

В.Ю. Шанин

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

**«ЭЛБИ-СПб»
С.-Петербург
2003**

Глава 1. Типовые механизмы расстройств функциональных систем как причины критических состояний

Обучение врачебной профессии — это облегченный процесс познания таких явлений, как болезни и патологические состояния. Познание болезни — это не только заучивание ряда ее признаков, а также современных схем терапии. Основа познания болезни и патологического состояния составляет выработку ясных представлений о патогенезе. Под патогенезом следует понимать всю совокупность переплетающихся рядов причин и следствий, действия которых вызывают изменения многих сущностей организма. Движение во времени и пространстве изменений сущностей организма определяет течение болезни.

При критическом состоянии сущность организма, определяющая его способность поддержания жизнеспособности, трансформируется в сущность, действия которой вызывают процесс обратимого или необратимого распада всей биологической системы.

«Истина бытия — это сущность»¹. Эту фразу из Гегеля В.И. Ленин не без оснований считал насквозь идеалистической, ибо, исходя из нее, абстрактным понятиям и законам можно приписать первичность относительно действующих объектов и явлений бытия. Тем не менее, признаки болезни мы можем отнести к ее видимости, непосредственно воспринимаемой врачом. К той видимости, которая определяется пребывающими в состоянии движения сущностями организма и болезни, то есть патогенезом. Патогенез — это содержание, а признаки — это форма. Хотя тяжесть признаков влияет на патогенез (индукцией отрицательного психоэмоционального стресса и др.), ясно, что патогенез первичен относительно симптомов и других проявлений сущности болезни. От признаков к патогенезу и его общим закономерностям — таков путь познания в общей патологии. Иными словами, «...знание хочет познать истинное, ... оно не ограничивается непосредственным и его определениями, ... Это познание должно пройти предварительный путь выхождения за пределы бытия или, вернее, внутрь его¹».

Следует заметить, что сущность болезни происходит из сущности организма, измененной под действием причины болезни.

¹ Гегель Георг Вильгельм Фридрих. Наука логики. — М.: Москва, 1998. — С. 423.

«Сущность есть прошедшее, но вневременно прошедшее бытие¹». Сущность определяет свои признаки. Она конкретна и неподвижна при изучении соответствующей видимости объектов бытия. В действительности сущность не прекращает своего движения в пространстве и времени, вызвав свои признаки, специфичные для определенного времени исследования сущности. *Изменения сущности организма, вызвавшие признаки критического состояния, продолжают действовать как факторы распада биологической системы организма.* В этой связи становится ясным, что определение сущностных причин определенной совокупности информации (симптомы, синдромы и др.), которую мы определяем как видимость болезни, критического состояния, — это не единственная задача углубленного исследования больного. *Более важная задача — определить тенденции расстройств взаимодействия функциональных систем для блокады патогенеза критического состояния и оптимального усиления саногенеза.* Методологией для определения таких тенденций служит теория функциональных систем акад. П.К. Анохина, в настоящее время творчески развиваемая акад. К.В. Судаковым и его школой (Анохин П.К., 1980; Судаков К.В., 1996; Судаков К.В. и соавт., 1999).

Типовые механизмы развития дефицитов полезных результатов функциональных систем как причин критических состояний

Необходимыми признаками функциональной системы являются взаимодействие ее элементов для полезного приспособительного результата и непрерывное поступление информации в регуляторные аппараты о степени его достижения (обратная афферентация).

Причиной недостаточного достижения полезного результата (ПР) может быть потеря структурно-функциональных элементов органом-эффектором или снижение числа таких элементов, находящихся в состоянии, оптимальном для достижения ПР. Таким может быть механизм развития критического состояния (КС).

Критическое состояние характеризуется обязательным распадом биологической системы организма в ближайшие минуты и часы, дни

¹Ibidem.

после развития КС при отсутствии неотложной и патогенетически обоснованной терапии.

В органах-эффекторах существует предел снижения числа структурно-функциональных элементов, достижение которого знаменуется дефицитом полезного результата (результатов) функциональных систем. Например, уремический синдром как недостаточность полезных результатов выделительных систем развивается при диабетической нефропатии через много лет постепенного снижения скорости клубочковой фильтрации как следствия нарастающего дефицита интактных нефронов.

Вследствие системных и местных регуляторных влияний, потерявших физиологическое значение и ставших звеньями патогенеза, могут аномально меняться функциональные состояния критического числа структурно-функциональных элементов органов-эффекторов. В результате дисфункции элементов эффекторов слагаются в диалектическую сумму недостаточности полезного результата всей системы, которая может быть причиной КС.

При усилении констрикции и воспаления бронхов, которые обуславливают астматический статус, нарастают различия в диаметре внутреннего просвета дыхательных путей респионов. Это служит причиной патологической variability сопротивлений дыхательных путей структурно-функциональных единиц легких (респионов, терминальных респиаторных единиц, долек легкого). В результате преимущественно вентилируется одна совокупность респионов, а в другой вентиляция является низкой относительно объемной скорости тока смешанной венозной крови. Иными словами, развивается патологическая variability вентиляционно-перфузионных отношений респионов, которая снижает поглощение кислорода всеми легкими и вызывает артериальную гипоксемию. Патологическую variability респионов (терминальных респиаторных единиц, долек легкого) можно считать примером изменения состояния большинства элементов эффектора, вызывающего дефицит полезного результата.

