

10. Brandi L.S., Santini L., Bertolini R., et al. Energy expenditure and severity of injury and illness indices in multiple trauma patients // *Crit. Care Med.* — 1999. — N 27(12). — P. 2684-2689.
11. Buggy D.J., Doherty W.L., Hart E.M., Pallett E.J. Postoperative wound oxygen tension with epidural or intravenous analgesia: a prospective, randomized, single-blind clinical trial // *Anesthesiology*. — 2002. — N 97(4). — P. 952-958.
12. Epstein C.D., Peerless J., Martin J., Malangoni M. Oxygen transport and organ dysfunction in the older trauma patient // *Heart Lung*. — 2002. — N 31(5). — P. 315-326.
13. Foldes-Papp Z., Domej W., Demel U., Tilz G.P. Oxidative stress caused by acute and chronic exposition to altitude // *Wien Med. Wochenschr.* — 2005. — Vol. 155 (7-8). — P. 136-142.
14. Frankenfield D.C., Smith J.S. Jr., Cooney R.N., et al. Relative association of fever and injury with hypermetabolism in critically ill patients // *Injury*. — 1997. — Nov-Dec., N 28 (9-10). — P. 617-621.
15. Gueugniaud P.Y., Bertin-Maghit M., Hirschauer C., et al. In the early stage of major burns, is there a correlation between survival, interleukin-6 levels and oxygen delivery and consumption? // *Burns*. — 1997. — Aug., N 23(5). — P. 426-431.
16. Hopf H.W., Hunt T.K., West J.M., et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients // *Arch. Surg.* — 1997. — Sep., N 132 (9). — P. 997-1004.
17. Ingelmo P., Barone M., Fumagalli R. Importance of monitoring in high risk surgical patients // *Minerva Anestesiol.* — 2002. — Apr., N 68(4). — P. 226-230.
18. Kincaid E.H., Miller P.R., Meredith J.W., et al. Elevated arterial base deficit in trauma patients: a marker of impaired oxygen

- utilization // *J. Am. Coll. Surg.* — 1998. — Oct., N 187(4). — P. 384-392.
19. Kirton O.C., Windsor J., Wedderburn R., et al. Failure of splanchnic resuscitation in the acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and length of stay in the ICU // *Chest*. — 1998. — Apr., N 113(4). — P. 1064-1069.
20. LaLonde C., Hennigan J., Nayak U., Demling R. Energy charge potential and glutathione levels as predictors of outcome following burn injury complicated by endotoxemia // *Shock*. — 1998. — Jan., N 9 (1). — P. 27-32.
21. Peerless J.R., Epstein C.D., Martin J.E., et al. Oxygen consumption in the early postinjury period: use of continuous, on-line indirect calorimetry // *Crit. Care Med.* — 2000. — Feb., N 28 (2). — P. 395-401.
22. Rixen D., Siegel J.H. Metabolic correlates of oxygen debt predict posttrauma early acute respiratory distress syndrome and the related cytokine response // *J. Trauma*. — 2000. — Sep., N 49 (3). — P. 392-403.
23. Venkatesh B., Meacher R., Muller M.J., et al. Monitoring tissue oxygenation during resuscitation of major burns // *J. Trauma*. — 2001. — Mar., N 50 (3). — P. 485-494.
24. Wladis A., Hahn R.G., Brismar B., Kjellstrom B.T. Induced hypothermia after high-energy soft-tissue injury and subsequent hemorrhagic shock // *Shock*. — 2002. — Feb., N 17 (2). — P. 120-126.
25. Yokoyama Y., Schwacha M.G., Bland K.I., Chaudry I.H. Effect of estradiol administration on splanchnic perfusion after trauma-hemorrhage and sepsis // *Curr Opin Crit Care*. — 2003. — Apr., N 9 (2). — P. 137-142.

Адрес для переписки: 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,

Лебедь Максим Леонидович — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог НЦРВХ СО РАМН

Бочаров Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НЦРВХ СО РАМН; тел. (3952) 29-03-36

© МИРОНОВ В.И., ГИЛЕВА И.И. — 2009

## РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА

В.И. Миронов, И.И. Гилёва

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. — д.м.н., проф. С.Б. Пинский)

**Резюме.** Раны являются одним из самых распространенных видов повреждения, как в мирное, так и военное время. Независимо от причин и механизмов возникновения, раневой процесс подчиняется единому патогенезу. В данной статье представлены современные взгляды на патогенез раневого процесса.

**Ключевые слова:** рана, раневой процесс, патогенез.

## WOUND PROCESS: MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS

V.I. Mironov I.I. Giljova

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk)

**Summary.** Wounds are the most common damages in the world in peaceful time and in wartime. Pathogenesis of wound process is the same independently causes and mechanisms. This article is devoted to up-to-day views at pathogenesis of wound process.

