

Синдром эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом

О.А.ТЕРЕЩЕНКО, А.А.БОТАШЕВ, Ю.В.ПОМЕЩИК, Э.А.ПЕТРОСЯН, В.И.СЕРГИЕНКО

Endogenous intoxication syndrome and system inflammatory reaction in choleperitonitis, complicated by abdominal sepsis

O.A.TERESHENKO, A.A.BOTASHEV, Yu.V.POMESHNIK, E.A.PETROSYAN, V.I.SERGIENKO

Кубанский государственный медицинский университет

Научно-исследовательский институт физико-химической медицины, г. Москва

Институт молекулярных наук им. А.И.Виртанена

Университет Восточной Финляндии, Куопио, Финляндия

Использование высоких технологий в хирургии желчнокаменной болезни зачастую служит причиной ятрогенных осложнений, одним из которых является желчный перитонит [13]. Совершенствование традиционной и видеоэндохирургической техники операций при желчнокаменной болезни, к сожалению, не застраховывают хирурга от ятрогенных повреждений желчных протоков [5, 6, 8]. При этом частота повреждений желчных протоков при открытой холецистэктомии составляет 0,1-0,8%, в то время как при лапароскопических холецистэктомиях в период освоения метода и накопления опыта – от 0,3 до 8% [2, 7, 9].

Наиболее частыми осложнениями являются несостоятельность швов желчеотводящего анастомоза, затек желчи в поддиафрагмальное пространство и абсцедирование, гемобилия, желчный перитонит с послеоперационной летальностью равной 18-20% [3].

Многочисленными исследованиями установлено, что среди микроорганизмов, выделяемых из желчного пузыря больных холециститом и желчнокаменной болезнью, ведущее место занимают условно-патогенные энтеробактерии, как результат функциональных и структурных изменений кишечника [18, 39]. Поэтому, главной причиной возникновения абдоминального сепсиса желчного происхождения может служить транслокация микрофлоры в портальное русло с последующим её поступлением в системный кровоток [4, 46]. Комплекс описанных изменений лежит в основе синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), сопровождающегося системным эндотелиозом с формированием разнообразных патофизиологических сдвигов [16, 17].

При перитоните в условиях длительной атонии кишечника или при нарушении мезентерального кровоснабжения на уровне микроциркуляторного русла, вызванного стазом и агрегацией эритроцитов, важную роль в развитии системного воспаления играет транслокация микрофлоры из просвета кишечника

[55]. Более того, кишечник способен самостоятельно вырабатывать провоспалительные факторы (α -TNF, IL-1, оксиданты), которые активируют нейтрофилы, фактор активации тромбоцитов, фрагменты системы комплемента и, следовательно, способствуют развитию окислительного стресса, являющегося важным патогенетическим звеном ССВР [15, 22].

Среди факторов повреждения, ведущих к запуску ССВР, одно из главных мест отводится эндотоксину, или липополисахариду, источником которого являются грамотрицательные бактерии, большинство из которых относится к числу условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих патологический процесс лишь при ослаблении естественного иммунитета организма [14].

Известно, что липополисахарид грамотрицательных бактерий индуцирует секрецию моноцитами, макрофагами и нейтрофилами провоспалительных цитокинов [20, 30, 33, 49], где триггерами выступают эйкозаноиды, биогенные амины, продукты активации системы гемостаза и комплемента, свободные радикалы [25-27, 29], действие которых проявляется типичными признаками эндогенной интоксикации в виде лихорадки, нарушения гемодинамики, гемостаза, а в последующем приводит к полиорганной недостаточности.

Основную роль в развитии эндогенной интоксикации играют, так называемые, молекулы средней массы с молекулярной массой от 500 до 5000 Д [12, 21]. Многие из них ингибируют процессы биосинтеза белка, эритропоэз и лейкопоэз, угнетают глюконеогенез, нарушают тканевое дыхание, вызывают иммунотоксические реакции, подавляют активность микросомальной монооксидазной системы печени, разобщают процессы окисления и фосфорилирования, нарушают структурно-функциональную организацию мембран клеток крови и эндотелия сосудов, вызывают расстройство микроциркуляции, угнетают фагоцитоз и

др. [1, 12, 21]. Попадая в легкие, с одной стороны они подвергаются биодеградации, а с другой – запускают механизмы аутодеструкции и развития эндотоксемии. Поскольку именно количественное накопление токсических агентов в кровотоке приводит к генерализации программной составляющей воспаления, развитие эндогенной интоксикации является ранним этапом ССВР, а синдром эндогенной интоксикации – синоним ССВР.