В развитии КС причиной недостаточности полезного результата часто выступает не просто потеря элементов эффектора, а патологическое изменение функционального состояния их критического числа.

Консерватизм рецепторов функциональной системы характеризуется их специфической чувствительностью к дефициту результата.

Недостаточность полезного результата функциональной системы — адекватный раздражитель ее рецепторов. Существует прямая связь между величиной дефицита полезного результата функциональной системы и уровнем возбуждения ее рецепторов.

При выраженном и неустранимом саногенезом дефиците полезного результата длительное время существует усиленная обратная афферентация, которая в силу пластичности нервной и других систем регуляции служит фактором образования патологических систем нервной и другой регуляции. Патологические системы выходят на периферию, располагая к недостаточности полезных результатов многих функциональных систем.

Полезными результатами ноцицептивной системы являются сохранение целостности оболочек тела и достаточное поступление O_2 в клетки того или иного органа. После тяжелых ранений и боевых травм часто нет возможности первичной хирургической обработкой удалить из организма массивы некробиотически измененных тканей. Таким образом, полезный результат ноцицептивной системы обрекается на недостаточность. Ноцицепторы некробиотически измененных тканей генерируют импульсацию, которая усиливается сенсibilизацией болевых афферент в очаге посттравматического воспаления. Повышенный уровень возбуждения афферент сразу меняет фенотип ноцицептивных нейронов (Carr D.B., Goudas L.C., 1999), что служит исходным пунктом структурного закрепления патологической алгической системы. Длительная усиленная ноцицептивная афферентация посредством индукции вторичного торможения в популяциях нейронов вызывает генераторы патологически усиленного возбуждения. Генераторы патологически усиленного возбуждения служат основой детерминант патологических систем нервной регуляции. На периферии патологические системы нервной регуляции (в данном случае патологические алгические системы) вызывают нейродистрофию эффекторов, а также патогенные изменения функционального состояния их элементов. Последствия нейродистрофии и патологические изменения состояния элементов эффекторов служат причинами недостаточности полезных результатов и соответствующих критических состояний, обусловленных тяжелой раневой болезнью (Крыжановский Г.Н., Шанин В.Ю., 1993).

Под предконечными результатами функциональной системы следует понимать следствия действий ее регуляторных и исполнительных аппаратов, которые представляют собой необходимые условия

достижения ПР. Конечный полезный результат является системообразующим фактором всей функциональной системы.

Чем в большей степени достижение конечного результата является необходимым условием стабильности всей биологической системы организма, тем в большей степени он *мультипараметричен*. Иными словами, тем больше составляющих у конечного результата функциональной системы. Поддержание относительного постоянства среды обитания клеток — это мультипараметрический полезный результат единой гомеостатической системы организма.

Одна или несколько функциональных систем могут обеспечивать достижение нескольких полезных результатов. В условиях достаточного числа нормальных структурно-функциональных единиц эффекторов и оптимального функционирования аппаратов регуляции все полезные результаты доступны для организма. При недостаточном числе структурно-функциональных элементов и дизрегуляции достигаются лишь определенные конечные результаты, которые определяют как *иерархически высшие*. Иерархически высшие результаты достигаются посредством аварийной, срочной и устойчивой компенсации. Достижение высшего результата не всегда более оптимально для организма на определенном этапе болезни и патологического процесса, а также КС. Нередко иерархически высший результат эволюционно жестко закреплен, и его достижение «любой ценой» является вредным для организма при определенных болезнях и патологических состояниях. *Если главным эффектором реакций аварийной компенсации является орган, изменения которого вызвали первичные болезнь и патологическое состояние, то результатом достижения высшего результата может быть КС.*

При сердечной недостаточности систолическая дисфункция левого желудочка служит стимулом для роста общего периферического сосудистого сопротивления и активации ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма. Рост тонуса сосудов сопротивления и вторичный альдостеронизм направлены на поддержание среднего артериального давления и минутного объема кровообращения, несмотря на систолическую дисфункцию левого желудочка. Ради достижения данного результата организм как бы пренебрегает оптимальными для насосной функции сердца величинами постнагрузки сердца и его преднагрузки. Патологический рост величин параметров данных детерминант насосной функции сердца при его недостаточной сократимости снижает перфузионное давление различных частей сер-

дца, повышая потребность кардиомиоцитов в кислороде. Все это может резко обострить систолическую и диастолическую дисфункции левого желудочка, вызывая такие КС, как кардиогенные шок и отек легких.

Защитные реакции всегда избыточны относительно стимулов, их вызвавших (акад. П.К. Анохин). Компенсация недостаточности высшего результата обладает избыточностью, а значит и потенциальной патогенностью. Патологические свойства реакция компенсации недостаточности иерархически высшего результата может приобретать, вызывая недостаточность иерархически низших результатов.

Сохранение определенного объема внеклеточной жидкости — это иерархически высший результат систем, полезными результатами которых являются нормальное содержание в организме и его внутренней среде воды, натрия, калия, протонов и бикарбонатных анионов. Дефицит объема внеклеточной жидкости, обусловленный кишечной непроходимостью, стенозом привратника желудка и др., активирует ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм. Усиленное действие минералкортикоидов задерживает в организме натрий вместе с водой. Одновременно вторичный альдостеронизм усиливает экскрецию протонов, образование бикарбонатных анионов в почках и почечную экскрецию калия. В результате развиваются гипокалиемия и метаболический алкалоз. При этом гипокалиемия как фактор сердечных аритмий может индуцировать танатогенез, несмотря на определенное устранение недостаточности иерархически высшего результата, то есть дефицита объема внеклеточной жидкости.