**Key words:** wound, wound process, pathogenesis.

Раны занимают одно из основных мест среди хирургических болезней, а по встречаемости, количеству потерянного рабочего времени, материальным затратам на лечение и числу неблагоприятных исходов остаются значимой социальной медицинской проблемой несмотря на все достижения современной науки [5, 9, 13]. В мирное время рана остается распространенным видом повреждения, встречающимся в быту и на производстве, а пациенты с раневой патологией составляют 35—45% в общей структуре хирургических больных. Особую актуальность проблема лечения ран приобрела в связи с ростом техногенных и природных катастроф, военных конфликтов и террористических актов [9].

Несмотря на разнообразие, и нередко противоречивые определения, встречающиеся в литературе, в широком смысле раной принято считать всякое повреждение мягких тканей, сопровождающееся нарушением целостности покровов (кожи, слизистых оболочек) [5, 13].

Причины возникновения ран многообразны, но независимо от механизмов возникновения, раневой процесс подчиняется единому закону патогенеза, знание которых, безусловно, необходимо для успешного лечения данной группы пациентов [13].

Изначально рана представляет собой очаг повреждения, уже содержащий патологические ингредиенты, образовавшиеся непосредственно в результате травмы. К такому относятся первично некротизированные и частично утратившие жизнеспособность ткани, экстрацеллюлярные структуры с разрушенными капиллярами и продолжающимся кровотечением, гематомы, элементы первичного загрязнения и т.п. Именно эти субстраты инициируют раневой процесс, биологический смысл которого состоит в отграничении очага травматической деструкции, удалении патологических продуктов, и, в конечном итоге, — в ликвидации последствий повреждения [2, 3, 6, 11, 14, 16, 18].

Раневой процесс сложен, поликомпонентен и носит фазовый характер, так как детерминирован целым комплексом нелинейных обратных связей. Рассмотрение его требует учета многих тенденций, нередко разнонаправленных [3, 6, 11, 14, 19, 20].

Первый этап начинается с остановки паренхиматозного кровотечения из поврежденных тканей на границе первичного некроза и жизнеспособных образований. Вследствие наличия тканевого тромбопластина и фактора Хагемана, кровь свертывается с формированием «сетки» из нитей фибрина, в ней «застревают» активированные тромбоциты, эритроциты, отдельные девитализированные клетки, элементы первичного загрязнения, в том числе и микроорганизмы. Образовавшийся конгломерат фибриновых нитей, содержащий элементарные структуры, обтурирует массивы капилляров, чем способствует остановке капиллярного кровотечения [3, 4, 6, 7, 11, 14, 15, 20].

Вышеописанный механизм индуцирует появление продуктов деградации фибрина и большого количества факторов, происходящих из активированных тромбоцитов. Один из них — тромбоксан А2 — вызывает вазоконстрикцию и стимулирует свертывание крови, что благоприятствует остановке кровотечения. Другие (факторы активации тромбоцитов — *PAF plates activation factors*) вызывают высвобождение гистамина, серотонина, активируют калликреин-кининовую систему. В результате увеличивается капиллярный кровоток, раскрываются артериоло-венулярные соустья [14, 15]. Однако те же факторы могут вызвать и прямо противоположный эффект, а именно инициировать тромбозы капилляров, что способствует увеличению массива некротизированных тканей [4, 7, 8, 10, 19].

В рамках рассмотренного спектра раневых изменений реализуются и другие разнонаправленные тенденции. С одной стороны, плазма начинает поступать в рану и ее окружение, и это вызывает гидратацию. Плазма доставляет в ткани, граничащие с очагом повреждения, соответствующие биологически активные компоненты, в том числе и факторы естественной противомикробной защиты. С другой стороны, формирующийся отек вызывает повышение лимфатического оттока из раны, обеспечивая доставку к регионарным лимфоузлам вместе с раневой жидкостью тех компонентов раневого содержимого, которые, фиксируясь макрофагами и лимфоцитами, индуцируют каскад межклеточного взаимодействия и иммуноцитогенеза [4, 7, 8, 10, 14, 19].

Постепенно тот же лимфатический ток транспортирует в регионарные коллекторы элементы свертывающего каскада, вследствие чего развивается блокада лимфодренажа, а отек усиливается и распространяется на весь регион очага повреждения. Наряду с гемостакисом фагоцитов, это один из важных механизмов изоляции раны от целостного организма. Он необходим для подавления и последующего удаления из раны микроорганизмов и других содержащихся в ней агрессивных элементов [4, 8, 10, 18, 19].

Вместе с тем, как уже упоминалось, отечная жидкость, образующаяся из плазмы, не только снижает концентрацию агрессивных субстратов, но и доставляет в рану и окружающие ткани защитные компоненты, прежде всего компоненты комплемента. В плазме, как известно, содержится С3-конвертаза, которая образует относительно небольшие количества С3в-фракции комплемента [8, 10].

Для живых клеток эти количества не представляют опасности, но в присутствии раневых масс, инфицированных скоплений крови и девитализированной мышечной ткани, С3в принимает активное участие в обратном процессе [8, 10, 14, 19]. По принципу обратной связи эта фракция стимулирует образование в плазме С3-конвертазы, а та вновь способствует наработке в плазме и доставке в отечную жидкость С3в фракции и, кроме того, стимулирует альтернативный путь комплемента с высвобождением С3а- и С5а фракций [1, 2, 8, 10, 14, 15].

