

Механизмы развития распространенного перитонита

Б.С.СУКОВАТЫХ, Ю.Ю.БЛИНКОВ, О.Г.ФРОЛОВА

Mechanisms of the diffuse peritonitis development

B.S.SOUKOVATIH, Yu.Yu.BLINKOV, O.G.FROLOVA

Курский государственный медицинский университет

Распространенный перитонит (РП) является одним из наиболее частых и грозных осложнений в абдоминальной хирургии. Несмотря на совершенствование способов оперативного лечения, современное анестезиологическое и реанимационное обеспечение, постоянное расширение возможностей лекарственной терапии, летальность при данном заболевании не имеет тенденции к снижению и, по данным различных авторов, колеблется от 15 до 60%, а при послеоперационном перитоните достигает 80-90% и более [4, 5, 44].

В настоящее время в понимании патогенеза перитонита происходят эволюционные изменения. Основное внимание исследователей и клиницистов закономерно привлекает возникновение ведущих синдромов: системной воспалительной реакции, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, кишечной (энтеральной) недостаточности и интраабдоминальной гипертензии [15].

Синдром системной воспалительной реакции и абдоминальный сепсис

В основе современной концепции патогенеза перитонита лежит возникновение и прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и тесно связанные с ним патофизиологические факторы, ведущие к развитию абдоминального сепсиса. Характер и последовательность возникающих при этом нарушений имеют те же закономерности, что и при любом воспалительном процессе, и опосредованы действием токсинов и медиаторов различной природы [1].

Микробный фактор при РП является основным и выполняет роль «пускового механизма» последующих патофизиологических нарушений [27]. В результате повреждения и/или инфицирования тканей в организме человека разворачивается сложная и многокомпонентная последовательность реакций, направленных на предотвращение дальнейшей тканевой деструкции, изоляцию и уничтожение патогенного фактора, активацию репаративных процессов и восстановление исходного гомеостаза [3,20].

С целью устранения разногласий в терминологии и в соответствии с современными представлениями о воспалении, согласительная конференция Американского колледжа торакальных врачей и общества по лечению больных, находящихся в критическом состо-

янии (American Colledge of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conferens, 1992) приняла решение унифицировать терминологию, используемую в оценке тяжести воспалительной реакции и диагностике осложнений, устранить имеющиеся неясности. Возможность классифицировать пациентов по стандартным критериям тяжести болезни позволяет выделить более или менее идентичные группы для сравнительного изучения клинического течения болезни, сравнительной оценки эффективности методов лечения, предсказания возможности развития осложнений и исхода болезни. По предложению согласительной конференции тяжелую реакцию организма на воспаление, обусловленную инфекцией, тяжелой травмой, ожогами, острым деструктивным панкреатитом и другими повреждающими ткани факторами, рекомендовано называть синдромом системного ответа (реакции) на воспаление (Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS) [5, 6].

Определены следующие критерии диагностики ССВР: температура выше 38 или ниже 36 градусов, частота сердечных сокращений более 90 в мин., частота дыхания свыше 20 раз в мин, количество лейкоцитов более 12 тыс. или ниже 4 тыс., при превышении незрелых форм более 10%.

ССВР диагностируется, если имеются или все четыре, а в США – два из перечисленных четырех симптомов. По данным В.С. Савельева, в первые сутки послеоперационного периода в группе больных, имеющих три из четырех симптомов, госпитальная летальность составила 13,3%, четыре признака – 31,6%, а в случае развития органной дисфункции – 37,8% [16].

Выделяют следующие признаки органной недостаточности [1,4]:

- легкие – необходимость ИВЛ или инсуффляции кислорода для поддержания PO_2 выше 60 мм рт. ст.;
- печень – уровень билирубина свыше 34 мкмоль/л или более 20 в течение двух суток и повышение уровня АСТ и АЛТ более чем в два раза;
- почки – повышение креатинина свыше 0,18 ммоль/л или в 2 раза от нормы, и олигоурия меньше 30 мл/час на протяжении не менее 30 мин. или менее 0,5 мл/кг/час в течение 1 часа;

- сердечно-сосудистая система - снижение артериального давления ниже 90 мм рт. ст. в течение часа и более, несмотря на коррекцию гиповолемии, требующее применение симпатомиметиков;
- система гемокоагуляции - снижение тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9$ или возрастание фибринолиза свыше 18%;
- желудочно-кишечный тракт - динамическая кишечная непроходимость, рефрактерная к медикаментозной терапии свыше 8 часов;
- центральная нервная система - сомнолентное или сопорозное состояние сознания, при отсутствии черепно-мозговой травмы или нарушений мозгового кровообращения (менее 15 баллов по шкале Глазго).

Различают следующие септические состояния: 1) бактериемия (положительная гемокультура); 2) ССВР; 3) сепсис (ССВР + положительная гемокультура); 4) тяжелый сепсис (сепсис + органная дисфункция); 5) септический шок (тяжелый сепсис + артериальная гипотензия) [22].

