

# Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему

В.А. Петухов

Кафедра факультетской хирургии РГМУ,  
Первая Градская больница им. Н.И. Пирогова,  
Москва

Более 30 лет назад акад. А.Ф. Билибин предрек дисбиозу важную роль в развитии медицинской науки: «Дисбактериоз как клиническая проблема приобрел все права гражданства не только как мощный фактор патологии человека, но и как явление, знаменующее собой вступление врачей в эру эндогенных агрессий».

Наиболее полное определение дисбиоза представлено в современном Отраслевом стандарте (2001), согласно которому это не конкретная патология, а клинико-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся изменениями качественного и/или количественного состава нормофлоры, метаболическими и иммунологическими нарушениями, сопровождающийся у части пациентов клиническими симптомами поражения кишечника.

Распространенность дисбиоза чрезвычайно широка, к примеру он обнаруживается у 75–100 % пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями, у 100 % после лечения антибиотиками, при ишемической болезни сердца также в 100 % случаев и т. д. Сотни тысяч научных публикаций посвящены проблемам диагностики и лечения дисбиоза, к сожалению, среди авторов очень мало хирургов. Причина в том, что дисбиоз в хирургии принято рассматривать только с позиции инфекций (в т. ч. абдоминальных), при которых стремительно развивающиеся анестезиология и реаниматология создали новые эффективные методы лечения и способствовали сохранению многих человеческих жизней.

Решение этих задач оставило за рамками научных исследований в хирургии ответы на очень важные вопросы: что происходит с пациентами после выписки из стационара? Влияют ли перенесенные острая хирургическая патология и операция на метаболизм организма? Может ли острая хирургическая патология органов брюшной полости инициировать другие заболевания, например атеросклероз? Всегда находятся возражения против подобных рассуждений: хирургическая

патология ликвидирована, пациент выписан, дальше все зависит от кого и чего угодно, только не от хирурга. Все верно. Хирургическая задача решена, но только с точки зрения конкретной проблемы – хирургической патологии, а отнюдь не с позиции здоровья человека.

Современные взгляды на патогенез многих хирургических заболеваний, в т. ч. перитонита, желчнокаменной болезни, атеросклероза и его осложнений и многих других, основанные на последних достижениях фундаментальной медицинской науки, подтверждают прогноз акад. В.С. Савельева (1995) о неизбежности развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний после любой перенесенной абдоминальной катастрофы. Ключ к нему в липидном дистресс-синдроме (ЛДС): при многих хирургических заболеваниях и абдоминальных катастрофах, как и при ЛДС, инициирующая роль принадлежит одним и тем же факторам, а именно эндотоксину грамотрицательной микрофлоры, и реализуется через одни и те же пусковые моменты – дисфункцию эндотелия. В частности, эндотелиальную дисфункцию (ЭД) следует назвать главной причиной смерти пациентов через несколько лет после перенесенного перитонита.

Независимо от причины ведущими звеньями патогенеза ЭД при хирургической патологии являются дисбиоз, избыточное поступление эндотоксинов в порталный и системный кровотоки, нарушение метаболических функций печени и системная воспалительная реакция. Они образуют замкнутую патологическую систему, главной мишенью которой становится эндотелий, в т. ч. синусоидов ретикулоэндотелиальной системы печени.

Эндотелий представляет собой тонкую полупроницаемую мембрану, непрерывно вырабатывающую огромное количество необходимых для функционирования организма биологически активных веществ, и является гигантским эндокринным, паракринным и аутокринным органом весом 1,5–1,8 кг. Площадь всех эндотелиоцитов организма больше площади футбольного поля, а длина его непрерывного монослоя превышает 7 км.

Основная барьерная роль эндотелия определяет поддержание гомеостаза путем сложной активной регуляции равновесного состояния противоположных процессов:

- 1) тонуса сосудов (вазодилатация или вазоконстрикция);
- 2) анатомической архитектоники сосудов (синтез или ингибирование факторов повреждения или пролиферации);
- 3) гомеостаза (синтез или ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- 4) местного (выработка про- или противовоспалительных факторов).