Центральной молекулой запуска воспалительной реакции при развитии ССВР является CD14 – протеин с молекулярной массой 55 кД [24, 54], обильно экспрессируемый на мембране моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и многих других клеток. Он улавливает первичные сигналы любого повреждения на уровне макроорганизма независимо от его этиологии [41, 58]. Эта молекула не только связывает липополисахариды грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, но и является первичным рецептором белков теплового шока [56], которые сигнализируют иммунной системе о повреждении собственной клетки. Белки теплового шока активируют моноциты и макрофаги, индуцируя выработку провоспалительных цитокинов – α -TNF, IL-6, а также эндотелий сосудов. Дальнейшая внутриклеточная передача сигнала происходит за счет включения ассоциированных внутриклеточных сигнальных каскадов, приводящих к фосфорилированию и регуляции функций многих клеточных белков. При этом наибольшее значение среди них имеет главный регулятор воспалительного процесса – ядерный фактор транскрипции NF- κ B, который является критической точкой пересечения ряда сигнальных путей, в том числе ведущих к синтезу провоспалительных цитокинов [27, 48, 51, 53].

Общеизвестно, что характер изменения ССВР в большей мере определяется состоянием сосудистого эндотелия [38, 41, 52], которое обеспечивает текучесть крови, предотвращая контакт между ее клеточными элементами и прокоагулянтами субэндотелия через экспрессию адгезивных молекул (гепариноподобных молекул, ингибиторов тканевого фактора, тромбомодулина), находящихся на поверхности клеточных мембран [23].

Нарушение функций эндотелиальных клеток, как правило, связано с их активацией, которая может быть индуцирована цитокинами, процессами перекисного окисления липидов или протеолиза [11, 38, 59].

Одновременно установлено, что цитокины, тромбин, а также гипоксия являются индукторами синтеза тканевого фактора (TF) эндотелиальными клетками, который стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), что приводит к повышению прокоагулянтных и снижению профибринолитических свойств эндотелия [28, 34, 43, 59]. Направленность этого процесса будет зависеть от полноты присутствия активирующих стимулов и их концентрации. Под действием таких факторов, как α -TNF и IL-1, эндотели-

альные клетки теряют тромбомодулин и гепариноподобные молекулы [42, 43]. Одновременно TNF- α , IL-1 и фактор активации тромбоцитов (PAF) способствуют образованию индуцибельной (iNOS) синтазы, которая способствует уменьшению агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов. Как α -TNF, так и IL-1, индуцируя прокоагулянтную активность, облегчают тромбообразование ингибируя тромбомодулин/протеин, а также блокируют растворение фибрина путем стимуляции PAI-1 типа I, что ведет к закупорке сосудов и локальному прекращению кровотока непосредственно в очаге инфекции [34, 38, 43]. Стимуляция эндотелиальных клеток провоспалительными цитокинами влечет за собой микрососудистые тромбозы и микрокровотечения в разных тканях с поражением функций органов (легких, почек, надпочечников) [23, 25, 38]. При этом функция эндотелиоцитов резко перестраивается на реализацию прокоагулянтного, вазоконстрикторного и провоспалительного действия, которые являются обратимыми [35, 45].

Таким образом, суммарное действие провоспалительных цитокинов нарушает фибринолитический баланс поверхности эндотелия, сдвигая его в сторону свертывания путем усиления экспрессии PAI-1.

В свою очередь, активированные эндотелиальные клетки сами продуцируют цитокины, которые в той или иной степени участвуют в патогенезе воспалительной реакции. Так, например, IL-1 и IL-6 опосредуют острофазный ответ печени с усилением синтеза фибриногена, С-реактивного белка, а IL-1 повышает экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных и воспалительных клетках. При взаимодействии с лейкоцитами и моноцитами активированные эндотелиальные клетки экспрессируют факторы свертывания и, таким образом, увеличивают локальные прокоагулянтные реакции [25, 47]. Отсюда защитная реакция эндотелиальных клеток на интоксикацию или инфекцию в основном будет направлена на быстрое связывание агонистов типа гистамина или тромбина, что будет способствовать локализации воспаления или содействовать его распространению [10, 19, 34, 40].