Некоторые авторы предлагают ранжировать проявления ССВР в зависимости от наличия и степени выраженности органной недостаточности:

- SIRS 0 – отсутствие ССВР (ССПВ-SIRS);
- SIRS 1 – наличие ССПВ-SIRS;
- SIRS 2 – наличие ССПВ-SIRS и моноорганная дисфункция;
- SIRS 3 – наличие ССПВ-SIRS и полиорганная дисфункция (включая случаи септического шока) [5].

В механизме развития ССВР ведущую роль отводят выделению большого количества медиаторов воспаления, которые принято классифицировать следующим образом: 1) цитокины; 2) интерфероны; 3) эйкозаноиды; 4) активные кислородные радикалы (O_2 , NO , $ONOO$); 5) система комплемента плазмы крови, способная вызывать лизис бактерий и поврежденных клеток, активацию выделения медиаторов воспаления; 6) стрессовые гормоны (катехоламин, кортизол, вазопрессин, гормон роста и др.); 7) фактор агрегации тромбоцитов. Цитокиновая система включает в себя 5 обширных классов, объединенных по их доминирующему действию на другие клетки: 1) интерлейкины: а) провоспалительные (ИЛ 1, 6, 8, 12); б) противовоспалительные (ИЛ 4, 10, 11, 13, и др.); 2) фактор некроза опухоли (ФНО); 3) факторы роста и дифференцировки лимфоцитов; 4) факторы, стимулирующие рост колоний макрофагов и гранулоцитов; 5) факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток [41, 47].

Под влиянием микроорганизмов и их токсинов происходит активация клеток иммунной и ретикулоэндотелиальной систем: тканевых макрофагов, эндотелиальных клеток, полиморфноядерных нейтрофилов, базофилов, тучных клеток и лимфоцитов, и вначале развивается местная воспалительная реакция. В этот период отмечается локальная продукция акти-

вированными клетками различных медиаторов-цитокинов: интерлейкинов (ИЛ), факторов некроза опухоли (ФНО), интерферонов (ИФ), ростовых факторов [31].

Известно, что цитокины обладают широким спектром биологических свойств - взаимодействуют между собой, образуя универсальную сеть, запускающую и регулирующую каскад воспалительных, иммунных, метаболических процессов, как локальных, так и системных, направленных на нейтрализацию и элиминацию патогенных агентов. Доказано, что цитокины в низких концентрациях регулируют интенсивность местной воспалительной реакции, а более высокие концентрации отражают интенсивность развития ССВР, при этом синтез провоспалительных цитокинов, таких как ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, контролируется их эндогенными антагонистами, противовоспалительными медиаторами ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 [7,9,45].

Инициация и основные этапы развития воспалительного ответа контролируются, главным образом, провоспалительными цитокинами, которые продуцируются макрофагами, нейтрофилами и Т-клетками в ответ на стимуляцию бактериальными антигенами. Так, эндотоксин грамотрицательных бактерий стимулирует макрофаги и нейтрофилы к продукции ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-8 и ИЛ-6. Экзотоксины, суперантигены грампозитивных бактерий активируют Т-клетки и моноциты к продукции ИЛ-2, ИФ γ , ФНО α и ИЛ-1. В то же время провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают поступление в очаг инфекции эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа, что в совокупности способствует элиминации патогенного фактора [22, 41].

Помимо активации клеточных элементов, процесс воспаления характеризуется каскадной активацией систем комплемента, свертывающей и противосвертывающей, калликреин-кининовой, и сопровождается высвобождением множества биологически активных веществ. Избыточное локальное поступление серотонина, гистамина, брадикинина, простагландинов и катехоламинов вызывает повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла с последующей экссудацией плазменных белков, миграций форменных элементов через сосудистую стенку, нарушением вазомоторики и реологических свойств крови, т. е. приводит к расстройствам микроциркуляции. Активация системы комплемента, как по классическому, так и по альтернативному пути приводит к созданию условий для лизиса клеточных структур микроорганизмов и также способствует повышению сосудистой проницаемости [10].

В процессе разрушения микроорганизмов в брюшной полости происходит дальнейшее высвобождение токсинов, продуктов деструкции клеточных структур, лизосомальных и протеолитических фер-

ментов, которые являются хемоаттрактантами для полиморфноядерных лейкоцитов. Мигрирующие в очаг повреждения новые генерации нейтрофилов и моноцитов активно включаются в процессы фагоцитоза и также становятся источником выброса цитокинов, обладающих разнонаправленными эффектами [45].

Вследствие массивной контаминации брюшной полости и образования в ней огромного количества токсинов и биологически активных субстанций, взаимодействующих с высокорезорбтивным и высокорезорбтивным полем брюшины механизмы отграничения локального воспалительного процесса в условиях РП быстро становятся несостоятельными. В результате повышения проницаемости эндотелия цитокины попадают в системный кровоток, где активируют лейкоциты и тромбоциты, а также вызывают выброс из эндотелия молекул адгезии. Первоначально под действием малых количеств провоспалительных цитокинов: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, возникает первичная острофазовая реакция, направленная на мобилизацию защитных сил организма на системном уровне. Этот процесс является частью общей адаптивной реакции организма на воспаление и характеризуется активацией нейроэндокринной системы и усилением продукции АКТИГ, стимуляцией лейкоцитопоэза в костном мозге и выходом нейтрофилов в циркуляцию из костномозгового депо, увеличением продукции белков острой фазы в печени, развитием генерализованных форм иммунного ответа. На этой стадии компенсаторное выделение противовоспалительных медиаторов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, растворимых рецепторов к ФНО, нейтрализует избыточную активность провоспалительных цитокинов [47].

