

УДК 616.127-005.8:616.9

ЭНДОТОКСИНЕМИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОТЕКА ЛЕГКИХ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

В.М. Белопухов, И.Ф. Якупов, К.В. Корчагина, Р.Г. Тураев, Р.Д. Фазлиев,

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»,
ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

Якупов Искандер Файрузович – e-mail: isyakup2000@mail.ru

В настоящее время в терапии острой сердечной недостаточности (ОСН) достигнуты значительные клинические результаты. Однако, в лечении кардиогенного отека легких (КОЛ), как наиболее тяжелого осложнения ОСН, остаются нерешенными проблемы, осложняющие течение и увеличивающие летальность среди больных инфарктом миокарда. Так, в практике встречаются случаи, когда тяжелый КОЛ, сопровождающийся инвазивной ИВЛ либо после сердечно-легочной реанимации, приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности, значительно утяжеляющей прогноз больных с инфарктом миокарда. В статье рассмотрены основные патогенетические механизмы, запускающие развитие синдрома полиорганной недостаточности. Одними из основных факторов, запускающих каскад реакций, приводящих к полиорганной недостаточности, являются эндотоксины грамотрицательных бактерий, резидентов микрофлоры кишечника. Открытие клеточного рецептора эндотоксина TLR4 (Toll-like receptor 4) значительно продвинуло исследователей в понимании взаимодействия эндотоксина с клетками и проведения его токсического сигнала. Совокупность воздействий эндотоксина на факторы гемостаза способствует, по мнению большинства авторов, активации свертывающей системы крови и разворачиванию тяжелой генерализованной реакции ДВС и, соответственно, прогрессированию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Пока еще нет данных, что борьба с эндотоксемией важна при кардиогенном отеке легких. На данный момент необходимо прогнозирование и раннее выявление пациентов с затянувшейся левожелудочковой недостаточностью и повышенным риском полиорганной недостаточности. Перспективным может быть поиск доступных для любого врача палаты интенсивной терапии ранних маркеров СПОН, что позволило бы проводить коррекцию терапии до развития терминальной стадии полиорганной недостаточности. Возможно, обнаружение эндотоксинов в крови поможет распознать ранние стадии СПОН у больных с КОЛ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиогенный отек легких, синдром полиорганной недостаточности, эндотоксины; энтероциты.

Nowadays the therapy of acute heart failure (AHF) has achieved considerable clinical results. However, the treatment of cardiogenic pulmonary edema (CPE), as the most severe complication of AHF, still has some unsolved problems, which worsen the course of the disease and increase the lethality rate among the patients with myocardial infarction. There are the cases in practice when severe CPE, followed by invasive APV or after cardiopulmonary reanimation, leads to the development of multiple-organ-failure syndrome, which makes worse the prognosis for patients with myocardial infarction.

The article gives the basic pathogenic mechanisms which lead to the development of multiple-organ-failure syndrome. One of the main factors, triggering the cascade of the reactions which lead to multiple-organ-failure syndrome, are endotoxins of gram-negative bacteria, residents of intestinal microflora.

The discovery of cell receptor of endotoxin TLR4 (Toll-like receptor 4) helped the scientists in the understanding of the correlation of endotoxin with cells and carrying of its toxic signal.

As many scientists consider, the complex of the effects of endotoxin on the factors of clotting lead to the activation of blood coagulation system and the development of severe generalized reaction of DIC and to the advance of multiple-organ-failure syndrome (MOFS).

There is still no information that it is important to fight with endotoxemia in case of cardiogenic pulmonary edema. At a present moment the prediction and diagnosing of the patients with prolonged left ventricular failure and high risk of multiple-organ-failure syndrome is necessary. The retrieval for early markers of MOFS can be productive for every doctor of intensive care unit, because it can help to correct the therapy before the development of the terminal stage of multiple-organ-failure. It is possible that the revealing of endotoxins in blood can help to diagnose the early stages of MOFS of patients with CPE.

Key words: myocardial infarction, cardiogenic pulmonary edema, multiple-organ-failure syndrome, endotoxins, enterocytes.

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением симптомов, характерных для нарушенной функции сердца (сниженный сердечный выброс, недостаточная перфузия тканей, повышенное давление в капиллярах легких, застой в тканях). Одним из частых и наиболее тяжелых клинических вариантов ОСН является кардиогенный отек легких (КОЛ), ведущим симптомом которого является выраженная нарастающая одышка в покое [1, 2].

В руководстве ВНОК (2006 г.) по ведению больных с ОСН КОЛ, подтвержденный при рентгенографии грудной клетки, определяется как тяжелый респираторный дистресс с влажными хрипами в легких, ортопноэ и, как правило, насыщением артериальной крови кислородом менее 90% при дыхании комнатным воздухом до начала лечения [1, 3].

