Хирургические болезни

Под редакцией
академика РАМН М.И. Кузина

Учебник

4-е издание,
переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов образовательных организаций высшего профессионального образования, обучающихся по направлению подготовки «Лечебное дело», по дисциплине «Хирургические болезни»

Регистрационный номер рецензии 396 от 18 сентября 2014 г.
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

Глава 1
СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ВОСПАЛЕНИЕ

Среди хирургических заболеваний значительное место занимают острые воспалительные заболевания, связанные с внедрением инфекции, повреждением (механическая и термическая травма) и некрозом тканей (например, при остром панкреатите). Реакция на воспаление является врожденной. Повреждение и инфицирование тканей активируют клеточную систему иммунной защиты, предназначенную для удаления внедрившихся микроорганизмов, нежизнеспособных клеток и чуждых организму веществ, обладающих антигенами. Воспалительная реакция в ответ на повреждения развивается по одним и тем же закономерностям как при внедрении инфекции, так и при воздействии травмы, очагов некроза тканей, ожогов и некоторых других факторов.

При **легкой агрессии** в ответ на повреждающие факторы развивается **местная реакция** на воспаление, не нарушающая функцию жизненно важных органов. Она защищает организм от патогенных факторов, отграничивает чужеродное от своего, уничтожает микроорганизмы, удаляет остатки погибших клеток, чужеродных веществ, не вызывая дисфункции жизненно важных органов, чем способствует регенерации поврежденных тканей, восстановлению нарушенных функций и выздоровлению.

При **тяжелой агрессии** часто развивается *синдром системной реакции на воспаление* (ССРВ), *протекающий как тяжелое общее заболевание всего организма с дисфункцией органов и систем, иногда с развитием полиорганной недостаточности, сепсиса*. Для того чтобы избавиться от терминологических разногласий при описании сепсиса и системной реакции на воспаление при тяжелой агрессии, специальная комиссия предложила стандартную терминологию. Системную реакцию организма на воспаление или тяжелую травму (включая операционную) предложено называть ССРВ. В англоязычной литературе данный синдром получил название SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*). Воспаление любого органа при несвоевременной диагностике и неадекватном медикаментозном лечении, запоздалом оперативном вмешательстве может стать причиной развития ССРВ с недостаточностью внутренних органов или даже сепсиса. Именно поэтому мы решили перед описанием воспалительных заболеваний внутренних органов дать читателям краткие сведения о механизмах развития и ранней диагностике ССРВ. К сожалению, в отечественной литературе иногда вместо термина ССРВ используют термин «системное воспаление», что в корне неверно, так как такого патофизиологического понятия не существует.

1.1. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиологические механизмы развития ССРВ весьма многообразны. Известно, что активация комплемента, возникающая вслед за повреждением (внедрением инфекции, массивной травмой тканей), активирует макрофаги, которые первыми появляются в очаге альтерации. Одновременно происходит активация эндотелиальных клеток. Активированные клетки эндотелия и макрофаги выделяют цитокины, которые и дают начало первичной реакции на воспаление.

Воспалительная реакция развивается при участии многих медиаторов воспаления. К **медиаторам воспаления** относят цитокины (провоспалительные и антивоспалительные), интерфероны, простагландины, фактор активации тромбоцитов, фактор некроза опухоли (ФНО), стрессорные гормоны (адренокортикотропный гормон — АКТГ, кортизол, катехоламины, серотонин), монооксид азота (NO), а также кислородные радикалы. В механизме развития ССРВ значительная роль принадлежит центральной нервной системе (ЦНС). Сигнал от локального очага повреждения передается по нервным и гуморальным путям в ЦНС. Нервная система отвечает на это выделением в кровеносную систему стрессорных гормонов, которые в свою очередь активируют макрофаги и стимулируют функциональную активность эндотелиальных клеток. Вследствие этого эндотелиальные клетки усиливают выделение эндотелина, селектинов, цитокинов, NO и других медиаторов воспаления.

Вегетативная нервная система рефлекторно уменьшает холинергическую стимуляцию тканевых макрофагов. В связи с этим они уменьшают выделение ФНО — одного из наиболее сильных провоспалительных медиаторов воспалительного процесса.

Механизмы торможения сигналов между иммунокомпетентными клетками называют тормозными связями. Этот механизм имеет универсальное общебиологическое значение. При нарушении тормозных связей исчезает внутрисистемное интегративное регулирование выделения цитокинов. Система стимуляции или торможения выделения цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции выходит из-под общего интегративного контроля ЦНС, становится гиперактивной, плохо регулируемой и часто резистентной по отношению к лечебным действиям.

Проникшие в кровь микроорганизмы уничтожаются нейтрофильными лейкоцитами, макрофагами, свободно циркулирующими в крови и резидентными макрофагами печени — купферовыми клетками. Печень является основным органом, очищающим организм от бактерий, эндотоксинов и чуждых организму веществ. Важная роль в продукции цитокинов и некоторых медиаторов воспаления принадлежит активированным макрофагам, как свободно циркулирующим в крови, так и резидентным, фиксированным в печени, селезенке, легких и других органах. Активированные макрофаги появляются в очаге повреждения в течение 24 ч от начала воспалительной реакции. Они осуществляют транскрипцию антигенов (бактерий, эндотоксинов и других чуждых организму веществ, обладающих свойствами антигенов). С помощью этого механизма они представляют антигены лимфоцитам, способствуют их пролиферации и акти-

вации. Активированные Т- и В-лимфоциты приобретают значительно большие цитотоксические и цитолитические свойства, резко увеличивают продукцию цитокинов. В-лимфоциты начинают продуцировать специфические антитела.