Дальнейшее прогрессирование РП сопровождается усилением резорбции дериватов гнойного выпота из брюшной полости, а прогрессирующий парез кишечника и ишемия кишечной стенки обуславливает транслокацию кишечной флоры и поступление микробов и их токсинов в системный кровоток. Это приводит к чрезмерной активации цитокинпродуцирующих клеток, массивной продукции и накоплению цитокинов в кровеносном русле. В этих условиях провоспалительные цитокины вместе с другими медиаторами воспаления превращаются в факторы агрессии, оказывая деструктивное действие на ткани и эндотелий. В результате развивающаяся в организме «медиаторно-цитокиновая буря» и обуславливает развитие ССВР и абдоминального сепсиса [41, 47].

Доминирующую роль в развитии местных и общих патологических процессов играет ФНО - ключевой многофункциональный цитокин системного действия. В высоких концентрациях ФНО оказывает мощный цитотоксический эффект, индуцирует некроз клеток, нарушает проницаемость и функции эндотелия капилляров, что приводит к расстройству микроциркуляции и гипоксии тканей, усиливает окислительный стресс и процессы катаболизма, вы-

зывает центральную гипертермию, индуцирует синтез других цитокинов и «острофазных» белков. [45].

Гиперпродукция цитокинов вызывает активацию множества самых разных типов клеток, что приводит к масштабному образованию вторичных высокоактивных метаболитов: простагландинов, лейкотриенов, окиси азота, диацилглицерида, фосфоинозитолфосфата и цитолитических веществ простого химического строения - активных радикалов кислорода, хлора и азота [9].

Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция

Работы последних лет свидетельствуют о важной роли в патогенезе перитонита окислительного стресса, который развивается при непосредственном участии цитокинов и характеризуется неконтролируемой генерацией активных форм кислорода (АФК): супероксидного радикала ($O_2^{\cdot-}$), пероксида водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала (OH^{\cdot}), пероксильных радикалов (RO_2^{\cdot}), синглетного кислорода, оксида азота (NO), пероксинитрита ($ONOO^{\cdot}$), гипохлорита (ClO^{\cdot}) [10].

АФК образуются во всех клетках, использующих кислород для дыхания. Наиболее мощными генераторами активных форм в организме являются лейкоциты, особенно нейтрофилы. Образование АФК возрастает при возбуждении лейкоцитов и фагоцитозе, что сочетается с увеличением потребления кислорода [7].

Значение АФК двойственное: с одной стороны, они необходимы для поддержания клеточного гомеостаза и состава внутренней среды организма, оказывают бактерицидное действие, модулируют энергетические процессы, принимают участие в синтезе простагландинов и лейкотриенов и др. С другой стороны, эти формы оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны и субклеточные структуры. Реализация их повреждающего действия на клетки осуществляется как за счет прямого токсического действия, так и вследствие инициирования свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ). При перитоните в условиях гипоксии происходит нарушение динамического равновесия между оксидазными и оксигеназными путями метаболизма. Происходящее при этом угнетение процессов окислительного фосфорилирования, а также истощение потенциала антиоксидантной системы, являются причиной накопления в тканях аномально высоких концентраций продуктов ПОЛ, которые могут необратимо инактивировать функцию цитоплазматических мембран, вплоть до их деструкции. Повреждающим действием обладают промежуточные и конечные продукты ПОЛ, представляющие собой высокотоксичные соединения: диеновые конъюгаты, альдегиды (малоновый диальдегид), шиффовы основания и др. [11,39].

Присутствующая в организме человека антиоксидантная система направлена на сдерживание реакционной агрессивности АФК. Антиоксидантная система состоит из ферментной и неферментной составляю-

щей. Ключевыми ферментами этой системы служат супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, селенозависимая глутатионпероксидаза и ряд пероксидаз, различающихся субклеточной локализацией и субстратной специфичностью. При перитоните наблюдается выраженное угнетение активности антиоксидантных ферментов (глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, СОД), причем степень снижения отражает тяжесть течения заболевания [10, 11, 21].

В последние годы предметом пристального изучения является оксид азота (NO) - универсальный ангиопротективный фактор, которому принадлежит ключевая роль в сердечно-сосудистом гомеостазе. Высокие концентрации NO вызывают падение периферического сосудистого тонуса, сочетающееся со снижением ответа сосудистой стенки на центральные и гуморальные стимулы. Регуляция синтеза NO осуществляется с помощью фермента NO-синтетазы, существующей в 2 конститутивных формах и одной индуцибельной форме. Липополисахарид, ФНО- α , IL-1 и фактор, активирующий тромбоциты, стимулируют продукцию эндотелиальными клетками индуцибельной формы NO-синтетазы, с появлением которой и связан неконтролируемый синтез NO. Непосредственный механизм вазодилатации заключается в активации гуанилатциклазы в гладких мышцах сосудов с последующей конверсией гуанозинтрифосфата в 3,5-циклический гуанозинмонофосфат, в результате чего происходит накопление внутриклеточного кальция и мышца расслабляется [11, 14].