Большинство реакций, возникающих в организме в ответ на любую инфекцию, инициирует липополисахаридный комплекс грамотрицательных бактерий – эндотоксин (ЭТ). После высвобождения он связывается с сывороточными белками и образует комплекс «ЭТ-протеин», конъюгирующий со всеми доступными клеточными рецепторами CD14, расположенными на мембранах макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, эндотелиоцитов, активирует их, стимулируя выработку этими клетками цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции – комплемента, вазоактивных медиаторов, метаболитов арахидоновой кислоты, адгезинов, кининов, факторов активации тромбоцитов, гистамина, эндотелинов, факторов коагуляции, активных кислородных радикалов и оксида азота (NO). Этот медиатор наделён главными патологическими полномочиями

при формировании эндотелиальной дисфункции в любых ситуациях.

Синтезированный NO оказывает как аутокринное, так и паракринное действие, т. е. влияет на метаболические процессы как в самих клетках, так и в расположенных по соседству. Клеточными мишенями NO являются железосодержащие ферменты и белки (гуанилатциклаза, NO-синтетаза, митохондриальные дыхательные ферменты, ферменты цикла Кребса, ферменты синтеза белка и ДНК); белковые SH-группы и др. Связываясь с кислородом, NO образует чрезвычайно токсичные соединения – пероксинитриты. Образование NO и L-циррулина катализируется ферментом синтетазой (NOS) из L-аргинина. Известны три типа NOS: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS). В физиологических условиях синтез NO обеспечивают nNOS и eNOS синтазы, а синтез iNOS увеличивается только в ответ на действие патогенных стимулов: экспрессию гена iNOS индуцируют ИЛ-1, интерферон- $\gamma$ , ФНО- $\beta$  и ЭТ грамотрицательных бактерий. В физиологических условиях эти механизмы с участием NO используются макрофагами для уничтожения опухолевых клеток, которые не только сами производят NO, но и секретируют ФНО- $\beta$ , индуцируя тем самым синтез в них iNOS. Помимо проапоптотической роли, активация iNOS важна для поддержания иммунитета при остром и хроническом воспалении.

Ограничение патологического действия NO и его инактивация осуществляются с помощью супероксидрадикала  $O_2^-$ , увеличение продукции которого в кровеносной системе фагоцитирующими или эндотелиальными клетками в то же время провоцирует спазм и является основой развития последующей ЭД. Аналогичным действием обладают окисленные и гликозилированные формы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), они ингибируют eNOS в макрофагах и эндотелиоцитах.

В физиологических условиях небольшие (непатогенные) дозы ЭТ постоянно всасываются через стенку кишечника и достигают печени с кровью воротной вены, поддерживая тонус ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) печени. После контакта с ЭТ клетки Купфера сами контролируют свою активность, вырабатывая аутостимуляторы типа ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  или аутоингибиторы – PGE1 и PGE2. ЭТ взаимодействует с гетерогенным пулом купферовских клеток: часть из них может быть сенсibilизирована к ЭТ и готова дать реакцию на него, другие клетки, напротив, рефрактерны к ЭТ в силу конституциональных особенностей или «отдыхают» после реакции на стимул. Конечный эффект зависит от преобладающих в популяции клеток Купфера, клеток ан-, гипо- или гипераллегического типа. Положительные свойства ЭТ обусловлены способностью липида А взаимодействовать с наружной частью мембраны всех клеточных систем организма и активировать протеинкиназу C, снимающую репрессию с генома – это и особые рецепторы (CD14, CD18, CD54 и др.), а также возможность прямого безрецепторного контакта с липидом А. В результате такого взаимодействия ЭТ проявляет свое главное качество – неспецифического многокомпонентного активатора метаболических систем клетки за счет прямого действия и опосредованно через медиаторы межклеточного взаимодействия. Медиаторы действия многочисленны и противоречивы по механизмам реализации эффектов, что позволяет организму в условиях системной эндотоксемии функционировать слаженно согласно закону, открытому акад. Д.С. Саркисовым: важнейшим механизмом, поддерживающим гомеостаз, является антагонистическая регуляция различных функций.

Все патогенные эффекты эндотоксемии в гепатоцитах при дисбиозе опосредуются через непаренхиматозные клетки РЭС печени. Микрофлора желудочно-кишечного тракта и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации организма. Микробиота в составе биопленки первой вступает в контакт и в последующие метаболические реакции со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой или воздухом атмосферы. Микробиота трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и затем удаляемые из организма.

Есть основание считать, что в организме существуют два основных детоксицирующих органа – печень, осуществляющая защиту организма посредством окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы. Нарушение взаимодействия этих систем приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Поэтому энтерогепатическую циркуляцию различных органических и неорганических соединений можно без преувеличения причислить к кардинальным гомеостатическим механизмам. Снижение детоксикационной функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта при дисбиозе, обусловленном различными патогенами (лекарства, пища, стресс и т. д.), увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений.