Таким образом, воспалительные медиаторы вызывают эндотелиальную экспрессию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, обеспечивая связь между тромбозом и воспалением.

В настоящее время установлено, что развитие ССВР происходит в том случае, если процесс захватывает интегративную функцию сосудистого эндотелия [31, 37]. Активация цитокиновых рецепторов, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток, запускает целый каскад реакций, чему предшествует повышение транскрипции молекул транскрипционного фактора NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би») и транскрипционного фактора активирующего протеина-1 (AP-1) [57].

В свою очередь, активация NF- κ B зависит от формирования кислородных радикалов. Многие при-

родные и синтетические антиоксиданты способны блокировать активацию NF-κB и, соответственно, подавлять стимулирующие эффекты цитокинов на эндотелиальные клетки [36, 43]. При этом антиоксиданты поддерживают NF-κB в неактивной форме и именно с этим связана ингибция экспрессии генов, кодирующих адгезивные молекулы [32, 43].

Физиологическим механизмом регуляции экспрессии адгезивных молекул эндотелием сосудов служит продукция этими клетками оксида азота (NO), который блокирует цитокининдуцированную экспрессию адгезивных молекул через NF-κB-механизм. В частности, показано, что NO существенно повышает

экспрессию I-κBα – цитозольного ингибитора NF-κB [44]. Этот эффект NO приводит к снижению адгезивных молекул ICAM-1, E-селектина и P-селектина, а также секрецию некоторых цитокинов, в том числе IL-6 [50].

Таким образом, повышение уровня молекул средней молекулярной массы и цитокинов в крови в совокупности с признаками эндотелиальной дисфункции, нарушением гемостаза и выраженным изменением концентрации острофазовых белков при перитоните вообще и желчном перитоните в частности, должно рассматриваться в рамках целостного представления о системном воспалении.

Список литературы

1. Беляков Н.А., Мирошниченко А.Г., Малахова М.Я., Изотова О.Г. Верификация эндотоксикоза у больных с разлитым перитонитом. Эфферентная терапия. 1995; 2: 14-19.
2. Богданов С.Н., Буткевич А.Ц., Воробьев Ю.А. Хирургическое лечение ятрогенных повреждений желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии. Анналы хирургической гепатологии. 2008; 3: 109-110.
3. Борисов А.Е., Левин Л.А., Кубачев К.Г. Осложнения лапароскопической холецистэктомии. Эндоскопическая хирургия. 2001; 3: 34-40.
4. Вальшиев А.В. и др. Роль персистирующей условно-патогенной микрофлоры кишечника при дисбиозе в возникновении заболеваний гепатобилиарной системы. Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. 1997; 4: 87-88.
5. Галлингер Ю.И., Карпенкова В.И. Лапароскопическая холецистэктомия: опыт 3165 операций. Эндоскопическая хирургия. 2007; 2: 3-7.
6. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. М. 2006; 568.
7. Галямова С.В., Ширинский В.Г., Галямов Э.А. и др. Осложнения при выполнении сложных эндохирургических вмешательств: состояние проблемы. Эндоскопическая хирургия. 2008; 1: 25-29.
8. Генюк В.Я. Эндоскопические технологии – метод профилактики осложнений. Эндоскопическая хирургия. 2008; 3: 13-15.
9. Глухов А.А., Кошелев П.И., Лейбельс В.Н. Лечение «свежих» повреждений внепеченочных желчных протоков. Анналы хирургической гепатологии. 2008; 3: 115-116.
10. Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б., Соколян Н.А. Аутоиммунная патология эндотелия. Медицинская иммунология. 2004; 1-2: 25-36.
11. Кирсанова А.К. Механизмы нарушения функции эндотелия сосудов при септических состояниях. Анестезиология и реаниматология. 2003; 6: 72-75.
12. Краковский М.Э., Аширметов А.Х. Основные патогенетические механизмы нарушения интоксикации различного генеза. Вестник АМН СССР. 1989; 12: 70-76.
13. Курбанов К.М., Даминова Н.М. Диагностика и тактика лечения послеоперационного желчного перитонита. Хирургия. 2007; 8: 38-42.
14. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии. Архив патологии. М. 1996; 2: 8-13.
15. Салахов И.М., Ипатов А.И., Конев Ю.В., Яковлев М.Ю. Современные аспекты патогенеза эндотоксического шока. Успехи современной биологии. 1998; Вып. 1: 33-50.
16. Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Боташев А.А., Терещенко О.А. Роль системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе желчного перитонита. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011; 2: 60-63.
17. Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Боташев А.А., Терещенко О.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее коррекции при экспериментальном желчном перитоните. Хирургия. 2012; 3: 54-58.
18. Скворцова Т.Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушениями двигательной функции и микробиоценоза кишечника. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2007; 24.
19. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов. Медицинская иммунология. 2001; 4: 499-514.
20. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.И. Системное воспаление миф или реальность? Вестник РАН. 2004; 3: 219-225.
21. Щербача Н.А. Состояние ферментативных систем миокарда в условиях эндогенной интоксикации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 1993; 44.
22. Adams J.M., Hauser C.J., Adams C.A. Jr. et al. Entry of gut lymph into the circulation primes rat neutrophil respiratory burst in hemorrhagic shock. Crit. CareMed. 2001; 29: 11: 2194-2198.
23. Aird W.C. The role of endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood. 2003; 101: 10: 3765-3777.
24. Asea A., Rehli M., Kabingu E. et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of tolllike receptor (TLR) 2 and TLR4. J. Biol. Chem. 2002; 277: 17: 15028-15034.
25. Balkwill F. Cytokine amplification and inhibition on immune and inflammatory responses. J. Vira Hepatitis. 1997; 4: 2: 6-15.