Чрезмерное повышение продукции NO под действием высокого содержания эндотоксинов и цитокинов, возникающих при перитоните, усиливает аутодеструктивное, повреждающее действие последних, способствуя снижению венозного тонуса и периферического сопротивления, развитию гипотензии, депонированию крови и развитию эндотелиальной дисфункции, которая определяется как дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелиальных процессов [11, 12].

Эндотелиальные клетки являются центральным звеном в развитии, прогрессировании и исходе воспаления, а также определяют тип ответной реакции на него. 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. В условиях массивной бактериемии и токсемии активированные макрофаги, лейкоциты, другие цитокинопродуцирующие клетки и циркулирующие в крови цитокины способствуют прогрессирующей неконтролируемой дисфункции эндотелиоцитов. За счет этого поверхность эндотелия приобретает повышенную тромбогенность и адгезивность и, как следствие, возникают микротромбозы, нарушение микроциркуляции, вы-

раженная вазодилатация, повышенная проницаемость сосудистой стенки и гипоксия тканей. В результате развиваются отеки и гиповолемия, нарушается кровоснабжение жизненно важных органов с возникновением их дисфункции (шоковый орган) и образованием в последующем необратимой полиорганной недостаточности [7,8,10-12,47]

Синдром кишечной недостаточности при распространенном перитоните

Пищеварительный тракт в настоящее время рассматривается как физиологический, механический и иммунологический барьер для чужеродных субстанций, Изучая энтеральную недостаточность при перитоните большинство исследователей уделяют внимание патологическим нарушениям, развивающимся в тонкой кишке, так как именно этот отдел кишечной трубки имеет самую большую площадь и оказывает существенное влияние на обменные процессы в организме. Под синдромом кишечной недостаточности понимают функциональные и органические изменения желудочно-кишечного тракта, приводящие к расстройству процессов пищеварения. Причем, вне зависимости от источника перитонита, действуют общие механизмы, приводящие к сочетанному поражению всех функций тонкой кишки: моторной, эвакуаторной, переваривающей, эндокринной, всасывательной [15-17].

В развитии синдрома кишечной недостаточности выделяют 3 стадии: первая – моторно-эвакуаторной дисфункции, вторая – всасывательно-переваривающей дисфункции, третья – универсальной энтеральной недостаточности [16].

Нарушение моторики тонкой кишки при перитоните возникает вследствие обширного раздражения рецепторного поля брюшины и нервно-рефлекторного тормозного воздействия по типу висцеро-висцеральных рефлексов и является по существу компенсаторно-адаптационной реакцией организма направленной на снижение бактериальной контаминации и отграничение воспалительного процесса в брюшной полости [38, 42].

Согласно данным литературы пусковым механизмом угнетения сократительной активности кишечника служит тормозная импульсация, проводимая вегетативными нервами непосредственно к гладкой мускулатуре кишечной стенки и гладкомышечным клеткам кровеносных сосудов на фоне усиления тонуса симпатического и угнетения парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [37].

Дальнейшее развитие и прогрессирование пареза тонкой кишки может быть обусловлено дисфункцией гуморальных механизмов регуляции: выбросом катехоламинов, активацией каллекриин-кининовой системы с избыточным поступлением в кровяной ток гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов, снижением биологической активности клеток APUD-системы - серотонина (субстанции P) и моти-

лина, стимулирующих работу мигрирующего миоэлектрического комплекса кишки, дисрегуляторным поступлением секретина, холецистокинина и энтероглюкагона. Повышение концентрации в крови биологически активных веществ приводит к деполяризации мембран гладкомышечных волокон кишечной стенки с последующей их трансминерализацией. Активация калликреин-кининовой системы, избыточное накопление гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов и других аминов подавляют функцию энтерорецепторов, водителей ритма сокращения, и пульсивную активность кишечника [12, 34].

На стадии моторно-эвакуаторной дисфункции кровообращение в кишечной стенке не изменяется, всасывание пищевых ингредиентов не претерпевает существенных нарушений, газы и жидкость в просвете кишки не накапливаются. При своевременном лечении двигательная активность кишечника восстанавливается самостоятельно, паралитической непроходимости не возникает, нарастания тяжести эндогенной интоксикации не наблюдается [30, 43].

По мере прогрессирования патологического процесса в брюшной полости эфферентная импульсация, поступающая из энтерорецепторов пораженной брюшины и брыжейки, наряду с угнетением двигательной функции тонкой кишки вызывает уменьшение объемного кровотока в мезентериальном бассейне и нарушение микроциркуляции в кишечной стенке. Снижение интрамурального кровотока сопровождается резким снижением интенсивности процессов переваривания и всасывания, прекращается эвакуация содержимого, развивается вторая стадия функциональной кишечной непроходимости. Застой кишечного содержимого приводит к активации гнилостных и бродильных процессов, симбионтного пищеварения, скоплению жидкости и газов в просвете кишки. Все это ведет к растяжению петель тонкой кишки и повышению внутриполостного давления, усугубляя нарушения микроциркуляции и вызывая развитие гипоксии кишечной стенки с формированием стойкого пареза [2, 24].