При дисбалансе микроэкологии пищеварительного тракта увеличение пропорции потенциально-патогенных грамотрицательных бактерий ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов. Последние, проникая через слизистую кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, вызывают повреждения гепатоцитов или потенцируют неблагоприятные действия других токсикантов. Анаэробными грамотрицательными бактериями факультативно высвобождается 90 % всех эндотоксинов, которые повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободно-радикального окисления, инициируют апоптоз и т. д.

В клинической медицине анализ функций печени, как правило, подразумевает деятельность гепатоцитов. Вместе с тем уже около века известны особые клетки, встроенные в стенки печеночных синусоидов, – непаренхиматозные клетки печени. К ним относятся клетки Купфера, эндотелий синусоидов, клетки Ито (жиронакапливающие клетки) и pit-клетки. Эту систему клеточных элементов, выстилающих капилляры печени и обеспечивающих гомеорезис, принято называть ретикулоэндотелиальной системой печени. Функционирование этой системы прямо зависит от микроэкологии толстой кишки и деятельности гепатоцитов.

Кратко охарактеризуем структурные и функциональные особенности РЭС печени. На мембранах клеток Купфера и эндотелии синусоидов расположено множество разнообразных рецепторов, обеспечивающих поглощение и катаболизм широкого круга веществ, поступающих в печень из кишечника. Основными из них с позиций липидного дистресс-синдрома и ЭД являются scavenger-рецепторы, осуществляющие быстрый захват и деградацию модифицированных липопротеидов низкой плотности. При высокой концентрации модифицированных липопротеидов низкой

плотности моноциты содержат много эфиров холестерина и превращаются в «пенистые» клетки. В связи с этим устойчивость к гиперхолестеринемии прямо зависит от активности scavenger-рецепторов непаренхиматозных клеток печени.

Помимо непаренхиматозных клеток печени, в захвате и катаболизме липопротеидов участвуют и гепатоциты. На эндотелиоцитах, кроме рецепторов к липопротеидам низкой плотности, обнаружен рецептор для печеночной липазы, вырабатываемой самими гепатоцитами. Благодаря такому содружеству липопротеиды сначала фиксируются к мембране эндотелиоцита, где под действием липазы распадаются, из них освобождаются холестерин и его эфиры, которые, прямо или предварительно пройдя через ретикулоэндотелиальную систему, попадают в гепатоциты. Иначе говоря, удаление атерогенных фракций липопротеидов во многом зависит от функции печеночной РЭС, при блокаде которой нарушаются антилипидемические свойства печени.

Регуляция РЭС печени очень сложна, ее клетки легко переходят из одного функционального состояния в другое. Основным регуляторным механизмом осуществляется путем примиривания (кондиционирования) клеток Купфера. В реальной жизни в качестве примиряющего стимула выступают липополисахариды ЭТ грамнегативной микрофлоры толстой кишки. Стимулированные ЭТ клетки РЭС печени вырабатывают большое количество различных цитокинов. При этом происходит торможение активности монооксигеназ в гепатоцитах, нарушается сложная кооперация клеток ретикулоэндотелиальной системы с гепатоцитами, что в итоге приводит к замедлению гидролиза эфиров холестерина в печени и их выведению вместе с холестерином в желчь. Повышенное поступление липополисахаридов ЭТ, кроме непосредственного влияния на обмен холестерина, опосредованно через ту же РЭС печени нарушает суммарный синтез белка гепатоцитами. При этом в них обнаруживаются поврежденные мембраны и дегенерация органелл.

Таким образом, синусоидальные клетки и гепатоциты в своем взаимодействии связаны как структурно, так и функционально. Их функции, осуществляемые по принципу дублирования и взаимной поддержки, контролируют метаболизм липидов, белков, липопротеидов, биогенных аминов, цитокинов и т. д. Кооперативные связи синусоидальных клеток, определяющих внутрипеченочный гомеостаз, подчинены «обслуживанию» гепатоцита, осуществляющего основные специализированные функции печени.

Повреждение печени всегда связано с высокой концентрацией ЭТ и медиаторов, синтезированных клетками РЭС после стимуляции ЭТ. При этом клетки РЭС не только провоцируют нарушение

функций печени, но выделяют PGT2 и PGI2, обладающие гепатопротекторными свойствами. Гепатоциты под контролем цитокинов, вырабатываемых клетками РЭС, продуцируют протеазы различной специфичности. На этом фоне снижается синтез желчи, уменьшается концентрация желчных кислот в кишечнике, формируются условия для большего размножения грамнегативных бактерий в кишечнике и увеличения эндотоксемии, уменьшается связывание ЭТ и грамнегативных бактерий клетками РЭС печени.