К причинам кардиогенного отека легких относятся инфаркт миокарда (ИМ), миокардиты, кардиомиопатии, токсические поражения миокарда, тяжелые пороки сердца, тяжелые нарушения сердечного ритма [2, 3]. В 60–70% случаев причиной развития отека легких является ишемическая болезнь сердца, особенно у пожилых пациентов [4], у 26% пациентов причиной развития отека легких является хроническая сердечная недостаточность, у 9% – острые нарушения ритма, у 3% – патология клапанов [2, 3].

Наиболее часто практическому врачу приходится сталкиваться с КОЛ у больных крупноочаговым инфарктом миокарда.

КОЛ – одна из ведущих причин смерти больных ИМ. Летальность в этой группе колеблется от 20 до 40% [2, 3].

По некоторым данным, отек легких имеет 12%-ю госпитальную и 40%-ю годовую летальность [5].

Риск развития острой левожелудочковой недостаточности во многом определяют обширность ИМ – размерами пострадавшего от ишемии и некроза миокарда. Поэтому чаще всего КОЛ развивается при ИМ передней стенки левого желудочка, верхушки сердца и передней части межжелудочковой перегородки, то есть при окклюзии передней межжелудочковой артерии, которая обеспечивает кровью большую часть массы миокарда. В патогенезе КОЛ ведущее значение имеет критическое нарушение сократимости миокарда, которое приводит к падению сердечного выброса, необходимого для поддержания адекватной периферической циркуляции. Как следствие, повышается системное сосудистое сопротивление и, в последующем, увеличивается конечно-диастолическое давление левого желудочка. Это, в свою очередь, повышает легочное венозное давление (переход жидкости в легочное интерстициальное пространство и альвеолы). Последующая активация нейрогормональных механизмов (ренин ангиотензиновой и симпатoadрeналовой систем) приводит к дальнейшему повышению системного сосудистого сопротивления и ухудшению сократимости миокарда [2, 3, 6, 7].

В настоящее время в терапии ОСН достигнуты значительные клинические результаты. Тем не менее, в лечении кардиогенного отека легких остаются нерешенными проблемы, которые осложняют течение и увеличивают летальность среди больных ИМ.

В практике кардиореаниматолога имеются случаи, когда тяжелый КОЛ, требующий проведения искусственной вен-

тиляции легких или после успешной сердечно-легочной реанимации, приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), который значительно утяжеляет прогноз больных инфарктом миокарда. Так, при недостаточности по одной системе летальность составляет 25–40%, по двум – 55–60%, по трем – 75–98%, а при развитии дисфункции четырех и более систем летальность приближается к 100%.

В большинстве случаев последовательность вовлечения систем при СПОН выглядит следующим образом: синдром дыхательных расстройств -> энцефалопатия -> синдром почечной дисфункции -> синдром печеночной дисфункции -> стресс-язвы желудочно-кишечного тракта [8].

Работы последних лет доказали, что кишечник также играет центральную роль в патогенезе развития СПОН при критических состояниях. Кишечник выполняет барьерную, эндокринную, иммунную, метаболическую функции.

Энтероциты кишечника служат барьером между стерильной интерстициальной, внутриклеточной средой и бактериальной внешней средой. Этот барьер состоит из одного слоя непрерывно изменяющихся клеток. Процесс дифференцировки, созревания и конечной десквамации энтероцитов занимает всего несколько дней. По причине столь быстрого оборота клеток необходим постоянный приток большого количества энергии. Для утилизации этой энергии требуются кислород и основные питательные вещества клетки [9]. Если приток энергии прерывается вследствие периферической вазоконстрикции при централизации кровообращения во время критических состояний, и если эта вазоконстрикция длительная или выраженная, то это приводит к гипоксии слизистой кишечника [10]. Наличие отека слизистой оболочки, наряду с процессами отложения коллагена в стенки кишки, приводящими к нарушению структуры слоев кишечной стенки, ведет к повышению проницаемости кишечной стенки для бактериального эндотоксина [9, 11, 12]. Развивается так называемый синдром кишечной недостаточности (СКН), который представляет собой сложный симптомокомплекс, сопровождающийся нарушением всех функций кишечника, в результате чего кишечник становится основным источником интоксикации и полиорганной недостаточности [12].

Одним из главных факторов, запускающих каскад реакций, приводящих к полиорганной недостаточности, являются, собственно, эндотоксины грамотрицательных бактерий, резидентов микрофлоры кишечника. Эндотоксины являются частью наружной стенки грамотрицательных бактерий и оказываются во внешней среде после ее разрушения, впрочем, и живые бактерии постоянно выделяют эндотоксины. Эндотоксин состоит из липидной, полисахаридной и белковой частей. Молекула липополисахарида является основной реактогенной частью и состоит из трех частей, это липид А, O-специфическая цепь и полисахаридное ядро – кор. Проникая через нарушенный барьер кишечной стенки в системный кровоток, эндотоксины активируют клетки врожденного иммунитета (фагоциты), что сопровождается усилением образования токсичных радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов.