С3а- и С5а фракции привносят в раневой процесс еще две важные тенденции. Они стимулируют хемотаксис лейкоцитов и, являясь анафилотоксинами, вызывают высвобождение секреторными клетками гистамина, способствующего нарастающей локальной вазодилатации и как следствие — к увеличению отека. Активация комплемента вне сосудистого русла приводит к массивному клеточному лизису и освобождению клеточного содержимого с большой общей поверхностью, способной контактировать с С3в с подключением активных фракций С3а и С5а [1, 2, 8, 10].

Первичная фагоцитарная активность в ране осуществляется короткоживущими полиморфноядерными клетками. Свойственная им фагоцитарная функция реализуется в состоянии активации, сопровождающемся лабильзацией клеточных мембран, экстрацеллюлярным высвобождением лизосомальных ферментов и свободных радикалов. В результате полиморфноядерные клетки относительно быстро разрушаются. Не исключено, что их возбуждение и гибель сопровождаются выделением факторов миграции моноцитов и лимфоцитов в рану [4, 6, 11, 16].

Пул клеток формируется не случайно, клетки обладают последовательным взаимно стимулирующим действием. Лимфоциты выделяют факторы, способствующие как задержке моноцитов в ране, так и постепенному созреванию моноцитов в долго живущие тканевые (раневые) макрофаги, что занимает от одного до трех дней [14, 15, 16].

Макрофаги способны фагоцитировать любые чужеродные вещества (антигены), от мертвых тканей до бактерий, составляющих субстрат первичного микробного загрязнения. При этом, как правило, не требуется предварительная обработка упоминавшимися ранее плазменными факторами, не обязательна и опсонизация [2, 7, 8, 16]. Фагоцитоз, отвечающий за переработку поглощенных субстратов, сопровождается выделением макрофагами и другими фагоцитами биологически активных веществ-информаторов, стимулирующих воспалительную реакцию, активирующих лимфоциты и запускающих процесс иммуноцитогенеза [2, 8, 16].

Таким образом, фагоцитоз лежит в основе формирования макрофагально-лимфоцитарного комплекса, способного продуцировать субстанции, оказывающие многоплановое влияние на рану и на организм в целом [14]. Кроме того, продукты фагоцитирующих клеток, наряду с плазменными факторами, участвуют также в медиации процессов, сопровождающих фазу самоочищения раны, а именно, сосудистой воспалительной реакции (отека), формирования воспалительного экссудата, лизиса мертвых и утративших жизнеспособность тканей, запуска и стимуляции иммуноцитогенеза [4, 16].

В результате очаг травматической деструкции (рана) преобразуется в очаг нагноения (гнойную рану), однако, до определенного момента это преобразование еще не соответствует понятию хирургической инфекции. О гнойной ране становится возможным говорить лишь тогда, когда серозный экссудат пополняется клеточными популяциями (за счет мигрирующих фагоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов), фрагментами мертвых тканей и элементами первичного загрязнения [2, 7, 8, 10, 14, 16, 19, 20].

Раневая инфекция актуализируется с того момента, когда, в связи с инвазией патогенных микроорганизмов, в воспалительно-деструктивный процесс вовлекаются живые ткани на границе очага травматической деструкции. До этого «нагноение» представляет собой позитивный процесс, направленный на самоочищение очага повреждения [10, 11].

В данной связи невозможно вновь не выразить восхищения наблюдательности и прозорливости Н.И. Пирогова, который, не имея представления о микроорганизмах, как агентах загрязнения, и связывая последнее с «миазмами», сумел удивительно точно охарактеризо-

вать различие между «полезным» и плохим, «болезненным» гноем [11, 14].

В фазе самоочистки раны, по существу, решается главный вопрос: перейдет ли процесс в последующие фазы, знаменующие собой заживление, или, напротив, трансформируется в хирургическую инфекцию со всеми вытекающими из этого последствиями [2, 4].

Применительно к данному обстоятельству, а также к самому гною, как субстрату самоочистки раны, актуальным представляется отдельное рассмотрение клеточных генераций гнойной раны.

Вопрос о клеточных популяциях гнойной раны получил наиболее обстоятельное отражение в работах сотрудников Института хирургии им. А.В. Вишневского [3].

В зависимости от функционального предназначения и характеристики жизненного цикла среди клеточных популяций, свойственных гнойным ранам, можно указать несколько типов. Прежде всего, выделяют фагоциты, составляющие основную клеточную массу. Сюда же относят и клетки, продуцирующие медиаторы местной и системной воспалительной реакции. Важное место занимают также клетки, участвующие в иммуноцитогенезе. Специального внимания заслуживают клетки, выполняющие отдельные специфические функции. И, наконец, имеются клетки, закладывающие основы последующей пролиферативной фазы, участвующие в формировании грануляционной ткани по мере самоочистки раны [8, 10, 11].