Таким образом, под воздействием физиологических доз ЭТ клетки РЭС печени защищают гепатоциты, при избыточном количестве приобретают цитотоксичные свойства, связанные с L-аргинином – субстратом для ферментативного синтеза оксидов азота и L-цитруллина. Из всех оксидов азота главной «ударной» биоцидной силой обладает NO, легко окисляющийся кислородом в NO<sub>2</sub>. Защитные реакции стимулированных макрофагов связаны не столько с NO, сколько с продуктами его окисления NO<sup>2</sup> и NO<sup>3</sup>. Отдельные цитокины стимулированных макрофагов РЭС печени (ФНО-α) индуцируют синтез азотистых биоцидных веществ, впоследствии имеющих также альтеративное действие.

Главный физиологический смысл эндотоксемии – в большом многообразии положительных свойств ЭТ, поддерживающих все системы организма в состоянии физиологического тонуса. Основным источником ЭТ в организме человека является кишечник, в котором только за одни сутки обновляется до 1 кг сапрофитной микрофлоры. В результате этого процесса в его просвет освобождаются структурные компоненты микроорганизмов, среди которых всегда находится ЭТ. Концентрация ЭТ в системном кровотоке в течение суток постоянно меняется («рванный режим» поступления ЭТ в кровоток), что является важным адаптационным моментом для стимуляции иммунитета и всех жизнеобеспечивающих систем организма к постоянно изменяющимся условиям внешней среды.

В этой связи системную эндотоксемию следует рассматривать как единственную постоянно функционирующую систему активации гранулоцитов за счет эндотоксиновой стимуляции их мембранной и фагоцитарной функций в местах контакта с окружающей средой (слизистые оболочки). В физиологических условиях наиболее «нуждающимся» в ЭТ стимуляции органом является печень, в которой под воздействием ЭТ резидентные макрофаги синтезируют весь комплекс необходимых для жизнедеятельности факторов – интерлейкины, интерферон, ФНО. Для этих и других целей достаточно 5 % ЭТ, поступающего в системный кровоток, остальные 95 % кишечного ЭТ практически полностью элиминируются в печени РЭС и гепатоцитами.

#### Информация о препарате

##### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Восстанавливает микрофлору кишечника, стимулирует синтез эпителиальных клеток кишечной стенки, нормализует pH и водно-электролитный баланс в просвете кишечника, восстанавливает синтез витаминов группы В и К, усиливает местный иммунитет.

##### ПОКАЗАНИЯ

Нарушения физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии); синдром недостаточности пищеварения, диспепсия, диарея, метеоризм, запор, гастроэнтерит, колит, гипо- и анацидные состояния (в т. ч. при беременности); энтерогенные заболева-

#### ХИЛАК ФОРТЕ (Германия, ratiopharm) Капли 30 и 100 мл

ния желчного пузыря и печени; аллергические кожные болезни (крапивница, экзема), долечивание реконвалесцентов сальмонеллеза (в т. ч. детей грудного возраста).

##### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутри, до или во время еды, с небольшим количеством жидкости, три раза в сутки. Взрослым – по 40–60 капель на один прием, детям – по 20–40 капель; детям грудного возраста – по 15–30 капель. После улучшения состояния суточную дозу можно уменьшить в два раза.

**Разделы:** Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.



## ХИЛАК ФОРТЕ

Капли жизни для здоровья Вашего кишечника



- Восстанавливает равновесие кишечной микрофлоры
- Уникальный состав, естественное действие
- Безопасное применение в любом возрасте

**Совместим  
с антибиотиками**

**ratiopharm**

Немецкое качество. Доступная цена.

Концентрация кишечного ЭТ в плазме крови при нормально функционирующем кишечном и печеночном барьерах определяется активностью симпатoadреналовой системы, регулирующей объем сброса портальной крови по портокавальным шунтам. ЭТ способен повышать активность системы «гипофиз – щитовидная железа» и уровень гормона ТЗ. В этом – ключевая роль стресс-реакций в адаптации организма человека.