Ряд критических состояний (тяжелая сочетанная травма, сепсис и системная воспалительная реакция) характеризуется ростом концентрации в циркулирующей крови первичных провоспалительных цитокинов (гиперцитокинемией) и других агентов ауто-паракринной регуляции. В результате их системного однонаправленного действия падает лабильность клеточных эффекторов функциональных систем, что может составлять патогенетическую основу дефицитов полезных результатов. В данном контексте под лабильностью клеточных эффекторов следует понимать их свойство быть исполнительными аппаратами разных функциональных систем.

Например, действия эндотелиальной клетки в физиологических условиях обуславливают текучесть крови. При сепсисе и системной воспалительной реакции гиперцитокинемия превращает эндотелиальную клетку в клеточный эффектор воспаления и диссеминированного

внутрисосудистого свертывания (Levi M., Ten Cate H., 1999). При этом гиперцитокинемия стойко удерживает эндотелиоцит в данной его функциональной ипостаси. В результате одновременно возникают системные дефициты полезных результатов противосвертывающей и фибринолитической систем, которые лишаются своего клеточного эффектора из-за однонаправленной экспрессии генома эндотелиальных клеток. Иными словами, предельная мобилизация флогогенного и тромбогенного потенциалов эндотелиоцита препятствует действиям эндотелиальной клетки как клеточного эффектора противосвертывающей и фибринолитической систем.

Дефицит полезного результата не проходит бесследно. В силу пластичности биологических систем, а также их элементов, дефицит вызывает структурные изменения на всех уровнях организации, которые исчезают после возникновения дефицита или закрепляются навсегда, составляя основу предрасположенности к развитию критических состояний.

Гипертоническая болезнь обуславливает гипертрофию левого желудочка. Дефицит полезного результата поддержания оптимального для организма артериального давления посредством увеличения постнагрузки сердца усиливает гипертрофию левого желудочка. Тенденция гипертрофии левого желудочка существует на ранних стадиях гипертонической болезни, когда нет стойкого роста общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС). Стойкий рост ОПС является самостоятельным фактором гипертрофии. Гипертрофия левого желудочка составляет морфопатогенетическую основу сердечных аритмий и внезапной сердечной смерти.

Патологические системы нервной регуляции, классические определения и описания которых даны акад. Г.Н. Крыжановским, лишают нервные центры пластичности, нарушая системогенез и расстраивая афферентный и эфферентный синтез. В результате возникают препятствия образованию акцептора результата действия, что предрасполагает к развитию КС.

Когда физиологическая реакция систем местной регуляции выходит на уровень всего организма, то, как правило, возникают критические состояния.

Известна реакция дилатации микрососудов на рост в клетках и межклеточных пространствах содержания протонов и аденозинмонофосфата. Смысл данной физиологической реакции состоит в падении сопротивления микрососудов пре- и посткапиллярного уровней для роста

объемной скорости тока крови по капиллярам определенного органа или участка ткани с целью предотвращения гипоксии, гипозергоза и недостатка нутриентов в клетках. Когда рост концентрации протонов в клетках и внутренней среде становится системным процессом (лактатный метаболический ацидоз типа А и др.), то снижение тонуса резистивных сосудов на уровне всего организма обуславливает критическое падение ОПС как причину необратимой артериальной гипотензии.

Следует подчеркнуть, что тут перечислены наиболее частые из известных нам типовых механизмов развития дефицитов полезных результатов, вызывающих КС. Уверены, что данный список обречен на расширение в результате более глубокого теоретического осмысления недостаточности полезных результатов функциональных систем как общепатологического явления. Кроме того, некоторые из общих закономерностей развития дефицитов полезных приспособительных результатов будут определены в последующих главах. Тем не менее, мы позволим себе некоторое обобщение.

Критические состояния чаще представляют собой следствия и проявления недостаточности мультипараметрического результата функциональных систем, достижение которого является необходимым условием сохранения целостности биологической системы организма. Принципиальная недостижимость полезного результата обуславливает длительную сверхинтенсивную обратную афферентацию, которая индуцирует образование патологических систем нервной регуляции (ПСНР). ПСНР генерируют усиленную афферентацию. Под действием усиленной афферентации возникает системная дистрофия эффекторов. Таким образом, возникает состояние системной предрасположенности к критическим состояниям. Нарушения системной регуляции вызывают патологическую вариабельность функциональных состояний элементов регуляторных, а также исполнительных аппаратов. Так действует один из типовых механизмов развития критических состояний. Иными словами, когда патологически меняется функциональное состояние критического числа элементов эффекторов и аппаратов регуляции, полезный результат становится недостижимым, и развивается критическое состояние. Причиной критического состояния может быть потеря органом-эффектором определенного числа своих элементов под действием какого-либо патологического процесса. Выход реакций систем местной регуляции на системный уровень всегда связан с риском развития критического состояния. Генетически закрепленные реакции аварийной компенсации направлены на достижение высших результа-

тов, несмотря на недостаточность их предконечных результатов. В результате аварийной компенсации «любой ценой» возникают дефициты предконечных результатов как причины критических состояний. Когда во внутренней среде растет содержание какого-либо агента аутопаракринной регуляции (например, первичных провоспалительных цитокинов), то клеточные эффекторы в силу преобладания экспрессии определенных генов составляют патологическую систему, переставая быть локусами исполнительных аппаратов многих нормальных функциональных систем. Это обуславливает дефицит ряда полезных результатов, предрасполагая к развитию критических состояний.