Паретическое расширение кишечных петель вызывает усиление секреции желудка и кишечника, а нарушения регионарного кровообращения характеризуются воспалительным отеком кишечной стенки вследствие механического сдавления микроциркуляторного звена, затруднением венозного оттока, снижением сосудистого тонуса и повышением проницаемости сосудов, что в свою очередь сопровождается значительной транссудацией жидкости в просвет кишки. При этом артериальное кровоснабжение кишечной стенки сохраняется на относительно достаточном уровне [25, 40].

При перитоните прямое воздействие на кишечную стенку оказывают эндогенные и экзогенные токсины, микробные тела и продукты катаболизма. Из воспалительного очага и паралитически измененного кишечника высвобождается большое количество кис-

лых гидролаз, промежуточных продуктов незавершенного метаболизма (альдегидов, этанола, скатола, кадаверина, сероводорода, индола, аммиака, свободного фенола и др.), которые оказывают повреждающее воздействие на тканевую структуру тонкой кишки. Наиболее уязвимыми являются нейроны межмышечного сплетения, воздействуя на которые, токсические продукты приводят к нарушению холинергической иннервации кишечника и передачи нервных импульсов. В дальнейшем развивающаяся в этих условиях гипоксия кишечной стенки приводит к глубоким нарушениям клеточного метаболизма, гибели нейронов интрамурального нервного аппарата, патологическим изменениям в мышечной оболочке кишечника вплоть до коагуляционного и колликвационного некроза миоцитов [7, 26].

При развитии пареза кишки и нарушении пассажа химуса резко увеличивается количество и изменяется структура внутрипросветной и пристеночной микрофлоры кишечника, происходит интенсивное размножение условно-патогенных микроорганизмов, преимущественно грамотрицательных форм, продуцирующих эндо- и экзотоксины, и патологическая контаминация верхних отделов желудочно-кишечного тракта толстокишечными микроорганизмами с образованием избыточного количества высокотоксичных веществ. Патологическое содержимое желудочно-кишечного тракта в условиях стойкого и длительного пареза становится дополнительным источником эндогенной интоксикации бактериального происхождения и полиорганного инфицирования [2, 12, 15].

В итоге, развивающиеся патофизиологические деструктивные процессы в брюшной полости при перитоните обуславливают угнетение всех функций кишечника: моторной, эвакуаторной, переваривающей, всасывательной, и развивается универсальная энтеральная недостаточность, так называемая «энтераргия», которая характеризует третью стадию функциональной кишечной непроходимости [40].

На этом этапе в связи с патологическим усилением транссудации и паралитической секреции в просвет тонкой кишки поступают большие объемы жидкости, что сопровождается повышением внутрибрюшного давления и острыми прогрессирующими расстройствами обмена веществ, приводящих к нарастанию интоксикации и нарушениям основных параметров гомеостаза. Характерным для этого этапа заболевания является быстрый рост метаболических расстройств: значительная некомпенсированная потеря белка, воды и солей, снижение концентрации калия и натрия в крови на фоне дегидратации тканей и азотемии, развитие метаболического ацидоза и т.д. [25, 26].

Результаты проведенных экспериментов показали, что рано наступающие нарушения функционального состояния тонкой кишки при перитоните, с последующими расстройствами микроциркуляции и присоединяющимися явлениями воспаления слизи-

стой оболочки, обуславливают дистрофические и некробиотические поражения эпителиоцитов. По мере прогрессирования ишемии, энтероциты, располагающиеся в дистальной части ворсинок, отодвигаются от подлежащей собственной пластины из-за нарастающего отека и смываются в просвет кишечной трубки. В результате, мышечный слой и серозная оболочка кишки подвергаются воздействию кишечного содержимого. Перерастяжение кишечных петель, внутрикишечная гипертензия, а также длительная ишемия и гипоксия кишечной стенки приводит к потере ее барьерной функции и «прорыву» патогенной микрофлоры и токсических субстанций в лимфатическое русло, порталный кровоток и свободную брюшную полость. Транслокация бактерий и их токсинов из просвета желудочно-кишечного тракта во внутренние среды организма делает кишечник мощным источником эндотоксикоза, способствует генерализации инфекции с последующей дисфункцией органов - мишеней и во многом определяет течение заболевания и его исход [27, 36].

Таким образом, ранние функциональные расстройства и последующее органическое повреждение кишечника с развитием синдрома кишечной недостаточности является одним из ведущих факторов в патогенезе перитонита. При этом, развивающаяся транслокация кишечной флоры может быть первичным или вторичным механизмом инициации и распространения системного воспалительного ответа, который обуславливает продолжение септического синдрома и развитие полиорганной недостаточности. По мнению ряда авторов, энтеральная недостаточность служит «мотором» абдоминального сепсиса, поскольку повреждение анатомо-физиологической целостности ЖКТ включается в порочный круг метаболического дистресс-синдрома и глубокого угнетения интестинальных механизмов противоинфекционной защиты [6, 17, 35].