Эндотоксиновая агрессия проявляется при истощении гуморальных (антиэндотоксиновые антитела, ЛПВП) и лейкоцитарных резервов связывания ЭТ, а также депрессией эндотоксиннейтрализующих (РЭС печени и легкие) и эндотоксинвыделительных (почки) систем организма. Патогенные свойства ЭТ «маскируют» эндотоксинсвязывающие системы крови. Их недостаточность является ключевой в трансформации физиологической системной эндотоксемии в патологический процесс – эндотоксиновую агрессию.

К факторам, влияющим на концентрацию ЭТ в крови, относят нарушение системной гемодинамики, запоры, снижение иммунитета, белковое голодание, дисбиоз в результате антибактериальной терапии, стресса (включая хирургические операции).

Эндотоксиновой агрессии организм подвергается в течение всей жизни, но патология возникает только при депрессии антиэндотоксинового иммунитета. Повторяющиеся эпизоды поступления в общий кровоток избыточных количеств ЭТ приводят к чрезвычайной по силе мобилизации резервных возможностей адаптационных систем организма и возникновению транзиторной (малосимптомной) полиорганной недостаточности, проявляющейся на начальных стадиях различными функциональными расстройствами.

Старение организма, длительные инфекционные процессы, мощная эндотоксиновая агрессия сопровождается инволюционными изменениями различных органов (костного мозга, тимуса) и адренергических терминалей сосудов в организме, уменьшающих или резко истощающих резервные возможности синтеза факторов антиэндотоксиновой защиты, подавляется активность РЭС печени и теряется возможность сглаживать (демпферировать) «адреналиновые залпы» надпочечников, т. е. возникают предпосылки к старту или прогрессированию ЭД и атеросклероза.

Рассмотрим эндотоксиновую агрессию на фоне дисбиоза в свете развития ЭД и атеросклероза. Здоровый эндотелий представляет собой эндогенную защиту от атеросклероза. Повреждение эндотелия и/или снижение его функциональной интеграции имеет место на всех стадиях развития атеросклероза, начиная с инициации и заканчивая формированием стабильной или нестабильной атеросклеротической бляшки.

На сегодняшний день реально рассматриваются две теории патогенеза атеросклероза – липидная и хронического повреждения эндотелия. Согласно липидной теории повышенное содержание ЛПНП в плазме способствует их проникновению в артериальную стенку и накоплению в гладкомышечных клетках и макрофагах (пенистых клетках). Окисленные формы ЛПНП под воздействием факторов роста усиливают гиперплазию гладкомышечных клеток. Нарушенные метаболические функции печени, депрессия РЭС способствуют этим процессам.

Согласно другой теории, хроническое повреждение эндотелия снижает многие физиологические функции эндотелия, инициирует адгезию и агрегацию тромбоцитов к субэндотелиальному слою, хемотаксис моноцитов и Т-лимфоцитов и

высвобождение из тромбоцитов и моноцитов различных факторов роста, вызывающих миграцию гладкомышечных клеток из медиа в интиму, синтез белков соединительной ткани и протеогликанов и образование фиброзных бляшек. Обе теории тесно связаны между собой, имеют много общих механизмов и не исключают друг друга. Объединяет их ЭТ, инициирующий или участвующий практически во всех процессах формирования ЭД и атеросклероза. Модифицированные ЛПНП при массивной эндотоксинемии оказывают цитотоксическое и повреждающее действие на эндотелиальные клетки, влияют на фиксацию к нему макрофагов и стимулируют рост гладкомышечных клеток и активность многочисленных рецепторов, ингибируют подвижность макрофагов в субэндотелиальном пространстве. Регенерирующие после повреждения эндотелиальные клетки способны захватывать повышенное количество ЛПНП из плазмы крови.

Процесс атерогенеза начинается с повреждения эндотелия. Причиной могут быть аллергические, аутоиммунные, воспалительные, инфекционные процессы, механическое повреждение, повреждение эндотелия веществами (например, окисленными липидами). Поврежденный эндотелий проявляет дисфункцию в виде увеличения секреции эндотелина-1 (сильный сосудосуживающий агент) и уменьшения продукции NO (вазодилатор), что способствует локальному тромбообразованию на оголенной базальной мембране. Понятие «дисфункция эндотелия» всегда ассоциируется со снижением биодоступности NO, его продукция достоверно отражает состояние эндотелий-зависимой вазомоторной функции. Дисфункциональный эндотелий, не образуя достаточных количеств NO, активно продуцирует цитокины и молекулы клеточной адгезии, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, пролиферации ГМК и тромбозу и таким образом оказывает провоспалительное или проатерогенное действие. Негативное действие оказывает в этих процессах гиперхолестеринемия, ингибирующая посттрансляционное взаимодействие кавеолина-1 с iNO-синтазой.