При этом можно считать, что патогенез критических состояний всегда характеризуется нарушением взаимодействия функциональных систем.

Типовые механизмы нарушения взаимодействия функциональных систем

Предконечные результаты функциональной системы необходимо обуславливают достижение функциональной системой (ФС) полезного результата, который является системообразующим фактором всей ФС.

Достижение *конечного полезного приспособительного результата одной функциональной системы* обеспечивается одновременным достижением многих полезных результатов данной и других ФС. Приспособительный результат системы более высшего уровня структурно-функциональной организации можно назвать *конечным*, а необходимо его обуславливающие на нижележащих уровнях ПР определяют как *предконечные* (рис. 1.1). Конечный приспособительный результат может быть иерархически высшим.

Конечный полезный результат всегда является предконечным относительно другого полезного результата. Предконечный результат всегда конечен относительно ряда полезных результатов.

Совокупность предконечных полезных результатов не находится с конечным результатом во взаимоотношениях шагов алгоритма с его заранее известным результатом. *Одномоментное достижение предконечных результатов необходимо обуславливает одновременный с ними конечный результат* (рис. 1.2).

Предконечные результаты могут обуславливать друг друга. Так, неугнетенное системное кровообращение служит необходимым условием нормального легочного газообмена, и наоборот (см. рис. 1.1).

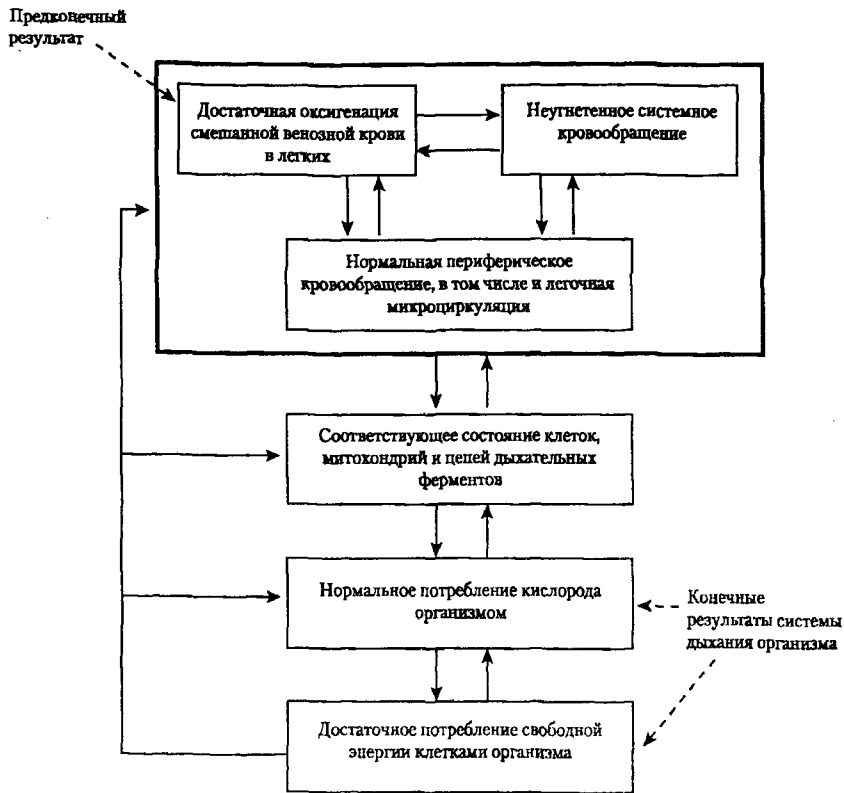


Рис. 1.1. Конечные и предконечные полезные результаты системы дыхания организма



Рис. 1.2. Конечный (помечен курсивом) и некоторые предконечные полезные результаты системы внешнего дыхания

Если представить транспорт кислорода дискретно и последовательно, то ненарушенный легочный газообмен представляет собой условие отсутствия гипоксии организма, которое во времени необходимо предшествует конечному результату всей организменной системы дыхания организма, то есть оптимальному системному потреблению кислорода. Утверждение, что без нормального легочного газообмена (предконечный результат) нет достаточного потребления кислорода и свободной энергии клетками (конечный результат), является верным. Но без конечного результата отсутствия системного гипоксии клетки не будет центральной регуляции дыхания, действий диафрагмы, а также физиологической вариабельности вентиляционно-перфузионных отношений в легких как ключевых предконечных результатов системы внешнего дыхания (см. рис. 1. 1).

