

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

П. Е. Пермьяков, А. А. Жидовинов, В. А. Зурнаджьянц, П. И. Чупров, Б. Ю. Уханов

Астраханская государственная медицинская академия

На основании современного представления о механизме синдрома ишемии-реперфузии, имеющего место у пациентов различных возрастных групп и являющегося осложнением кишечной непроходимости, рассмотрена необходимость изучения результатов клинко-лабораторных исследований системной воспалительной реакции до и после ликвидации кишечной непроходимости. Профилактика развития синдрома ишемии-реперфузии, ранняя диагностика и дальнейший прогноз послеоперационных осложнений показали своевременность хирургической тактики на ранних этапах послеоперационного периода.

Ключевые слова: синдром ишемии/реперфузии, эндотоксикоз, системная воспалительная реакция.

PATHOGENETIC ASPECTS OF THE ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME IN PROGRESS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTOXICOSIS IN INTESTINAL OBSTRUCTION

P. E. Permjakov, A. A. Zhidovinov, V. A. Zurnadzhjanz, P. I. Chuprov, B. U. Uhanov

On the basis of modern views on the mechanism of the ischemia-reperfusion syndrome, occurring in patients of different ages, which is a complication of intestinal obstruction, we consider the need to study the results of laboratory tests in systemic inflammatory response before and after elimination of the intestinal obstruction. Prevention of developments of the ischemia-reperfusion syndrome, early diagnostics and further prognosis of postoperative complications has shown that surgical tactics is justifiable in early postoperative period.

Key words: ischemia/reperfusion syndrome, endotoxycosis, systemic inflammatory response.

Кишечная непроходимость является достаточно серьезной патологией, которая характеризуется высоким уровнем летальности (8,9—19,8 %) и развитием послеоперационных осложнений (13,2—79 %) [4]. Проблема является не только актуальной, но и вынужденной в связи с тем, что эти вопросы в практике детских хирургов освещены недостаточно широко и подробно. Для детского возраста рассматриваемая патология является не менее актуальной, чем у взрослых. Это связано со снижением реактивной способности детского организма, особенно детей младшего возраста. При этом происходит прогрессирование механизмов системного воспаления, что зачастую приводит к некорректируемому развитию полиорганной несостоятельности. Непосредственной причиной этого можно назвать недиагностируемый вовремя синдром ишемии-реперфузии. Ишемия-реперфузия имеет место у пациентов различных возрастных групп [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение патогенетических механизмов синдрома ишемии-реперфузии в прогрессировании системного воспаления и эндотоксикоза при кишечной непроходимости.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ отечественных и зарубежных научных исследований по обозначенной проблеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ишемия-реперфузия тонкого кишечника — частое осложнение такой экстремальной патологии, как обтурационная и strangulationная кишечная непроходимость. Мезентериальная ишемия-реперфузия является серьезным осложнением шока. Оперативное вмешательство на тонком кишечнике напрямую зависит от степени и выраженности нарушений при этом синдроме. Но надо отметить, что исход ликвидации кишечной непроходимости зависит от нарушения процессов микроциркуляции с развитием в последующем гипоксии и всасыванием патологических микробов через стенку кишки, что ведет к развитию эндотоксикоза.

Во многом уровень эндогенной интоксикации при кишечной недостаточности связан прежде всего с развитием бактериальной транслокации, а непосредственное развитие финальной бактериальной транслокации именно в послеоперационном периоде зависит не только от тяжести поражения тонкой кишки, но еще и от уровня кишечной непроходимости и от глубины развития синдрома ишемии-реперфузии [3].

Кишечник является органом с избыточной перфузией по отношению к его потребностям, кроме того, интестинальная сосудистая сеть может компенсировать снижение кровотока путем увеличения экстракции O_2 .