К фагоцитам относятся нейтрофильные полиморфоядерные лейкоциты, макрофаги и, в определенной мере, эозинофилы. Объектом активности последних являются главным образом паразиты, но эозинофилы могут принимать участие также и в противомикробной защите [4, 14]. В определенном смысле к этой же группе можно отнести и моноциты, которые, как упоминалось выше, обладая небольшим размером, имеют свойство мигрировать в очаг повреждения, а, задерживаясь там, укрупняются, созревают и преобразуются в раневые макрофаги [8, 10, 12, 14].

Вторую значимую группу составляют клетки, высвобождающие медиаторы. К ним относят в первую очередь тучные клетки, медиаторы которых, как известно, вызывают увеличение сосудистой проницаемости и отек. Тромбоциты помимо участия в свертывании крови, также могут продуцировать биологически активные факторы, модулирующие как местную, так и системную воспалительные реакции. Лимфоциты обладают медиаторной функцией, регулирующей воспаление и системный ответ на инфекцию. Макрофаги, главная функция которых — фагоцитоз, тоже выделяют биологически активные продукты, индуцирующие воспаление и иммуногенез. Иммуномодулирующими свойствами, помимо своей специфической функции, обладают, как оказалось и эндотелиоциты — клетки сосудистого эндотелия. Медиаторная функция, имеющая отношение к запуску аллергических реакций, свойственна также эозинофилам [12, 14].

Специфические функции тромбоцитов и лимфоцитов хорошо известны. Активность первых реализуется главным образом в сфере свертывающей системы крови, а лимфоциты являются главными агентами иммуногенеза. Присутствие в раневом отделе фибробластов и эндотелиоцитов объясняется их преимущественной ролью в формировании главного субстрата пролиферативной фазы раневого процесса — грануляционной ткани [14, 15].

Легко заметить, что большинство перечисленных клеточных популяций выполняет двойную или тройную взаимодополняющую, а нередко (в зависимости от привходящих обстоятельств) и противоречивую роль в реализации факта возникновения раневой инфекции — грозного осложнения, вносящего по своей сути деструктивный элемент в раневую процесс [6].

Так тучные клетки, продуцирующие гистамин и серотонин, факторы хемотаксиса нейтрофилов, про-

теолитические ферменты, протеазу, превращающую фибриноген в фибрин, могут способствовать развитию местной и общей воспалительной реакции [1, 8, 10].

В определенной мере им противостоит действие эозинофилов, выступающих в роли отрицательных модуляторов воспаления. Эозинофилы продуцируют гистаминазу, кининазу, фосфолипазу и другие ферменты, нейтрализующие продукты тучных клеток. Именно поэтому, видимо, повышенное содержание эозинофилов служит своеобразным маркером аллергических процессов [8].

Важно отчетливо представлять, что медиаторная функция раневых клеточных популяций стимулирует воспалительный ответ на системном, организменном, уровне, приводит к образованию многочисленных биостимуляторов. С другой стороны, те же медиаторы служат инструментом сложного межклеточного взаимодействия с его синергическими и антагонистическими тенденциями [14].

Логично предположить, что системный ответ осуществляет контроль и регуляцию местных процессов, в частности межклеточного взаимодействия. В этом состоит функция организма как высшей инстанции в иерархии механизмов жизнеобеспечения [2, 10].

Сложность реализации такой верховной функции усугубляется еще двумя местными обстоятельствами.

Первое определяется обширностью массива первично некротизированных тканей в очаге повреждения. Чем больше этот массив, тем более выражены местный, системный воспалительный и иммунный ответы со всеми их компонентами. При значительном объеме первичного некроза аутокаталитический каскад воспалительного и, особенно, иммунного ответа приводит к тому, что объектом последних становятся собственные ткани в очаге повреждения. Такие ткани частично утрачивают жизнеспособность и по этой причине воспринимаются организмом как чужеродные [8, 10, 20].

Процесс вторичного некроза обретает дополнительный аутоиммунный механизм, вследствие чего распространенность деструкции может значительно расширяться. Такое развитие событий опасно, прежде всего, тем, что, как известно, умирающие, но сохранившие остаточные вегетативные функции ткани (прежде всего мышечная ткань и клетчатка) служат наиболее благоприятной почвой для зарождения и развития раневой инфекции [1, 14, 15].

Другое обстоятельство также зависит от обширности зоны первичного некроза в очаге повреждения. Дело в том, что градиент кислорода в ране снижается от нормального в окружающих тканях до анаэробных условий в центре раны. Параллельно отмечается обратная зависимость градиента лактата [18, 19, 20]. Указанные явления резко угнетают фагоцитарную и, особенно, переваривающую функцию полинуклеарных фагоцитов, а также способствует активации облигатной анаэробной микрофлоры, входящей в состав первичного загрязнения в момент ранения [10, 20]. Кроме того, обширный массив некротизированных тканей не только служит препятствием для воздействия всех естественных полиинфекционных факторов, но и блокирует доставку антибиотиков в глубокие отделы раны [18, 19].