Конечный результат, обуславливая предконечные результаты, тем самым обуславливает самого себя. В этом смысле он воистину «конечный-предконечный». «...цель возможна только тогда, когда она достигнута; задача — когда есть решение; есть ответы и есть достигнутая цель. Или иначе — нечто начавшееся является в то же время абсолютным концом, а конец является началом. Это — змея, кусающая свой собственный хвост.» (Мамардашвили М.К., 1995). *У взаимодействия функциональных систем нет времени как последовательности определенных ступеней (полезных результатов), «встав» на которые, можно дойти до следующих.*

То, что конечные и предконечные результаты обуславливают друг друга, служит одной из причин приобретения системного характера патологической реакции на результат взаимодействия этиологического фактора с организмом и развития КС.

Недостаточность одного из предконечных результатов (потеря оптимальности) служит стимулом для изменения других предконечных результатов, обуславливающих один конечный результат. Компенсация — это изменения одних предконечных результатов в ответ на изменения других ради достижения конечных результатов функциональных систем (рис. 1.3).

Если повреждения эффекторов функций вызывают недостаточность предконечного результата, которую организм не в состоянии компенсировать модуляцией других предконечных результатов, то конечные результаты теряют свой оптимальный характер. Недостаточность конечных результатов проявляется симптомами болезни. *Недостаточность конечных результатов функциональных систем на*



Рис. 1.3. Компенсаторная реакция как восстановление оптимальности конечного результата посредством изменения предконечных

высоких и различных уровнях структурно-функциональной организации вызывает каскадную последовательность потерь оптимальности результатами функциональных систем. Данная каскадная реакция лежит в основе приобретения реакцией организма в ответ на результат взаимодействия с этиологическим фактором системного характера (рис. 1.4). Каскадная реакция меняет сущности организма как биологической системы, снижает возможности приспособления к изменениям внешней среды и служит причиной критических состояний.

Недостаточность конечного результата может быть причиной компенсаторных изменений параметров его предконечных результатов, для которых меняются функции регуляторных аппаратов и эффекторов взаимодействующих систем.

Компенсаторная модуляция предконечных результатов не может не оставить следа в соответствующих регуляторных и исполнительных аппаратах в силу присущей им как биологическим системам пластичности. При этом след могут составлять патологические изменения. Рост общего периферического сосудистого сопротивления у больных гипертонической болезнью увеличивает работу левого желудочка в фазу изгнания. В результате усиливается его гипертрофия. На определенной стадии развития гипертрофии в левом желудочке возникают расстройства нервных влияний на состояние кардиомиоцитов, и падает массоперенос кислорода из просвета капилляров в

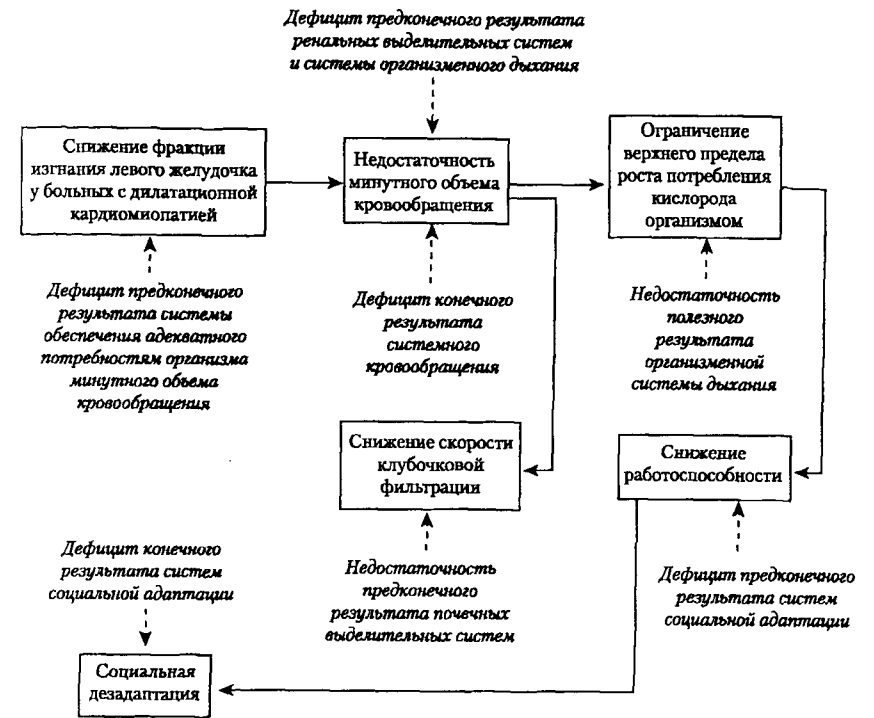


Рис. 1.4. Каскадная реакция недостаточности предконечных и конечных результатов функциональных систем как причина снижения приспособительного потенциала, социальной дезадаптации и предпосылок критического состояния

цитозоль клеток сердца. Это снижает сократимость саркомеров миокарда и служит одной из причин роста конечных систолического и диастолического давлений левого желудочка. Рост давлений служит фактором апоптоза клеток сердца. Апоптоз снижает число нормальных кардиомиоцитов в такой степени, что падение насосной функции сердца может стать необратимым. У таких пациентов снижение фракции изгнания левого желудочка не подвергается обратному развитию действием антигипертензивных средств, снижающих постнагрузку левого желудочка. В результате систолическая дисфункция левого желудочка может стать причиной критического состояния.