Следовательно, снижение кишечного кровотока до 50 % от исходного уровня не имеет существенного влияния на местное потребление O_2 . Периферическая вазоконстрикция является основным компенсаторным механизмом гиповолемии, который обеспечивает изменение транспорта O_2 в организме с помощью переключения «лишнего» кровотока от кишечника к сердцу и головному мозгу. Если вазоконстрикция длительная и выраженная, то могут развиваться гипоксия слизистой кишечника и его морфологические повреждения.

Кровоснабжение слизистой кишечника весьма своеобразно, вот почему кончики ворсинок очень чувствительны к снижению кровотока и гипоксии. Кровоснабжение ворсинчатого слоя представлено сетью анастомозов между центрально расположенными артериями и субэпителиальными небольшими венами и капиллярами. Артериолы и вены формируют «шпилькообразную петлю», которая способствует диффузии O_2 от артериальной стороны к венозной. Таким образом, в ворсинке слизистой кишечника образуется конечный градиент давления O_2 с его минимальным значением на верхушке «шпилькообразной петли». Эта анатомическая особенность делает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта весьма чувствительной к снижению доставки O_2 . Если продолжительность гипоперфузии ткани кишечника невелика, то интестинальное потребление O_2 , снижение которого вызвано дефицитом транспорта O_2 , может быть восстановлено после коррекции доставки O_2 . Если гипоперфузия продолжалась достаточно долго, то реперфузия не обеспечивает восстановления уровня потребления O_2 . Более того, реперфузия может способствовать увеличению продукции активных радикалов O_2 , вызывающих дополнительное повреждение тканей [5, 8].

Ишемия кишечника известна как одна из форм острого воспаления. Хотя восстановление кровотока является существенным в смягчении ишемического поражения, реперфузия инициирует комплекс серийных реакций, которые ведут к каскаду воспалительных реакций, вызывают локальный клеточный ответ с включением молекулярных механизмов. После реперфузии происходит восстановление притока кислорода к некробиотическим клеткам. Поврежденные митохондрии начинают вырабатывать активные кислородные радикалы, которые приводят к поражению тканей. Клетки гибнут не на высоте ишемии, а после полного или частичного восстановления кровообращения, будучи не в состоянии устоять перед окислительным ударом активных форм кислорода.

Реактивные кислородные продукты с участием ксантин оксидазы и другими ферментами принимают активное участие в образовании молекул адгезии на поверхности лейкоцитов и редукции сильнодействующего антиадгезивного агента — оксида азота. Как следствие этих событий лейкоциты начинают взаимодействовать с эндотелием посткапиллярных венул

(лейкоцитарный роллинг). Если провоспалительные стимулы достаточны, лейкоциты могут плотно адгезировать (стационарная адгезия) к веноулярному эндотелию. Эти лейкоциты могут подвергаться диапедезу в периваскулярное пространство. Эмигрировавшие лейкоциты индуцируют поражение паренхиматозных клеток через прямое освобождение антиоксидантов и гидролитических ферментов. К тому же эмигрирующие лейкоциты усиливают ишемическое повреждение путем разрушения микроциркуляторного барьера. Как следствие этого, происходит транskapиллярная фильтрация жидкости, и формируется отек.

Важную роль в патогенезе нарушений при ишемии-реперфузии кишечника играют цитокины — низкомолекулярные полипептиды, продуцируемые клетками с целью модуляции, стимулирования и т. п. разных типов клеток (иногда и самих себя). Таких веществ очень много, например, интерлейкинов (IL) более 20. Известно, что кишечник является цитокин-продуцирующим органом. На разных этапах воспаления преобладают те или иные группы цитокинов. Необходимо отметить, что цитокины лишь малая часть иммунного ответа и также имеют своих антагонистов, блокаторов и т. п. Цитокины являются потенциальными вазоконстрикторами. Они также участвуют в нарушениях при ишемии-реперфузии. Так, установлено, что активация рецепторов цитокина играет центральную роль в гемодинамических нарушениях при ишемии-реперфузии и может играть роль триггера в процессах деструкции слизистой кишечника [5].