Атеросклеротическая бляшка считается нестабильной, если в нее продолжают откладываться ЛПНП, имеет мягкое липидное ядро в центре и участки, лишенные эндотелия, или эндотелий находится в состоянии дисфункции. Формирование такой бляшки чаще осложняется тромбозом артерии в результате оголения субэндотелиального матрикса. Контакт тромбоцитов с поврежденным субэндотелиальным матриксом вызывает их активацию, они фиксируются на поврежденном участке, и наступает внезапный тромбоз.

Стабильная атеросклеротическая бляшка имеет плотную покрывку из гладкомышечных клеток, фибробластов и волокон коллагена; сверху покрыта эндотелием. При повреждении эндотелия нарушается его функциональная способность, интима становится доступной для клеток крови и других веществ. На базальную мембрану оседают тромбоциты, представляющие под действием тромбопластина на своей поверхности молекулы Р-селектина. Окисленные ЛПНП вызывают миграцию гладкомышечных клеток и их деление, поддерживаемое собственными митогенами. Моноциты после контакта с окисленными липидами крови секретируют ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1. Эндотелиальные клетки под действием ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 представляют на поверхности молекулы Е и Р-селектинов. ФНО- $\alpha$  вызывает секрецию ИЛ-8, усиливающего миграцию нейтрофилов к месту повреждения. Под действием ИЛ-6 эндотелиоциты и печень секретируют С-реактивный белок, сти-

мулирующий моноциты крови к дополнительной секреции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1, а также активизирующий систему комплемента и фагоцитоз. Возникает локальное воспаление, куда направляются Т-лимфоциты, секретирующие  $\gamma$ -интерферон.

В связи с тем что воспалительная реакция при атеросклерозе очевидна, а пусковой механизм ее неизвестен и вряд ли имеет смысл его поиска, внимание исследователей сосредоточено на инфекционных источниках как потенциальных инициаторах атеросклероза и ЭД и маркерах хронического воспаления сосудистой стенки, ими считаются повышенные уровни Р-селектина, ИЛ-6 и С-реактивного белка.

Таким образом, располагаясь на границе между тканями и кровью, эндотелий является плацдармом, на котором разворачиваются все процессы, характеризующие эндотоксическую агрессию. В них участвуют модифицированные липопротеины, воспалительные цитокины, хемокины, вазоактивные пептиды, нейропептиды, гладкомышечные клетки.

Целостность и гомеостаз сосудистой стенки, с одной стороны, поддерживаются противовоспалительными механизмами, включающими внешние сигналы и реакцию на них внутриклеточных медиаторов, среди которых рассматривают противовоспалительные цитокины, ИЛ-10, антагонист рецептора ИЛ-1, ЛПВП, некоторые ангиогенные и ростовые факторы, цитопротекторные гены и ядерные рецепторы, ограничивающие воспалительный процесс и повреждение.

Другую сторону, противостоящую эндотоксической агрессии, представляют эндотоксинсвязывающие элементы крови. Это лизоцим, интерферон,  $\alpha_2$ -макроглобулины и ЛПВП. Последний образует с ЭТ устойчивые комплексы независимо от вида бактерий – продуцентов ЭТ. Комплекс ЛПВП-ЭТ ингибирует цитокин-индуцированную экспрессию Е-селектина в эндотелиальных клетках на уровне транскрипции с помощью содержащихся в нем фосфолипидов, скорость формирования таких комплексов снижается при повышении концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ , а также после контакта ЭТ с дезоксихолатом. Последнее обстоятельство может в определенной мере объяснить необходимость обязательного восстановления желчсекреторной функции гепатоцитов и разрешения внутрипеченочного холестаза при лечении ЭД и атеросклероза.