В этой связи компенсацию нельзя считать сугубо физиологической реакцией. В силу пластичности систем, обеспечивающих компенсаторную модуляцию предконечных результатов, компенсацию всегда

характеризует скрытая или явная патогенность. Данная тенденция компенсации во многом определяет эндогенизацию болезней и патологических процессов, то есть приобретение ими свойства генерировать новые звенья патогенеза.

При длительной, а также интенсивной компенсации возникают стойкие патологические изменения эффекторов и регуляторных аппаратов функциональных систем, вынужденных модулировать свои полезные результаты для оптимизации общего КР.

Латентный период — это временной промежуток от момента возникновения результата взаимодействия этиологического фактора с организмом, в течение которого нет явных дефицитов конечных-предконечных результатов функциональных систем. В латентный период дефицит предконечных-конечных ПР есть, но он не проявляется симптомами, а также соответствующими данными рутинных исследований. При этом конечные результаты достигаются через активную перестройку систем, обеспечивающих предконечные результаты. На определенном этапе латентного периода компенсаторные модуляции регуляторных и исполнительных аппаратов становятся столь значительными, что организм становится на грань срыва компенсации и возникновения критических состояний. Это обуславливает нередкое внезапное начало многих из наиболее частых КС. При этом КС развивается на фоне мнимого благополучия, достигаемого предельным напряжением функциональных систем для компенсаторной модуляции предконечных результатов. Нередко стимул несостоятельности системной компенсации столь незначителен по силе действия, что его невозможно выявить.

При явных критических состояниях компенсаторные процессы в функциональных системах направлены на снижение угрожающего летальным исходом дефицита полезных результатов. Трансформацию болезней и патологических состояний в критические состояния может обусловить действие экстремальных по силе стимулов. В результате действия таких стимулов падает эффективность компенсаторной модуляции предконечных результатов и нарастает недостаточность функциональных систем. Известно, что у хирургических больных *неинсулинзависимый* сахарный диабет трансформируется в *инсулинзависимый* с развитием диабетической комы. Причинами такой метаморфозы выступают ассоциированные с хирургическим лечением патологическая боль, последствия кровопотери, послеоперационная пневмония как стимулы экстремального по силе патоло-

гического стресса. Патологический стресс характеризует превалирование на системном уровне эффектов катаболических и контранаболических гормонов антагонистов инсулина. При резистентности к инсулину такое превалирование катаболических и контранаболических гормонов вызывает кетоацидотическую и гиперосмолярную кому.

Компенсаторная модуляция предконечных-конечных результатов — это один из элементов общей саногенетической реакции организма, который индуцируется через физиологические взаимоотношения. Извращение физиологических взаимоотношений при системной компенсаторной реакции — это одна из причин падения резистентности, обуславливающего болезнь, патологическое состояние, а также индукцию патологического процесса.

«Патология не только расстройство, не только нарушение нормально существующих связей, но создание новых отношений, которых не знает физиология»¹. В латентный период идет формирование патологических систем (Крыжановский Г.Н., 1997). *Патологическая система — это устойчивая совокупность регуляторных и исполнительных аппаратов, объединенных на всех уровнях структурно-функциональной организации, деятельность которой имеет сугубо патогенное значение, не принося какого-либо полезного результата.*

В этой связи можно выделить один из наиболее частых механизмов образования патологических систем (ПС). Это индукция ПС дефицитом полезного результата вследствие патологических изменений того эффектора, который используется взаимодействующими функциональными системами для компенсаторной модуляции предконечных полезных результатов (рис. 1. 5).

Необратимые и вероятностные процессы расстройств функциональных систем

«Существуют явления, которые представляются нам детерминированными и обратимыми. ... Но существуют также и необратимые процессы, которые как бы несут в себе стрелу времени. ... помимо детерминированных процессов, некоторые фундаментальные явления ... должны содержать некоторый вероятностный элемент. ... Мы все

¹. Сперанский АД. Элементы построения теории медицины. М.—Л.: 1935. — С. 328.

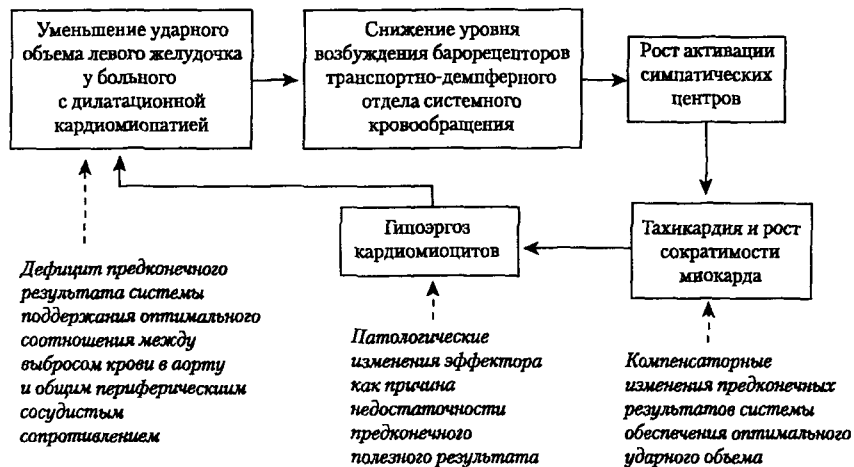


Рис. 1.5. Недостаточность систолической функции левого желудочка как причина формирования патологической системы с результатом прогрессирования гипоэргоза кардиомиоцитов