В формировании ответа при кишечной ишемии-реперфузии принимает активное участие IL-10, который увеличивает поражение тканей. В мышечной и серозной оболочках кишечника при ишемии-реперфузии повышены уровни тумор-некротизирующего фактора и IL-6. В экспериментах показано, что IL-1 α способствует уменьшению интенсивности ишемии-реперфузии кишечника путем улучшения мезентериального кровотока и увеличения оксигенации. IL-1 также редуцирует бактериальную транслокацию. IL-11 улучшает абсорбтивную функцию кишечника после ишемии-реперфузии [5, 10].

Начало воспалительного процесса связано с четырьмя главными этапами. Первое: активация эндотелия сигналами (цитокинами), поступающими от находящихся в непосредственной близости поврежденных интерстициальных клеток, и появление на поверхности эндотелия молекул адгезии. Второе: непрочная фиксация лейкоцитов к эндотелию в результате обратимого взаимодействия с P(P)- и I(E)-селектином, молекулами адгезии-1 сосудистых клеток (VCAM-1) и гиалуронатом поверхности активированного эндотелия. Третье: находясь в состоянии непрочной связи с эндотелием, лейкоциты сами получают сигналы активации в виде хемокинов, изменяющих структуру поверхностных $\beta 2$ -интегринов таким образом, что они вступают в прочную связь с их

контралигандами на эндотелии. Четвертое: лейкоциты проникают сквозь эндотелий (диапедез). Таким образом, ключевыми молекулами, регулирующими процесс проникновения лейкоцитов в травмированный орган, являются цитокины и молекулы адгезии. Распознавание этих молекул происходит внутриклеточными механизмами, системами комплемента и свертываемости. При кишечной ишемии-реперфузии в крови увеличивается уровень ферментов. Повреждение стенки кишечника увеличивает ее проницаемость и способствует бактериальной транслокации, в том числе *E. coli*. В процесс ишемии-реперфузии кишечника вовлекается иммунная система [2, 6].

Результатом ишемии-реперфузии тонкого кишечника часто является апоптоз кишечного эпителия. При этом доказано, что апоптоз не является следствием влияния на кишечный эпителий биологически активных веществ, в частности гистамина. В последние годы предлагаются гипотезы, касающиеся проблемы контролируемой гибели клеток различных тканей. Как оказалось, физиологическая гибель клеток, или апоптоз, может играть существенную роль в реперфузионном процессе, а также при развитии патологических состояний кишечной стенки. Наиболее важным прикладным аспектом концепции апоптоза в клинике является то, что данный процесс избирательно модулируется как внешними, так и внутренними регуляторными механизмами.

Образование свободных радикалов и реактивных метаболитов является важным механизмом повреждения клеток. Можно обозначить следующие реактивные молекулы, играющие роль в развитии повреждения энтероцитов: супероксидный радикал, гипохлорит, хлорамины, синглетный кислород, пероксирадикалы, гидроксильный радикал. Специфические ингибиторы апоптоза уменьшают поражение тканей после ишемии-реперфузии. Предподготовка к ишемии способствует уменьшению апоптоза слизистой путем ингибирования активных форм кислорода, влияющих на митохондрии клеток тонкого кишечника.

После восполнения внутрисосудистого объема и восстановления перфузии органов и тканей развиваются вторичные повреждения клеток, вызываемые уже реперфузией с образованием большого количества свободных кислородных радикалов, в частности супероксида, который, связываясь с NO, образует пероксинитрит — еще один фактор повреждения мембран клеток. В итоге всех этих процессов и развиваются повреждения, вызванные ишемией-реперфузией, сопровождающиеся массовой гибелью клеток, нарушением функции нескольких органов (синдром полиорганной недостаточности) и смертью организма.