Синдром интраабдоминальной гипертензии в патогенезе распространенного перитонита

В последние годы большое внимание уделяется роли повышения внутрибрюшного давления (ВБД) и внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) в патогенезе РП.

В норме ВБД находится в пределах от 0 до 5 мм рт. ст. и незначительно колеблется в связи с дыханием [16, 21]. При перитоните ВБГ регистрируется более чем у 30% больных. Небольшое повышение давления в брюшной полости до 10-15 мм рт. ст. наблюдается при проведении искусственной вентиляции легких, в конце и в ближайшие часы после ушивания лапаротомной раны. Такое повышение давления легко переносится и не оказывает отрицательного влияния на функции жизненно важных органов. При достижении интраабдоминальной гипертензии уровня 15 мм рт. ст. и выше наступает существенное нарушение кровообращения внутренних органов брюшной и грудной полостей, забрюшинного пространства, что может приводить к

развитию печеночно-почечной, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности [18, 21, 46].

В литературе нет единого мнения относительно точного значения ВБД, которое характеризуется как интраабдоминальная гипертензия. Однако, согласно решению конференции Всемирного общества по изучению абдоминального компартмент-синдрома (WSACS) от 2004 года, устойчивое повышение давления в брюшной полости до 12 мм рт. ст. и более, регистрируемое как минимум при трех стандартных измерениях с интервалом 4-6 часов, определяется как ВБГ [13, 16, 19].

ВБГ является предшественницей в развитии синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ). В настоящее время под СИАГ понимается стойкое повышение ВБД более 20 мм рт. ст., которое ассоциируется с манифестацией органной недостаточности/дисфункции [13, 19].

В условиях РП с явлениями абдоминального сепсиса, выраженным синдромом эндогенной интоксикации, развившимися микроциркуляторными и клеточными нарушениями, увеличение уровня ВБД усугубляет развитие и течение ПОН, конкурируя с ключевыми патогенетическими факторами в развитии системных расстройств [23].

В основе возникновения неблагоприятных последствий лежит увеличение давления в ограниченном пространстве. СИАГ аналогичен другим синдромам в замкнутом пространстве (тампонаде перикарда, внутричерепной гипертензии, напряженному гемопневмотораксу). Развивающийся неконтролируемый рост ВБД приводит к нарушению кровообращения, гипоксии и ишемии расположенных в этом пространстве органов и тканей, снижая их функциональную активность.

Изучение влияния повышенного уровня ВБД выявило отрицательные эффекты на все системы и органы. По образному выражению Sugerman H. и соавторов [46], ВБГ действует на организм больного «от макушки до носков».

Многочисленными исследованиями было показано, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при ВБГ вызваны в основном компрессией крупных сосудов. Повышение давления в брюшной полости приводит к замедлению кровотока в нижней полой вене и уменьшению венозного возврата. За счет смещения диафрагмы происходит повышение внутригрудного давления, что еще больше усугубляет снижение венозного возврата. Непосредственная механическая компрессия сердца и магистральных сосудов вызывает повышение давления в системе малого круга кровообращения. Вышеперечисленные факторы приводят к уменьшению сердечного выброса и повышению общего периферического сопротивления сосудов, ЦВД и давления заклинивания легочной артерии [19, 28].

Подъем ВБД оказывает существенное влияние на систему дыхания, нарушая эффективную вентиляцию. Пассивный подъем диафрагмы передает высокое давление на плевральную полость, снижает статическую и динамическую растяжимость легких. Повышенное внутригрудное давление ведёт к снижению дыхательного объема и функциональной остаточной емкости легких, коллабированию альвеол базальных отделов, развитию участков ателектаза. Перечисленные изменения в дыхательной системе приводят к прогрессированию гипоксемии, гиперкапнии, респираторного ацидоза, увеличению пикового инспираторного и внутриплеврального давлений. Происходит изменение вентиляционно-перфузионных отношений с увеличением шунтирования крови в легких. У пациентов развивается острая дыхательная недостаточность, что требует их перевода на искусственную вентиляцию легких [16,29].

Повышение ВБД сопровождается нарушением функции почек. Компрессия почечных сосудов при ВБГ вызывает сокращение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Было отмечено, что олигоурия, предположительно, начинается при ВБГ более 10-15 мм рт. ст., а анурия развивается при ВБГ более 30 мм рт. ст. При этом возможными причинами развития почечной недостаточности могут являться повышение почечного сосудистого сопротивления, компрессия почечных вен, снижение сердечного выброса и повышение уровня антидиуретического гормона, ренина и альдостерона [32].

Следует отметить, что после устранения ВБГ гемодинамические показатели и показатели внешнего дыхания восстанавливаются достаточно быстро, в то время как почечные нарушения сохраняются в течение более длительного времени.