Главными акцепторами ЭТ являются полиморфоядерные лейкоциты (ПЯЛ). ЛПВП и ПЯЛ конкурируют между собой в способности связаться с ЭТ, при этом у ЛПВП установлена большая конкурентоспособность. Это послужило основанием считать ЛПВП не детоксицирующим, а эндотоксинсвязывающим элементом крови, предотвращающим его взаимодействие с ПЯЛ. Эти два эндотоксинсвязывающих элемента крови различает еще одно важное обстоятельство: комплекс ЭТ-ПЯЛ, поступая в печень с портальным кровотоком, участвует во всех специфических реакции в ее РЭС, инициирует цитокинокинез, не захватывается рецепторами синусоидальных клеток печени, а направляется в системный кровоток и с помощью особых рецепторов захватывается надпочечниками, фиксируется в их синусоидальных макрофагах. Надпочечники, не участвуя прямо в детоксикации ЭТ, играют существенную роль в его элиминации из системного кровотока. Эндотоксинсвязывающая способность  $\beta_2$ -макроглобулинов прямо коррелирует с фагоцитарной активностью купферовских клеток РЭС печени, а значит, зависит от количества ЭТ, поступающего в печень. Иными словами, при дисбиозе депрессия РЭС пе-

чени увеличивается, одновременно нарушаются основные метаболические функции гепатоцитов и снижается эндотоксинсвязывающая способность организма в целом. Таким образом, не антителенные эндотоксинсвязывающие системы крови, с одной стороны, способствуют ускорению выведения ЭТ из крови, а с другой – затрудняют его взаимодействие с рецепторами различных клеток мишеней, в первую очередь эндотелия.

Рассматривая проблему ЭД, нельзя забывать еще об одном важном факторе – нарушении проницаемости эндотелия. Нативный эндотелиальный барьер осуществляет свободный транспорт воды и ограниченный белков, повышение проницаемости возникает при дефектах эндотелия, цитотоксическом действии различных веществ, а также стимулированном апоптозе. Изменение конфигурации эндотелиоцитов, гемодинамических факторов (турбулентность потока, низкий сдвиг и высокий градиент стресса), а также повышенные концентрации ФНО и, главным образом, окисленные ЛПНП (в т. ч. и при нормолипидемии) уменьшают синтез гепрана – ключевого компонента субэндотелиального матрикса и увеличивающих размер межэндотелиальных щелей. Даже кратковременное увеличение проницаемости эндотелия для ЛПНП значительно усиливает ЭД. Положительная роль в этом аспекте отводится ЛПВП, защищающим эндотелиоциты от апоптоза путем блокирования митохондриального апоптического каскада посредством ингибирования активных радикалов  $\text{O}_2$ .

Фундаментальные знания об ЭД сделали многие процессы более понятными, но не менее сложными, что во многом объясняет отсутствие базового лечения ЭД и появление нового стратегического понятия – васкулярной медицины и ее главных канонов: структура – вещество – процессы – их нарушение – терапевтическое воздействие. Согласно этим канонам повторяющиеся повреждения эндотелия и увеличенное фокальное поступление ЭТ плазмы крови являются главными пусковыми и поддерживающими механизмами ЭД и атеросклероза. Иными словами, преимущественная негативная роль в этом принадлежит эндотоксической агрессии.

Лечение эндотоксической агрессии включает нормализацию микробиоценоза, восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишечника, восстановление метаболических и желчевыделительной функций печени, предупреждение шунтирования портального кровотока (антистресс-методы), интенсификацию эндотоксинвыделяющих органов (печени, почек, легких, кишечника), нормализацию иммунной системы, восстановление проницаемости эндотелия.

Отдельно рассмотрим постагрессивный эндотоксиновый синдром, развивающийся после перенесенной абдоминальной катастрофы (перитонит, синдром кишечной недостаточности). Этиопатогенетическая терапия и профилактика ЭД при острых заболеваниях органов брюшной полости должна учитывать все особенности эндотоксической агрессии и последствия постагрессивного эндотоксинового синдрома. Выделяют два периода: первый – эндотоксиновая агрессия, характеризуется выраженной эндогенной интоксикацией и полиорганными нарушениями, требует хирургического лечения и интенсивного удаления ЭТ (энтеросорбция высокоэффективным энтеросорбентом ФИ-Шант-С® и реанимация микробиоценоза кишечника метаболическим пробиотиком Хилак форте начинаются во время операции через назоинтестинальный зонд и проводятся в течение нескольких суток до восстановления перистальтики).

Второй – постагрессивный эндотоксиновый период, формируется на фоне восстановленной моторно-эвакуаторной функции кишечника, субъективного и объективного улучшения состояния пациента после выписки из стационара. Проявляется повышенными концентрациями ЭТ в крови и содержанием толстой кишки на фоне ее тяжелого дисбиоза, выраженными нарушениями метаболических функций печени, депрессией её РЭС, эндотелиальной дисфункцией. Для лечения второго периода после удаления зонда из кишечника продолжается энтеросорбция (ФИШант-С®), применяются препараты растительного происхождения для восстановления нарушенных метаболических функций печени (гепабене), иммунокоррекции (иммунорм), эндотелиопротекции (антистакс). Для лечения дисбиоза кишечника используются метаболические пробиотики (Хилак форте) и пребиотики, входящие в состав энтеросорбента ФИШант-С® (пектин и агар-агар). Лечение проводится и после выписки из стационара до нормализации уровня ЭТ и величины высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови.