Одной из гипотез развития синдрома полиорганной недостаточности является энтеро-гематическая недостаточность, играющая иницирующую роль в развитии множественного синдрома полиорганной

недостаточности, что и привело некоторых исследователей к внедрению термина «септическое состояние кишечника». Хотя ведущая функция желудочно-кишечного тракта — усвоение и поглощение питательных веществ, он также служит барьером, предотвращающим системную контаминацию микроорганизмами и продуктами их деятельности. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта содержит лимфоциты, макрофаги, эозинофилы и другие клетки; эта совокупность клеток представляет связанную со слизистой оболочкой иммунную систему. Повреждение разрывает этот важный антиинфекционный барьер кишки, ведя к транслокации патогенных бактерий и их продуктов через стенку кишки в лимфатические сосуды, печень, селезенку, легкие и кровь. При ишемически-реперфузионном повреждении стенки кишки, которой сопровождается шок, она может быть первичным источником образования воспалительных цитокинов или местом действия клеток иммунной системы, особенно нейтрофилов, как источника медиаторов отсроченного действия, способствующих развитию синдрома полиорганной недостаточности [7].

Важными факторами, усугубляющими процесс, являются отягощенный преморбидный фон, аномалии конституции и развития ввиду недостаточности резистентности для активной бактериальной контаминации, особенно у пациентов в возрасте до 3 лет. Снижение в периоде шока на 50 % и более кишечного кровотока уже ведет к повреждению тканей. Более того, после восстановления кровотока повреждение тканей продолжается. Реперфузия обуславливает более тяжелые повреждения тканей, чем ишемия. В патогенезе реперфузионного повреждения важную роль играют реактивные кислородные радикалы. Эти реактивные метаболиты кислорода и обуславливают реперфузионное повреждение слизистой оболочки кишечника, что приводит к развитию и прогрессированию SIRS и эндотоксикоза [9].

В связи с этим эффективным будет изучение результатов клинико-лабораторных маркеров системной воспалительной реакции до и после ликвидации кишечной непроходимости [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика синдрома ишемии-реперфузии является ключевым условием успеха терапии, поскольку предотвратить прогрессирование патологического процесса легче, чем бороться с его последствиями. Ранняя диагностика и дальнейший прогноз послеоперационных осложнений позволит своевременно оптимизировать хирургическую тактику на ранних этапах послеоперационного периода.

Профилактика развития синдрома ишемии-реперфузии, применение наиболее совершенных методов их ранней диагностики и прогнозирования является важной проблемой на современном этапе развития абдоминальной хирургии детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горяйнов В. А., Каабак М. М., Молчанов Е. А. // Вестник РАМН. — 2002. — № 5. — С. 43—45.
2. Жидовинов А. А. Значение ЛДФ и цитокинового статуса в диагностике и прогнозировании осложнений распространенного перитонита / Областной клинической-100: Науч.-практ. сб. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. — С. 91—97.
3. Попова И. С., Бдеу М. И., Перов Ю. В., Фатх Тарик // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. — 2005. — № 1. — С. 57—58.
4. Хирургические инфекции: руководство / Под редакцией И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. — СПб: Питер, 2003. — 864 с.
5. Ярошенко И. Ф., Попова И. С., Фатх Тарик // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. — 2005. — №1. — С. 3—6.
6. Hu S., Sheng Z., Liu Q., et al. // Zhonghua Yi Xue Za Zhu. — 2002. — Vol. 82, № 10. — P. 689—691.
7. Khanna A., Rossman J. E., Fung, et al. // J. Surg. Res. — 2001. — Vol. 99, № 1. — P. 114—117.
8. Kuenzler K. A., Paerson P. Y., Schwartz M. Z. // J. Pediatr. Surg. — 2002. — Vol. 37, № 3. — P. 457—459.
9. Shigematsu T., Wolf R. E., Granger D. N. // Microcirculation. — 2002. — Vol. 9, № 2. — P. 99—109.
10. Tadros T., Traber D. L., Heggers J. P. // ANN. Surg. — 2003. — Vol. 237, № 1. — P. 101—109.

Контактная информация:

Жидовинов Алексей Александрович — д. м. н., Астраханская государственная медицинская академия, e-mail: jidovinov@mail.ru