Оба обстоятельства обостряют важнейший постулат, относящийся к пониманию существа раневой инфекции. Вероятность развития раневой инфекции, ее клиническая тяжесть и окончательный исход зависят не только от параметров тяжести травмы и вирулентности возбудителей, но определяются адекватным учетом в комплексном лечении тех причинно-следственных связей, которые характеризуют конкретные особенности взаимодействия местных и системных патогенетических факторов раневого процесса [12, 14].

Особое место в течении раневого процесса играют биологически активные вещества (медиаторы воспаления), продуцируемые в организме за пределами очага повреждения в ответ на травму [2]. Наряду с цитокина-

ми раневых клеточных популяций эти вещества принимают участие в регуляции местных и общих проявлений воспалительной реакции. По мере развития раневой инфекции медиаторы формируют механизмы управления инфекционно-воспалительным процессом. К таким системным субстратам можно отнести острофазовые белки, интерфероны, простагландины, некоторые гормоны и опиоидные пептиды за пределами очага повреждения. Действие их отнюдь не всегда однонаправленно.

Некоторые вещества усиливают воспалительные проявления: стимулируют вазодилатацию и стаз крови в тканях, прилегающих к очагу повреждения, миграцию фагоцитов, приводят к увеличению проницаемости микрососудов, отека тканей, активации факторов свертывания крови и фибринолиз. Общая цель этих проявлений — воспрепятствовать проникновению микробов в неповрежденные ткани и способствовать подавлению их вирулентности [2].

В то же время другие, а иногда и те же самые медиаторы, но в иных условиях, способствуют мобилизации факторов компенсаторной противовоспалительной реакции (САРS), цель которой — устранение гиперактивности воспаления, тающей в себе угрозу расширения зоны местного воспаления и патологической интенсификации общей воспалительной реакции [7, 8, 10].

Белки острой фазы синтезируются в печени в начальной стадии воспаления, аутолитической по своей природе и гиперкинетической по динамике клинических эффектов. К ним относятся С-реактивный белок, амилоидный белок плазмы, б1-антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген и другие. Общие функции острофазовых белков включают опсонизацию, антипротеазную активность, связывание свободных радикалов, бактериостатическое действие, активацию комплемента и усиление коагуляции [12, 15, 16].

Система интерферона представлена тремя его типами: интерферон-б (ИНФ-б), интерферон-в (ИНФ-в) и интерферон-г (ИНФ-г). Каждый из них продуцируется различными популяциями клеток крови. ИНФ-б образуется лейкоцитами под действием чужеродных клеток, клеток, инфицированных вирусами, раковых клеток и бактерий. ИНФ-в продуцируется главным образом фибробластами под действием нуклеиновых кислот вирусного или иного происхождения. ИНФ-г является продуктом лимфоцитов и образуется в ответ на антигенную стимуляцию различной природы [8, 10, 14, 17].

Среди действий интерферонов главными являются антипролиферативные (ИНФ-б и ИНФ-в) и иммунорегулирующие эффекты (ИНФ-г). Всем интерферонам свойственно подавление гиперчувствительности замедленного типа, ингибирование Т-супрессоров и образования антител, стимулирование макрофагальной активности, цитотоксичности Т-киллеров, клеточной адгезивности и продукции простагландина E2 (ПГЕ2, PGE2) [10].

Метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, хемотаксические липиды) также обладают широким спектром поливалентной активности применительно к раневой инфекции. Из них наиболее изучен ПГЕ2, который является иммуносупрессором [17, 18, 19].

Изменения секреции гормонов и опиоидных пептидов в условиях развивающейся раневой инфекции однонаправлены с изменениями при шокогенной травме и иных стрессорных воздействиях. Усиление секреции глюкокортикоидов сопровождается выраженным иммуносупрессивным эффектом. Повышенная секреция эстрогенов сопровождается активацией макрофагов [8].

Гормоны тимуса участвуют в регуляции дифференцировки Т-клеток на всех ее этапах. Кроме того, тимозин-б способствует увеличению активности макрофагов и в то же время увеличивает активность супрессорных Т-клеток. Тимулин способствует образованию Т-клеток и ингибирует антитела к Т-независимым антигенам [7, 8, 10, 16].

Нейропептиды опиоидного ряда представлены главным образом эндорфинами б и в. Они осуществляют своего рода коммуникационную функцию между двумя системами, системой нейрогенной регуляции адаптационных процессов при стрессовых ситуациях и иммунной системой. Видимо, это один из механизмов сопряженности ответа организма на травму и на развитие инфекционного процесса, объясняющий единство многих патогенетических факторов. Таким образом, становится вполне объяснимым, почему при раневой инфекции, особенно в том случае, когда она является осложнением обширной шокогенной травмы, тяжелые формы местной инфекции и раневой сепсис развиваются в относительно ранние сроки и отличаются упорным течением [7, 8, 16].