Открытие в конце 90-х годов клеточного рецептора эндотоксина TLR4 (Toll-like receptor 4) значительно продвинуло исследователей в понимании взаимодействия

эндотоксина с клетками и проведения его токсического сигнала. До этого было известно, что эндотоксин в крови взаимодействует с белком, связывающим ЛПС, LBP, и этот комплекс переносится на белок CD14, заякоренный на поверхности клеток-мишеней ЛПС [29]. Было установлено участие CD 14 в сигнализации эндотоксина, но отсутствие у этого белка трансмембранного домена не позволяло назвать его рецептором эндотоксина. Позднее было доказано, что TLR4 является обязательным условием сигнализации эндотоксина, его активация запускает сложную систему взаимодействия сигнальных молекул, что приводит к проявлению токсических эффектов эндотоксина [13].

Под влиянием возросшей действующей концентрации цитокинов происходит повреждение эндотелия микрососудов и модуляция секреции эндотелиальными клетками биоактивных веществ: эндотелина-1 [14, 15], С-пептида (CNP) [16], тканевого фактора [17], аденозина [18], адреномедулина [19]. Дальнейшее повреждение бактериальными эндотоксинами эндотелия [20, 21] приводит к активности фактора Хагемана, высвобождению тканевых тромбопластинов клеточными элементами микрососудов и агрегации тромбоцитов. Одновременно активированный фактор Хагемана вызывает в плазме циркулирующей крови активацию калликреиновой системы. Калликреин воздействует на свой главный субстрат, брадикининоген, который превращается в брадикинин – мощный естественный вазодилататор. Расширение сосудов при росте в плазме крови содержания брадикинина приводит к трудно купируемой артериальной гипотензии. Падение артериального давления ведет к циркуляторной гипоксии, повреждающей эндотелий на периферии.

Совокупность вышеперечисленных воздействий эндотоксина на тканевые и плазменные факторы гемостаза способствует, по мнению большинства авторов, активации свертывающей системы крови и разворачиванию тяжелой генерализованной реакции ДВС [22, 23].

С другой стороны, мощный выброс активированными полиморфноядерными лейкоцитами продуктов перекисного окисления липидов, свободных кислородных радикалов [24], внутриклеточных ферментов, прокоагулянтов [25] приводит к развитию эндотоксин-индуцированного повреждения легких с формированием воспалительной реакции [26, 27], резко повышенной проницаемости сосудистой стенки [28], легочной вазоконстрикции и гипертензии [29]. Таким образом, при системной эндотоксемии реализуются все перечисленные механизмы, в результате чего могут возникать множественные повреждения эндотелиальных клеток центральных и периферических сосудов. Эти изменения в дальнейшем могут приводить к нарушениям как центральной, так и периферической гемодинамики, к развитию патологических процессов в органах и прогрессированию полиорганной недостаточности.

В литературе указывается, что в случае реализации осложнений граммотрицательной инфекции (септический шок, респираторный дистресс-синдром взрослых, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность) терапия, кроме специальной для этих состояний, должна включать мероприятия, направленные на элиминацию эндотоксина из крови [30]. Однако, нет данных, что борьба с эндотоксеми-

ей важна при кардиогенном отеке легких. Почему у одних пациентов с КОЛ запускается каскад полиорганной недостаточности, где, возможно, важную роль играет эндотоксемия, а у других нет – на этот вопрос, по-видимому, еще предстоит ответить современной науке. Еще одна задача – прогнозирование и раннее выявление пациентов с затянувшейся левожелудочковой недостаточностью и повышенным риском полиорганной недостаточности.