26. *Bhattacharyya J., Biswas S., Datta A.G.* Non-extensive thermodynamics, heavy ion collisions and particle production at RHICenergies. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11: 3: 359-368.
27. *Bhattacharyya S., Mandal D., Sen G.S. et al.* Tumor-induced oxidative stress perturbs NF κ B activity augmenting TNF α -mediated T cell death: protection by curcumin. *Cancer Research.* 2007; 67: 1: 362-370.
28. *Binotto M.A., Maeda N.Y., Lopes A.A.* Evidence of endothelial dysfunction in patients with functionally univentricular physiology before completion of the Fontan operation. *Cardiol. young.* 2005; 15: 1: 26-30.
29. *Bone R.C.* Modulators of coagulation. A critical appraisal of their role in sepsis. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 7: 1381-1389.
30. *Bone R.C.* Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 8: 680-687.
31. *Bottiger B.W., Motsch J., Braun V. et al.* Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Critical Care Medicine.* 2002; 30: 11: 2473-2480.
32. *Brown D.M., Hutchison L., Donaldson K. et al.* The effect of oxidative stress on macrophages and lung epithelial cells: the role of phosphodiesterases 1 and 4. *Toxicol. lett.* 2007; 168: 1: 1-6.
33. *Bultinck J., Brouckaert P., Cauwels A.* The in vivo contribution of hematopoietic cells to systemic TNF and IL-6 production during endotoxemia. *Cytokine.* 2006; 36: 3-4: 160-166.
34. *Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al.* Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998; 91: 10: 3527-3561.
35. *De Martin R., Hoeth M., Hofer-Warbinek R., Schmid J.A.* The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 11: 883-888.
36. *Dichtl W., Dulak J., Frick M. et al.* HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1: 58-63.
37. *Hack C.E., Zeerleder S.* The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 7: 521-527.
38. *Hajjar K.A., Deora A.* New concepts in fibrinolysis and angiogenesis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2000; 2: 5: 417-421.
39. *Hao W.L., Lee Y.K.* Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol.* 2004; 268: 491-502.
40. *Harlan J.M., Winn R.K.* Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 5: 5214-5219.
41. *Hiki N., Mimura Y., Ogawa T. et al.* Pathophysiological relevance of the CD14 receptor in surgical patients: biological activity of endotoxin is regulated by the CD14 receptor. *Innate Immunity.* 2001; 7: 6: 461-466.
42. *Levi M., ten Cate H., Van der Poll T.* Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 5: 220-224.
43. *Mantovani A., Garlanda C., Introna M., Vecchi A.* Regulation of endothelial cell function by proand anti-inflammatory cytokines. *Transplant. Proc.* 1998; 30: 8: 4239-4243.
44. *Meager A.* Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1999; 10: 1: 27-39.
45. *Mercie P., Belloc F., Bihlou-Nabera C. et al.* *J. Lab. Clin. Med.* 2000; 136: 402-411.
46. *Mukaiya M. et al.* Isolated bacteria and susceptibilities to antimicrobial agents in biliary infections. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52: 63: 686-690.
47. *Nieto N.* Modulation of reactive oxygen species in endothelial cells by peroxynitrite-treated lipoproteins. *Hepatology.* 2006; 44: 6: 1487-1501.