Действие эндорфинов б и в, как и многих других близких по химическому составу медиаторов, тоже неоднозначно. В-эндорфин усиливает хемотаксис моноцитов и нейтрофилов, усиливает синтез иммуноглобулинов. б-эндорфин, напротив, подавляет секрецию иммуноглобулинов [2, 7, 8, 10].

Представленные данные свидетельствуют о многокомпонентности медиации инфекционных осложнений, обусловленных тяжелой травмой, а также о сложности интегративных механизмов этой медиации в связи с неоднозначной направленностью эффекта биорегуляторов. В целом описанные явления определяют высокую вариабельность форм раневой инфекции, соотносимых пока еще с характеристикой лишь одного из двух взаимодействующих начал инфекционного процесса — организма хозяина.

Трудности выбора адекватной лечебно-диагностической тактики достаточно отчетливо видны уже на данном этапе обсуждения проблемы. Естественно усугубление этих трудностей в связи с повышением значимости дифференцированного подхода, когда к означенным факторам сложности присоединяются факторы другого взаимодействующего начала. Его также следует воспринимать как сложное единство, хотя обозначается оно во множественном числе — возбудители раневой инфекции [11, 14] (рис. 1).

Согласно приведенной схеме, инициальными моментами местных и общих проявлений реакции организма на локальные механические повреждения служат два экстраординарных обстоятельства, возникающих на фоне относительно стабильной жизнедеятельности, а именно, рана (местное повреждение) и травматический шок.

В случае если имеется сочетание обоих, развитие основных событий можно представить следующим образом. Рана (местное повреждение) является средоточием нескольких патогенных факторов. Главным из них представляются: наличие более или менее распространенного массива первично некротизированных (вследствие механической травмы) тканей; наличие за пределами первичного некроза поврежденных тканей, которые сохраняют видимые признаки жизнеспособности, но судьба которых на момент осмотра не может быть достоверно определена; наличие уже начавших выполнять работу «чистильщиков» популяций фагоцитирующих клеток; наличие первичного микробного загрязнения, потенциально опасного развитием раневой инфекции [4, 6, 11, 14].

Сразу же после ранения из кровяного русла в область повреждения начинают мигрировать функционально активные клетки. Основная роль на первом этапе принадлежит раневым макрофагам. Как упоминалось выше, популяция раневых макрофагов быстро увеличивается за счет созревания и трансформации мигрирующих в рану моноцитов. Роль этих клеток состоит в очищении раны от некроза и загрязнения. Их фагоцитарная активность чрезвычайно велика, а ее следствием является выделение в рану моноцитами биологически активных продуктов, которые начинают действовать по трем направлениям [11].

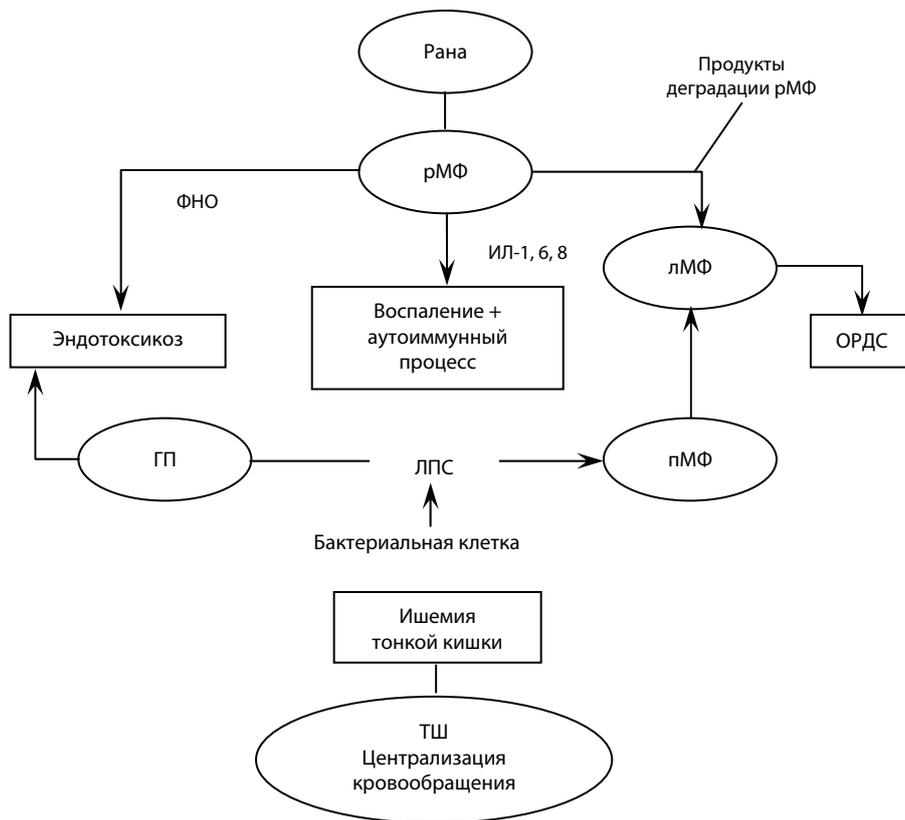


Рис. 1. Взаимодействие основных факторов системной воспалительной реакции организма при шоковой травме и раневой инфекции [11] (рМФ — раневые макрофаги; лМФ — легочные макрофаги; пМФ — печеночные макрофаги; ИЛ — интерлейкины; ФНО — фактор некроза опухолей; ЛПС — липополиптеидный комплекс; ГП — грудной проток; ТШ — травматический шок; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром).