Перспективным может быть поиск доступных для любого врача палаты интенсивной терапии ранних маркеров СПОН, что позволило бы проводить коррекцию терапии до развития терминальной стадии полиорганной недостаточности. Возможно, обнаружение эндотоксинов в крови поможет распознать ранние стадии СПОН у больных с КОЛ.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Ратманова А.К. Ведение больных с острой и хронической сердечной недостаточностью. Руководство ESC (2008). *Medicine Review*. 2009. Т. 2. № 7. С. 8-20.
2. Терещенко С.Н. Российские рекомендации по лечению ОЧН. Сердечная недостаточность. 2008. № 5.
3. Терещенко С.Н., Косицына И.В., Гнидкина Н.А. Диагностика и лечение отека легких. *Consilium Medicum*. 2008. Т. 10. № 5.
4. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003. V. 24. P. 442-463.
5. Roguin A., Behar D., Ben Ami H. et al. Long-term prognosis of acute pulmonary oedema – an ominous outcome. *Eur J Heart Fail*. 2000. V. 2. P. 137-144.
6. Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких. *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 21. С. 5-10.
7. Чучалин А.Г. Отек легких: клинические формы. Отек легких: лечебные программы. *РМЖ*. 2006. Т. 15. № 7. С. 3-9.
8. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (Лекция. Часть 1). *Вестник интенсивной терапии*. 1999. № 2. С. 8-13.
9. Купцова М.Ф., Чернова Т.В., Аракчеев А.В., Щеглов С.Е. Интенсивная терапия синдрома кишечной недостаточности при критических состояниях. Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи: диагностика, интенсивная терапия и реабилитация // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» /Сб. статей. 2011. С. 73-76.
10. Salzman A., Wollert P.S., Wang H. et al. Intraluminal oxygenation ameliorates ischemia/reperfusion induced gut mucosal hyperpermeability in pigs. *Circ Shock*. 1993. V. 40. P. 37-46.
11. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 5. С. 224-229.
12. Купцова М.Ф., Чернова Т.В., Аракчеев А.В. и др. Интенсивная терапия синдрома кишечной недостаточности у больных разлитым перитонитом. Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи: диагностика, интенсивная терапия и реабилитация. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» /Сб. статей. 2011. С. 76-81.
13. Du X., Poltorak A., Wei Y. et al. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression and evolution. *Eur Cytokine Netw*. 2000. V. 11. P. 362-371.
14. Amberger A., Maczek C., Jurgens G., Michaelis D. et al. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins. *Cell. Stress. Chaperones*. 1997. V. 2 (2). P. 94.

15. Arditi M., Zhou J., Dorio R., Rong G.W. et al. Endotoxin-mediated endothelial cell injury and activation: role of soluble CD14. *Infect-Immun.* 1993. V. 61 (8). P. 3149.
16. Singer P., Berger J., Luck K. Long-term effect of mackerel diet. Blood pressure, serum lipids and thromboxane formation in patient with mild essential hypertension. *Atherosclerosis.* 1986. V. 62. P. 259.
17. Fagrell B. Critical limb ischaemia: comments on consensus document. *J. Intern. Med.* 1992. V. 231 (3). P. 195-198.
18. Pugin J., Ulevitch R.J., Tobias P.S. A critical role for monocytes and CD14 in endotoxin-induced endothelial cell activation. *J. Exp. Med.* 1998. V. 178. P. 2193.
19. Sligh J.E. Jr., Ballantyne C.M., Rich S.S. et al. Inflammatory and immune responses are impaired in mice deficient in intercellular adhesion molecule 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90 (18). P. 8529.
20. Баранов А.П., Кириченко А.А., Бузин А.Г. и др. Эффективность высоких доз курантила при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 1999. Т. 5. № 3. С. 93-98.
21. Fong I.W., Chin B., Viira T. et al. Rabbit model for Chlamydia pneumoniae infection. *J. Clin. Microbiol.* 1997. V. 35. P. 48-52.
22. Затевахин И.И., Цициашвили М.М., Юдин Р.Ю. и др. К вопросу о классификации хронической артериальной недостаточности. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 1999. Т. 5. № 1. С. 5-12.
23. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. М.: Медицина, 1989. 256 с.
24. Fabian T.C., Croce M.A., Stewart R.M. et al. Neutrophil CD18 expression and blockade after traumatic shock and endotoxin challenge. *Ann. Surg.* 1994. V. 220 (4). P. 552.
25. Sobey C.G., Brooks R.M. 2nd, Heistad D.D. Evidence that expression of inducible nitric oxide synthase in response to endotoxin is augmented in atherosclerotic rabbits. *Circ. Res.* 1995. V. 77 (3). P. 536.
26. Seitz C.S., Kleindienst R., Xu Q., Wick G. Coexpression of heat-shock protein 60 and intercellular-adhesion molecule-1 is related to increased adhesion of monocytes and T cells to aortic endothelium of rats in response to endotoxin. *Lab. Invest.* 1996. V. 74 (1). P. 241.
27. Shankar R., de la Motte C.A., DiCorleto P.E. 3-Deazaadenosine inhibits thrombin-stimulated platelet-derived growth factor production and endothelial-leukocyte adhesion molecule-1-mediated monocytic cell adhesion in human aortic endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267 (13). P. 9376.
28. Vincent P.A., Cho E., Saba T.M. Effects of repetitive low dose endotoxin on liver parenchymal and kupffer cell fibronectin release. *Hepatology.* 1989. V. 9. № 4. P. 562-569.
29. Sugo S., Minamino N., Shoji H., Kangawa K. et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995. V. 207 (1). P. 25.
30. Taniguchi T., Takata M., Ikeda A. et al. Failure of germinal center formation and impairment of response to endotoxin in tumor necrosis factor alpha-deficient mice. *Lab Invest.* 1997. V. 77 (6). P. 647-658.