глубже осознаем, что на всех уровнях — от элементарных частиц до космологии — случайность и необратимость играют важную роль, значение которой возрастает по мере расширения наших знаний.» (Пригожин И., Стенгерс И., 1986). Следует заметить, что данное изложение сredo философии школы Пригожина не содержит нового для тех, кто внимательно знакомился с диалектикой. В контексте традиционной для нашего поколения диалектики необратимость качественных изменений неизбежна после кумуляции каких-либо количественных модуляций, которые вовсе необязательно воспринимать как накопление цифири в амбарной книге. Количество в философском контексте не число, а совокупность нарастающих изменений сущностей объекта или явления, диалектическая сумма которых в определенный момент так меняет некую сущность (сущности) объекта или явления, что относительно субъекта они выступают в новом качестве. Что касается случайности пригожинского сredo, то она пока не смогла устранить причинность как основополагающее отношение бытия. «Вероятностный элемент» Пригожина можно во многих случаях признать следствием невозможности учета действия всех причин и следствий, определяющих движение во времени (развитие) явления или объекта бытия.

Прогрессирующие дефициты предконечных результатов служат причинами КС далеко не всегда. При сохранности определенного числа

эффекторов и регуляторных аппаратов катастрофы можно предотвратить системой терапии и саногенезом. Если недостаточность предконечных результатов как бы пересекает границу необратимости, несмотря на постоянные действия системы терапии, то катастрофы не избежать, и период относительного «мнимого» благополучия сменяет критическое (претерминальное, терминальное и пр.) состояние. Дух определенной непредсказуемости всегда витает в палатах интенсивной терапии и в операционных, где стремятся к излечению тяжелых больных. Чем тяжелее системные расстройства, уже обусловившие значительные нарушения постоянства внутренней среды, чем больше на клетку, общую и местную регуляцию влияют разнообразные способы лечения, тем выше вероятность летального исхода. Поэтому нет эффективной терапии тяжелых больных, которая не имеет превентивного характера. Терапия тяжелых пациентов должна быть предупреждающей потому, что она может предотвратить недостаточность конечных результатов как причину КС лишь посредством устранения дефицитов предконечных результатов.

Необратимость дефицитов конечных результатов (КР) функциональных систем обуславливают расстройства аппаратов регуляции, потеря клеток исполнительных аппаратов, утрата лабильности их клеточными элементами, а также патогенное изменение функционального состояния структурно-функциональных элементов органов-эффекторов. В результате данных патологических изменений регуляторных и исполнительных аппаратов функциональная система теряет способность компенсаторной модуляции предконечных результатов с целью предотвращения дефицита конечного результата и саногенеза.

О необратимости свидетельствует неэффективность саногенеза и терапии. Дело в том, что саногенез и терапия в силу невозможности эндо-экзогенной модуляции предконечных результатов лишаются своей цели. Вспомним, что «...задача...» возможна, «...когда есть решение». После возникновения дефицита конечного результата системы, полезный результат которой — это необходимое условие существования организма, катастрофа становится необратимой, и функциональная система нуждается в протезировании функций (искусственная вентиляция легких, вспомогательное кровообращение и др.).

Не пытаясь дать исчерпывающего ответа на почти сакральный вопрос «Что такое необратимость?» попробуем обозначить факторы, определяющие отдаленность системы организма в определенной точке траектории полета «...стрелы времени...» от необратимости катастрофы:

1. Достаточное количество сохраненных структурно-функциональных элементов эффекторов функций.
2. Отсутствие патологической варибельности их функциональных состояний.
3. Способность систем регуляции на уровне всего организма к нормальному системогенезу.
4. Отсутствие патологических систем нервной и другой регуляции, патологическая деятельность которых обуславливает невозможность нормальной интегративной регуляции всего организма (Крыжановский Г.Н., 1997).
5. Достаточность образования антисистем как активных элементов организменной системы саногенеза.
6. Сохранность местных регуляторных систем, и стресс-лимитирующих в особенности.
7. Оптимальное соотношение катаболизма и анаболизма, которое во многом определяется соотношением действий на периферии нейроэндокринной катаболической системы с одной стороны и эффектов инсулина и других антикатаболических и анаболических гормонов с другой стороны.
8. Отсутствие системного гипозергоза.
9. Знание клинической патофизиологии как необходимое условие профилактики ятрогений, необратимо ставящих биосистему организма на грань распада.

Этот скромный список можно продолжать, так как организм неисчерпаем. Может быть, он более актуален для клинической патофизиологии критических состояний.

«Мы обнаружили, что в природе существенную роль играет далеко не иллюзорная, а вполне реальная необратимость, лежащая в основе большинства процессов самоорганизации» (Пригожин И., Стенгерс И., 1986). *В основе необратимости патологических процессов лежит самоорганизация патологических систем, элементы которых объединяются функциональными взаимоотношениями, которых нет в физиологических условиях.* Поэтому необратимость не представляется возможным упрощенно понимать как всего лишь следствие дефицита нормальных клеток аппаратов регуляции и эффекторов. При образовании патологических систем закрепляются необратимые разрывы и образуются новые функциональные связи. Все это становится воз-

можным на пути распада функциональных систем и организма вследствие патологических процессов и болезней. Связи между элементами патологических систем, устойчивость которых определяет патологическую систему, начинают устанавливаться на стадии возникновения и прогрессирования дефицитов предконечных результатов, когда расстройство систем еще являются обратимыми.