Во-первых, они стимулируют местную воспалительную реакцию и выступают в качестве первичной информации, дающей начало иммуноцитогенезу. Важно помнить, что макрофаги выделяют продукты, стимулирующие их собственную активацию и численность популяции за счет трансформации мигрирующих моноцитов. При обширности массива первичного некроза последний вследствие указанных причин запускает аутокаталитический каскад, который способен стимулировать процесс некробиоза тканей, частично утративших вегетативные функции. Тем самым создается дополнительный аутоиммунный патогенетический компонент образования очагов вторичного некроза, особенно характерный для огнестрельных повреждений. Ткани, переживающие процесс некробиоза, служат особо благоприятной средой для вегетации микрофлоры и способствуют усилению ее вирулентности. Отсюда важность раннего удаления первично некротизированных тканей в ходе первичной хирургической обработки [16, 18].

Другим эффектом выделения биологически активных продуктов фагоцитарной деятельности макрофагов является поступление в общий кровоток ФНО (фактор некроза опухолей) и других активаторов калликреин-кининовой системы. В итоге развивается каскад ферментативной агрессии, индуцирующий ранний (т.е. еще до развития инфекционных осложнений) посттравматический эндотоксикоз [14].

Третьим объектом агрессии продуктов фагоцитарной активности макрофагов становятся легкие, куда эти продукты поступают через правые камеры сердца и малый круг кровообращения. Попадая в легочные макрофаги, агрессивные продукты ферментативной агрессии и дегенерации субклеточных субстратов от испытывающих функциональную перегрузку макрофагов формируют патогенетические механизмы синдрома

острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома [11].

Одновременно с динамичными цитогенными преобразованиями в области раны начинает развиваться и альтернативный каскад гуморальной медиации, обусловленный травматическим шоком и сопутствующим ему феноменом централизации кровообращения. Центром этого каскада становится кишечник и, прежде всего, верхние отделы тощей кишки. В них под влиянием ишемии, обусловленной перераспределением кровотока в связи с его централизацией, формируется комплекс универсальной функциональной недостаточности [11, 14].

Процесс начинается с тканевой гипоксии кишечной стенки, дающей начало нескольким патогенетическим механизмам. Один из них — гипоксическое изменение среды кишечного химуса, которая по своему кислотно-основному состоянию становится привлекательной для анаэробной микрофлоры. Последняя устремляется в тощую кишку из нижних отделов кишечника, где часть условно-патогенной факультативной анаэробной флоры погибает, освобождая лизосомальные протеолитические ферменты, а также липополисахарид бактериальной стенки, главный субстрат эндотоксина [14, 16].

Нарушение барьерных функций стенки тощей кишки, обусловленное ее ишемией, открывает путь для транслокации кишечной флоры, а также способствует массивному поступлению в порталный кровоток эндотоксина и токсичных недоокисленных пептидов, продуктов симбиотного пищеварения. Часть этих токсинов, минуя печень, попадает в грудной проток, а через него — в большой круг кровообращения и в совокупности с ФНО, поступающим в кровь из области раны, замыкает патологическое полукольцо аутокаталитического каскада эндотоксикоза [14].

Другая часть токсинов поступает в печень, фиксируется печеночными макрофагами (купферовскими клетками), но после их насыщения прорывается в полую вену, затем через правое сердце и малый круг кровообращения — в легкие. В легочной паренхиме, уже испытывавшей первый «натиск» токсических продуктов, поступивших непосредственно из раны, завершается патологический цикл респираторного дистресс-синдрома. Проблемы, связанные с паренхиматозной дыхательной недостаточностью, становятся главными в раннем постшоковом периоде травматической болезни [14, 16].

Одновременно замыкается и большой патогенетический каскад, «раскручивание» которого приводит к полиорганной недостаточности. Клинический опыт показывает, что при замыкании большого патогенетического каскада у раненых и пострадавших обнаруживаются все четыре признака синдрома системной воспалительной реакции — предшественника сепсиса [11, 14, 15].