Разработанные в клинике факультетской хирургии РГМУ принципы лечения эндотоксиновой агрессии и эндотелиальной дисфункции позволяют после операции уменьшить эндотоксемию, в большинстве случаев предотвратить развитие полиорганной недостаточности и прогрессирование абдоминального сепсиса. Длительное целенаправленное лечение постагрессивного эндотоксинового синдрома (удаление и нейтрализация микробных токсинов и медиаторов воспаления, восстановление нарушенных функций печени, эндотелиальной проницаемости и т. д.) является эффективным методом профилактики эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и его осложнений. В заключение приводим конкретную схему профилактики и лечения дисбиоза, нарушений функций печени и эндотелиальной функции в хирургии.

Для профилактики последствий хирургического стресса необходимо за одну-две недели до плановой хирургической операции в виде предоперационной подготовки и в течение 1–6 месяцев после любых хирургических вмешательств (в т. ч. на органах брюшной полости) проводить энтеросорбцию, восстанавливать микробиocenоз толстой кишки, нормализовывать нарушенные метаболические функции печени и осуществлять эндотелиопротекцию растительными препаратами:

• ФИШант-С® – по 100 г 1 раз в сутки;  
 • Хилак форте® – по 20–40 капель в 100 мл воды 3 раза в сутки;  
 • гепабене® – по 1–2 капсулы 3 раза в сутки;  
 • антистакс® – по 2 капсулы 1 раз в сутки;  
 • иммунорм® – по 1 таблетке 2 раза в день.

## Инфузионная терапия коллоидными плазмозамещающими растворами реаниматологических больных

В.Б. Зингеренко<sup>1</sup>, А.Е. Шестопалов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра хирургии Государственного  
института усовершенствования врачей МО РФ

<sup>2</sup>Главный военный клинический госпиталь  
им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

### Место и значение инфузионной терапии

Кровопотеря – скорее, правило, нежели исключение при тяжелых травмах, любых оперативных вмешательствах, в травматологии и ортопедии, при остром или хроническом заболевании. В патогенезе развития синдрома острой кровопотери принято выделять три основных фактора:

1) уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК – это критический фактор для поддержания стабильной гемодинамики и системы транспорта кислорода в организме);

2) изменение сосудистого тонуса;

3) снижение работоспособности сердца.

В ответ на острую кровопотерю в организме больного развивается комплекс ответных компенсаторно-защитных реакций универсального характера. Патогенетическая роль гиповолемии в развитии тяжелых нарушений гомеостаза предопределяет значение своевременной и адекватной коррекции волевических нарушений и ее влияние на исходы лечения больных отделений реанимации. Невозможно представить высокий уровень медицинской помощи тяжело больному пациенту без проведения инфузионной терапии.

Различные растворы для инфузий используются на всех этапах оказания медицинской помощи: от догоспитального до отделения интенсивной терапии и реанимации. Вместе с тем эффективность инфузионной терапии во многом зависит от фармакологических свойств препарата и патогенетически обоснованной программы.

Острая кровопотеря приводит к выбросу надпочечниками катехоламинов, вызывающих спазм периферических сосудов и уменьшение объема сосудистого русла, что частично компенсирует возникший дефицит ОЦК. Централизация кровообращения позволяет временно сохранить кровоток в жизненно важных органах и обеспечить поддержание жизни при критических состояниях. Однако впоследствии этот компенсаторный механизм может стать причиной развития тяжелых осложнений острой кровопотери. Спазм периферических сосудов вызывает серьезные расстройства кровообращения в микроциркуляторном русле; это в свою очередь приводит к возникновению гипоксемии и гипоксии, накоплению недоокисленных продуктов метаболизма и развитию ацидоза, что и обуславливает наиболее тяжелые проявления геморрагического шока.

Острая кровопотеря остается главным показанием к проведению интенсивной терапии, направленной прежде всего на восстановление системной гемодинамики. Патогенетическая роль снижения ОЦК в развитии тяжелых нарушений гомеостаза предопределяет значение своевременной