Цитокины

Цитокины представляют собой сравнительно крупные молекулы белка с молекулярной массой от 10 000 до 45 000 дальтон. По химической структуре они близки друг к другу однако, обладают разными функциональными свойствами и разной продолжительностью активного действия.

Цитокиновая система включает 5 классов соединений, объединенных по их доминирующему действию на другие клетки-мишени.

- Цитокины.
- ФНО.
- Факторы роста и дифференцировки лимфоцитов, тромбоцитов, эндотелия.
- Колониестимулирующий фактор роста гранулоцитов и макрофагов.
- Факторы, вызывающие рост мезенхимальных и эндотелиальных клеток.

Большинство цитокинов относится к интерлейкинам (ИЛ).

Почти все виды ИЛ выделяются Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, клетками эндотелия, макрофагами, в том числе резидентными, макрофагами печени, фибробластами и рядом других клеток.

ИЛ подразделяют на провоспалительные (ИЛ-1, -6, -8, -12) и антивоспалительные (ИЛ-4, -10, -11, -13 и др.). Они часто воздействуют на разные клетки-мишени и выполняют разнообразные функции.

Так, например, ИЛ-1 выделяется макрофагами сразу после повреждения тканей организма. Он является преимущественно локальным медиатором. Половина жизни его равна 6 мин. Он выделяется, как и другие цитокины, по потребности активированными макрофагами и эндотелиальными клетками, способствует повышению температуры тела, активирует Т- и В-лимфоциты, стимулирует образование С-реактивных белков ранней фазы воспаления, продукцию провоспалительных медиаторов. Эндогенный ИЛ-1 взаимодействует со своим рецептором антагонистом (ИЛ-1-ra), который служит эндогенным авторегулятором активности ИЛ-1. Высокие дозы ИЛ-1 или ФНО, выделяемые также макрофагами, способны инициировать декомпенсацию гемодинамики за счет децентрализации кровообращения вследствие депонирования крови в микроциркуляторном русле.

ИЛ-2 активирует функцию Т- и В-лимфоцитов, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, увеличивает выделение иммуноглобулинов (Ig), стимулирует рост NK-клеток (клеток-киллеров), выделение ФНО и интерферона, увеличивает пролиферацию и цитотоксические свойства Т-лимфоцитов. Он сохраняет интегративную функцию кишечного барьера.

ИЛ-6 обнаруживают в крови через 60 мин после повреждения. Пик концентрации его в крови достигается через 4–6 ч и может персистировать до 10 сут. Выделение ИЛ-6 стимулируется выделением ФНО и ИЛ-1. Концентрация ИЛ-6 в крови больного имеет прямую корреляцию с тяжестью повреждения

тканей и тяжестью воспалительной реакции на нее, в том числе и в процессе операции.

ИЛ-6 вместе с тем обладает и антивоспалительным свойством в процессе повреждения тканей. При этом он способствует истощению активности ФНО и ИЛ-1. Таким образом, ИЛ-6 обладает в зависимости от взаимодействия с другими цитокинами провоспалительным и антивоспалительным действием. ФНО обладает наиболее сильным провоспалительным действием, увеличивает выделение ИЛ-1, стимулирует лимфоциты и NK-клетки, усиливает выделение других провоспалительных цитокинов.

На основе знания патогенеза ССРВ разрабатывают антицитокиновую терапию. Для этих целей применяют моноклональные антитела против наиболее активных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО). Имеются сообщения об эффективности плазмофильтрации через специальные колонки, позволяющие удалять избыток цитокинов. В экспериментах доказана эффективность применения колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) для лечения тяжелых воспалительных заболеваний. При ожогах и тяжелом воспалительном процессе этот фактор улучшает функцию важнейших внутренних органов, увеличивает количество нейтрофилов и макрофагов, замедляет апоптоз макрофагов и нейтрофилов, необходимых для нормального заживления ран.

Важную роль в защите организма от инфекции играют клетки-киллеры (NK-клетки). Они вырабатываются в костном мозге. Взаимодействие макрофагов с Т-лимфоцитами и NK-клетками при посредничестве незначительного количества цитокинов, при среднетяжелой инфекции, травме, обеспечивает необходимые условия для уничтожения бактерий и обезвреживания эндотоксинов, локализации воспаления, ослабления или предотвращения генерализации инфекции и ССРВ.

NK-клетки, так же как и макрофаги, удаляют из крови чуждые организму частицы и микроорганизмы, обеспечивают адекватную продукцию медиаторов воспаления, сохраняют баланс между провоспалительными и антивоспалительными цитокинами, ИЛ и другими медиаторами воспаления. Таким образом, они способны локализовать воспаление, ограничить его пределами местной реакции на воспаление и предупредить развитие ССРВ.

Важную роль в регуляции острого воспаления через посредство ФНО оказывает белок, известный под названием «нуклеарный фактор kB» (*Nuclear factor kappa B*). Этот фактор активирует широкий спектр гормонов, выполняющих важную роль в развитии ССРВ, и развитие полиорганной недостаточности.

Уменьшение активации данного фактора определенными лекарственными средствами приводит к снижению продукции медиаторов воспаления, что может оказать благоприятный эффект при лечении за счет уменьшения повреждения тканей медиаторами воспаления и снизить опасность развития ССРВ.

Роль эндотелия в развитии воспаления

В течение длительного времени эндотелий рассматривали как разделительную пассивную атромбогенную поверхность — мембрану, или барьер, между циркулирующей в сосудах кровью и тканями.