Транзитная бактериемия, вызываемая ишемией кишечной стенки и нарушением ее барьерной функции, обеспечивает возможность транслокации условно-патогенной кишечной микрофлоры в область

ранения (травмы). Впоследствии этой же опасности подвергаются легкие и другие органы. По мере развития полиорганной недостаточности и системной тканевой гипоксии биотопы, соответствующие тропности

эндогенной условно-патогенной микрофлоры, формируются в различных органах и области тела. Обычно это знаменует собой развитие тяжелого раневого сепсиса [14, 15].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беклемишев Н.Д., Сухоедова Г.С. Аллергия к микробам в клинике и эксперименте. — М.: Медицина, 1979. — 262 с.
2. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
3. Глянцев С.П. Хроническая рана: от Мечникова до наших дней // Врач. — 1997. — № 8. — С. 34-36.
4. Данилина Е.М., Писаржевский С.А., Дубникова Г.Н., Карелин А.А. Роль микробного фактора, некротических масс и инородного тела в развитии гнойного процесса в ранах // Бюл. экпер. биологии и медицины. — 1983. — № 3. — С. 31-34.
5. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран. — Киев: Здоров'я, 1995. — 384 с.
6. Ерюхин И.А., Рожков А.С. и др. Раневая инфекция // Вестник хирургии. — 1992. — № 9—10. — С. 206-216.
7. Захарова Л.А., Петров Р.В. Медиаторы нейроморального взаимодействия // Итоги науки и техники. Т. 25. Иммунология. — М.: ВНИИТИ, 1990. — С. 6-47.
8. Иммунология. Пер. с англ. / Под ред. У. Пол. — М.: Мир, 1987—1989. — Т. 1-3.
9. Митши В.А. Амирасланов Ю.А. Пластические и реконструктивные операции в гнойной хирургии // Хирургия. — 2000. — № 4. — С. 41-44.
10. Петров Р.В. Иммунология. — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
11. Пирогов Н.И. Начала общей военно-полевой хирургии. — Дрезден, 1865. — Т. 1. — С. 92-107.
12. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей. 2-е изд. Пер. и доп. / Под ред. М.И. Кузина и Б.М. Костюченка. — М.: Медицина, 1990. — 592 с.
13. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Хирургическая инфекция: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1991. — 560 с.
14. Хирургические инфекции. Руководство / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Г. Гельфанда, С.А. Шляпникова. — СПб.: Питер, 2003. — 864 с.
15. Border J.R., Bone L.B., Steinberg S.M., et al. Metabolic response to trauma and sepsis // Blut Multiple Trauma. — New York; Basel, 1990. — P. 191-258.
16. Deitch E.A. Multiple organ failure. Pathophysiology and future therapy // Ann. Surg. — 1992. — Vol. 216, N 2. — P. 117-134.
17. Friedrich P.L. Die aseptische Versorgung frischer wunden, unter mittheilung von their-versuchen uber die Auskeimungszeit von infectionserregem in frischen wunden // Arch. Clin. Chir. — 1898. — Bd. 57.
18. Jacob E., Settemstorm J.A. Infection in war wounds: experience in recent military conflicts and future considerations // Mil. Med. — 1989. — Vol. 154, N 6. — P. 311-315.
19. Jacob E., Erpelding J.M., Murphy K.P. A retrospective analysis of open fractures sustained by US military personnel during operation just cause // Mil. Med. — 1992. — Vol. 157, N 10. — P. 552-556.
20. Meredith J.W., Trukey D.D. Infection in trauma surgery // Principles and management of surgical infections Ed. J. M. Davis, G. T. Shires. — New York, 1991. — P. 465.

Адрес для переписки: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, Миронов Виктор Иванович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии

© СЕРОВА Е.В. — 2009

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Е.В. Серова

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра общей хирургии, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Винник)

**Резюме.** Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее важных проблем современной хирургии. В конце XX — начале XXI века прослеживается явная тенденция к увеличению заболеваемости ЖКБ. Несмотря на разработку методов консервативной терапии, основным методом лечения ЖКБ, острого калькулезного холецистита является холецистэктомия. Однако существует определенная неудовлетворенность хирургов и гастроэнтерологов последствиями лечения ЖКБ, что, в свою очередь, требует дальнейшего совершенствования алгоритмов диагностики, предоперационной подготовки и тактики хирургического лечения данной категории больных.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, острый калькулезный холецистит, предоперационная подготовка, тактика хирургического лечения, холецистэктомия.

## CONTEMPORARY APPROACH TO THE SURVEILLANCE PROBLEM OF PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

E. V. Serova

(Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetskiy, Krasnoyarsk)

**Summary.** Cholelithiasis is one of the most essential problem of contemporary surgery. At the end of XX — the beginning of XXI a pronounced tendency to the increasing of cholelithiasis incidence has been traced. Despite the development of conservative therapy methods, the main way of cholelithiasis, acute calculous cholecystitis treatment remains cholecystectomy. However, surgeons and gastroenterologist still dissatisfied with the outcomes of cholelithiasis treatment. This also demands further development of diagnostic procedure, preoperative assessment and the strategy of operative therapy for such patients.

**Key words:** cholelithiasis, acute calculous cholecystitis, preoperative assessment, the strategy of operative therapy, cholecystectomy.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) по праву считается одним из самых распространенных заболеваний и уступает лидерство лишь атеросклерозу, оставив позади яз-

венную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В связи с этим, лечение «болезни благополучия», как образно назвали желчнокаменную болезнь, является