ВБГ вызывает также неврологические осложнения, которые обусловлены повышением внутричерепного давления. Механизмами развития внутричерепной гипертензии, вероятнее всего, являются затруднение венозного оттока по яремным венам вследствие повышенного внутригрудного давления и ЦВД, а также влияние ВБГ на ликвор через эпидуральное венозное сплетение [16,46].

Изучение влияния ВБГ на органы брюшной полости показало, что повышение ВБД более чем на 15

мм рт. ст. вызывает редукцию кровотока во всех органах интра- и ретроперитонеального пространства, за исключением надпочечников. Измерения перфузии в мозговом веществе надпочечников показало парадоксальное повышение в нем кровотока при ВБД до 40 мм рт. ст. [23]. Было также отмечено, непропорциональное сокращение органного кровотока относительно снижения сердечного выброса. Исследования показали, зависимость кровообращения в брюшной полости от разницы среднего артериального и ВБД. Эта разница, названная перфузионным давлением брюшной полости и является величиной, определяющей уровень ишемии внутренних органов [23].

Установлено, что при ВБГ снижение спланхического кровотока и прямая компрессия полых органов приводит к нарушению микроциркуляции и ишемии кишечной стенки, ее отеку с развитием внутриклеточного ацидоза. Это способствует трансудации и экссудации жидкости, прогрессированию синдрома энтеральной недостаточности и усугублению ВБГ. Образуется порочный круг. При увеличении ВБД свыше 25 мм рт. ст. развивающаяся ишемия кишечной стенки способствует транслокации бактерий и их токсинов в мезентериальный кровоток, что приводит к прогрессированию синдрома эндогенной интоксикации и абдоминального сепсиса [19,28,33].

Приведенные данные о влиянии повышенного ВБД на различные органы и системы организма свидетельствуют о том, что СИАГ играет важное значение в патогенезе системной и органной декомпенсации у пациентов с РП. Наличие самого перитонита и связанных с ним нарушений гомеостаза во многом ускоряет развитие СИАГ. При этом тяжесть течения заболевания с возможным развитием ПОН увеличивается пропорционально скорости увеличения ВБД [16,24,44].

Таким образом, невозможность макроорганизма локализовать инфекционный процесс в одном из отделов брюшной полости, массивный выброс медиаторов воспаления и проникновение их наряду с эндотоксинами в кровь, запуск цитокинового каскада в системном кровотоке и поражение эндотелия, формирование ССВР и абдоминального сепсиса, развитие энтеральной недостаточности и внутрибрюшной гипертензии являются важными звеньями в патогенезе распространенного перитонита, определяющими его течение и исход.

Список литературы

1. Гельфанд Е. Б., Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции. Анестезиология и реаниматология 2000; 3: 29-34.
2. Глухов А. А., Жданов А.И., Андреев А.А. Многокомпонентная интестинальная терапия в комплексном лечении острого распространенного перитонита. Журнал теоретической и практической медицины 2003; 1: 1: 36-38.
3. Горобец Е. С. Современные тенденции в периоперационной инфузионной терапии. CONSILIUM MEDICUM 2004; 4: 6: 312-319.
4. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдошенко А.Л. Перитонит. ГОЭТАР-МЕД М 2002; 238.
5. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы). Хирургия 2000; 3: 44-46.

6. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Ефимова И.С. Перитонит и абдоминальный сепсис. Инфекции в хирургии 2004; 2: 2-8.
7. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис Минск: Новое знание 2003; 237.
8. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. М МАИК «Наука / Интерпериодика» 2001; 343.
9. Мейснер М., Рейнхарт К. Новое в диагностике сепсиса: Пер с англ. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Архангельск 2005; 213-222.
10. Пасечник И.Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных. Вестн. интенсивной терапии 2004; 3: 27-31.
11. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума). Приложение Consilium medicum Хирургия 2008; 1: 3-10.
12. Рыбачков В.В., Майоров М.И., Маканов О.А. Нейрогуморальные изменения при острой кишечной непроходимости. Вестник хирургии им. И.И.Грекова 2005; 1: 25-28.
13. Роцин Г.Г., Мищенко Д.Л., Шлапак И.П. и др. Синдром абдоминальной компрессии: клинико-диагностические аспекты. Укр. журн. экстремальной медицины им. Г.О. Можаяева 2002; 3: 2: 67-73.
14. Сабиров Д.М., Батилов У.Б., Саидов А.С. Внутривнутрибрюшная гипертензия – реальная клиническая проблема. Вестн. интенсив. терапии. 2006; 1: 21-23.
15. Савельев В.С., Петухов В.А., Сон Д.А. и др. Новый метод энтеросорбции при синдроме кишечной недостаточности. Анналы хирургии. 2005; 1: 29-32.
16. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит. М Изд-во Литера 2006; 206.
17. Сажин В.П., Авдовенко А.П., Юрищев В.А. Современные тенденции хирургического лечения перитонита. Хирургия 2007; 11: 36-39.
18. Скорляков В.В., Стагннев Д.В., Закусилов Д.И. Профилактика повторных санаций брюшной полости у больных с распространенным перитонитом. Материалы II Всерос. конф. хирургов. Ростов-на-Дону 2003; 42-43.
19. Чадаев А.П., Хрипун А.И. Перитонит и внутрибрюшное давление. Патогенетические аспекты. Диагностическая и лечебная тактика. М 2003; 150.
20. Arsejivic D., Garcia I., Vesin C. Differential roles of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mouse hypermetabolic and anorectic responses induced by LPS. Europ. Cytokine Netw 2000; 11: 4: 662-668.
21. Bloechle C., Kluth D., Holstein A.F. A pneumoperitoneum perpetuates severe damage to the ultrasound integrity of parietal peritoneum in gastric perforation-induced peritonitis in rats. Surg. Endosc. 1999; 13: 683-688.
22. Bone R.C. Sepsis, SIRS and CARS. Crit. Care Med. 1996; 24: 1125-1129.
23. Cheatham M.L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. New horiz. 1999; 7: 96-115.
24. Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G. et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. J Trauma. 2000; 49: 4: 621-626.
25. Cronk D. R. et al. Malnutrition impairs post-resection intestinal adaptation. J. Parenter. Enteral. Nutr. 2000; 34: 76-80.
26. De Waele J.J. et al. Postoperative lavage and demand surgical intervention in the treatment of acute necrotizing pancreatitis. Acta Chir. Belg. 2000; 100 (I): 16-20.
27. Dupont H., Csrbon C., Carlet J.T. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 2028-2033.
28. Eddy V., Nunn C., Morris J. Abdominal compartment syndrome. The Nashville experience. Surg. Clin. North Am. 1997; 77: 801-812.
29. Fujimura N., Sumita S., Aimonio M. et al. Effect of free radical scavengers on diaphragmatic contractility in septic peritonitis. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2000; 162: 6: 2159-2165.
30. Efron D. T., Most D., Barbul A. Role of nitric oxide in wound healing. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2000; 3: 197-204.
31. Fame E., Thomas L., Equils O., Arditi M. LPS and TNF, upregulate TLP-2 expression in human microvascular endothelial cells. J. Endotoxin Res. 2000; 6: 143-145.
32. Harrahill M. Intra-abdominal pressure monitoring. J. Emerg. Nurs. 1998; 5: 465-466.
33. Gargiulo N.J., Simon R.J., Leon W., Machiedo G.W. Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. Arch Surg. 1998; 133(12): 1351-1355.
34. Hill A.G. Initiators and propagators of the metabolic response to injury. World J. Surg. 2000; 24: 6: 624-629.
35. Hoffman J.N., Faist E. Coagulation inhibitor replacement during sepsis: useless? Crit. Care. Med. 2000; Sep: 28: 74-76.
36. Kayama S., Mitsuyama M., Sato N., Hatakeyama C. Overgrowth and translocation of Escherichia coli from intestine during prolonged enteral feeding in rats. J. Gastroenterol. 2000; 35: 15-19.
37. Llewelyn M., Cohen J. New insights into the pathogenesis and therapy of sepsis and septic shock. Curr. Clin. Top. Infect. Dis. 2001; 21: 148-171.
38. Martinez-Ordaz J.L., Suarez-Moreno R.M., Filipez-Aguilar O.J., Blanco-Benavides Relaparotomy on demand: factors related to mortality. Cir. Cir. 2005; May-Jun.: 73: 3: 175-178.
39. Mulari K., Leppaniemi A. Severe secondary peritonitis following gastrointestinal tract perforation. Scan. J. of Surgery. 2004; 93: 3: 204-208.
40. Nobaek S. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. Scand Gastroenterol. 2000; 95: 5: 1231-1238.
41. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines. Chest. 2000; 117: 4: 1162-1172.
42. Paterson R.L., Webster N.R. Sepsis and the inflammatory response syndrome. J. R. Coll. Surg. Edinb. 2000; Jun.: 45 (3): 178-182.
43. Plank L.D., Hill G.L. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. World J. Surg. 2000; 24: 6: 630-638.
44. Robledo F.A., Luque-de-Leon E., Suarez R. et al. Open versus closed management of the abdomen in the surgical treatment of severe secondary peritonitis: a randomized clinical trial. Surg. Infect.(Larchmt). 2007; 1: 68-72.

-
45. *Slifka M.K., Whitton J.L.* Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J. Mol. Med.* 2000; 78: 2: 74-80
46. *Sugerman H. J., Bloomfield G. L., Saggi B.W.* Multisystem organ failure secondary to increased intra-abdominal pressure. *Infection.* 1999; 27: 61-66.
47. *Van der Poll T., van Deventer S.J.H.* Bacterial sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 1999; 13: 2: 413-426.
Поступила 29.11.2011 г.

Информация об авторах

1. Суковатых Борис Семенович – д.м.н., проф, зав. кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета; e-mail: kaf.obsh_hir@kurskmed.com
2. Блинков Юрий Юрьевич – к.м.н., доц. кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета; e-mail: kaf.obsh_hir@kurskmed.com
3. Фролова Оксана Геннадьевна – к.м.н., асс. кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета; e-mail: kaf.obsh_hir@kurskmed.com