48. *Niu J., Chang Z., Peng B. et al.* Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor-7-regulated cell migration and invasion through activation of NF-kappaB transcription factors. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 9: 6001-6011.
49. *Paterson R.L., Webster N.R.* Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *J. Roy. Coll. Surg. Edinb.* 2000; 45: 6: 178-182.
50. *Peng H.B., Spiecker M., Liao J.K.* Inducible nitric oxide: an autoregulatory feedback inhibitor of vascular inflammation. *J. Immunol.* 1998; 161: 4: 1970-1976.
51. *Pladzyk A., Reddy M., Yadav U.C. et al.* Inhibition of Aldose Reductase Prevents Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in Human Lens Epithelial Cells. *Inves. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 12: 5395-5403.
52. *Reinhart K., Bayer O., Brunkhorst F., Meisner M.* Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 5: 302-312.
53. *Saadane A., Masters S., Didonato J. et al.* Parthenolide inhibits I κ B kinase, NF-kappaB activation, and inflammatory response in cystic fibrosis cells and mice. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007; 36: 6: 728-736.
54. *Shan Y.X., Jin S.Z., Liu Y., Liu S.Z.* Ionizing radiation stimulates secretion of proinflammatory cytokines: dose-response relationship, mechanisms and implications. *Radiat. Environ. Biophys.* 2006; 46: 1: 21-29.
55. *Sun H.B., Yokota H.* Reduction of cytokine-induced expression and activity of MMP-1 and MMP-13 by mechanical strain in MH7A rheumatoid synovial cells. *Matrix Biol.* 2002; 21: 3: 263-270.
56. *Thomas X., Campos L., Mounier C. et al.* Expression of heat-shock proteins is associated with major adverse prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2005; 29: 9: 1049-1058.
57. *Topper J.N., Gimbrone M.A.* Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol. Med. Today.* 1999; 5: 1: 40-46.
58. *Tsujimoto H., Ono S., Majima T. et al.* Differential toll-like receptor expression after ex vivo lipopolysaccharide exposure in patients with sepsis and following surgical stress. *Clin. Immunol.* 2006; 119: 2: 180-187.
59. *Van der Poll T., Buller H.T., Ten Cate H. et al.* Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *New Engl. J. Med.* 1990; 322: 7: 1622-1627.

Поступила 15.06.2012 г.

Информация об авторах

1. Терещенко Олег Анатольевич – к.м.н., зав. отд. детской хирургии Детской краевой клинической больницы, г. Краснодар; e-mail: superego_ksmu@mail.ru
2. Боташев Алибек Амырбиевич – к.м.н., докторант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанского государственного медицинского университета
3. Помещик Юрий Владимирович – к.м.н., научный сотрудник отдела нейробиологии Института молекулярных наук им. А.И.Виртанена, Университет Восточной Финляндии; e-mail; yuriy.pomeshchik@mail.ru
4. Петросян Эдуард Арутюнович – д.м.н., проф., зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанского государственного медицинского университета; e-mail: superego_ksmu@mail.ru
5. Сергиенко Валерий Иванович – д.м.н., проф., академик РАМН, директор научно-исследовательского института физико-химической медицины, г. Москва; e-mail: vl1@pochta.ru