорганной недостаточности	13
2.2. Легкое при шоке	21
2.3. Шоковая почка.....	25
2.4. Миокард при шоке.....	34
2.4.1. Миокард и периферическая циркуляция при сепсисе	38
2.5. Печень при шоке.....	40
2.6. Метаболические реакции на системное повреждение. Синдром гиперметаболизма....	43
2.7. Роль цитокинов в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа	45
2.8. Постреанимационная болезнь	53
2.8.1. Постаноксическая энцефалопатия.....	56
2.8.2. Патофизиология постаноксической энцефалопатии.....	57
Глава 3. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ....	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	68
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	71
ОГЛАВЛЕНИЕ	77