Вероятность необратимых изменений в системах регуляции и эффекторах (возникновения патологических систем) находится в прямой связи с силой действия факторов дефицитов предконечных результатов. Таковыми можно считать факторы риска болезней и патологических состояний, которые в нозологическом контексте мы определяем как условия их возникновения.

Двигаясь по траектории «...стрелы времени ...» на стадии необратимости патологических изменений, организм не просто дезинтегрируется, он распадается на элементы вновь образуемых патологических систем. Функциональные системы во время движения болезней и патологических состояний во времени не просто теряют способность достижения полезных приспособительных результатов. Их элементы служат для спонтанной «сборки» систем, деятельность которых имеет сугубо патогенное значение.

Септический шок опасен дезинтеграцией всего организма. Еще тогда, когда нет артериальной гипотензии, расстройств периферического кровообращения и тканевой гипоксии, которые придают септическому шоку рефрактерность относительно всей системы терапии, уже действует патологическая система. Ее в основном составляют усиливающие друг друга гиперцитокинемия и превращение эндотелиоцитов в клетки, действия которых вызывают воспаление и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (Roumen R.M.H., Hendriks T., van der Jongerkrijg J. et al., 1993).

Еще до того, как падение систолической и диастолической функций левого желудочка вызовет терминальное состояние, рост среднего давления в полости левого желудочка за сердечный цикл служит фактором апоптоза кардиомиоцитов (Williams R.S., 1999). Апоптоз снижает сократимость и обуславливает прогрессирование систолической дисфункции левого желудочка. Таким образом, на пути к КС острой сердечной недостаточности возникает патологическая система отношений между патогенным ростом давления в полости левого желудочка и клетками сердца.

Глава 2. Кома

При оценке состояния сознания отдельно выделяют: а) *ясность сознания*, то есть способность к разумному общению, а также правильной ориентации в окружающей среде, времени, пространстве; б) *уровни бодрствования или заторможенности*. Ясность сознания необходимым условием имеет определенный уровень бодрствования. Если ясность сознания в основном определяется функционированием коры головного мозга, то поддержание бодрствования зависит от его ствола. При этом сознание является интегративной функцией головного мозга и всей нервной системы.

Нарушения ясности сознания и снижение уровня бодрствования появляются вместе и связаны друг с другом. Больные могут бодрствовать, не находясь в ясном сознании. Результатом стойкого угнетения или гибели коры больших полушарий является *устойчивое вегетативное состояние*. Больной в устойчивом вегетативном состоянии открывает глаза, оглядывается, но не способен к разумному общению с окружающими (не отвечает на вопросы и т.д.). Ясное сознание при отсутствии бодрствования является невозможным. Дело в том, что нормальное функционирование коры необходимым условием имеет нормальное функционирование ствола головного мозга.

Кома — это состояние отсутствия ясного сознания вследствие предельного падения уровня бодрствования, при котором больной продолжает лежать неподвижно с закрытыми глазами, несмотря на действия ноцицептивных и других внешних раздражителей. Кома — состояние крайнего угнетения сознания как интегративной функции головного мозга и всей нервной системы, характеризующееся предельным снижением уровня бодрствования.

Ступор — состояние неполного, но значительного угнетения реакций на действие внешних раздражителей. Ступор характеризуется значительной силой раздражений как необходимым условием реакций. При ступоре, после прекращения раздражений повышенной силы, реакция на их действие сразу прекращается, и возобновляется состояние ареактивности при менее сильных раздражениях.

Заторможенность (сонливость) — состояние сниженного уровня бодрствования как причины роста порога и увеличения длительности латентного периода реакции на действия внешних раздражителей. При заторможенности снижено внимание к действиям объектов внешней среды (окружающих и др.).

Спутанное сознание — психическое состояние, характеризующееся неадекватной реакцией на внешние раздражители; пациент озадачен, находится в замешательстве при нарушенной ориентации во времени и пространстве. При спутанном сознании больной теряет способность адекватно осмысливать действительность, не может вполне разумно вступать в речевой контакт, но правильно ориентируется во внешней среде, времени и пространстве.

Количественно оценить тяжесть расстройств сознания помогает шкала комы Глазго (Жидков К.П., 2000; Костюченко А.Л., 1998) (табл. 2.1).

Шкала Глазго позволяет оценить функциональное состояние различных отделов головного мозга. Напомним, что способность открывать глаза (поднимать веки) зависит от центров ствола головного мозга, способность речи представляет собой кортикальную функцию,

Таблица 2.1. Шкала комы Глазго*

Глаза	Речь	Двигательные реакции	Баллы
Не открывает глаз	Не издает никаких звуков	Нет двигательной реакции на болевые раздражения	1
Открывает глаза при болевых раздражениях	Нечленораздельные звуки, мычание	Двигательная реакция в ответ на болевые раздражения посредством сокращений мышц разгибателей (децеребрация, то есть гибель клеток головного мозга выше нижнего края четверохолмия)	2
Открывает глаза при громко произнесенной команде	Состояние спутанного сознания при нарушении ориентации во времени и пространстве	Двигательная реакция в ответ на болевые раздражения посредством сокращений мышц сгибателей (декортикация, то есть гибель коры головного мозга)	3
Открывает глаза произвольно	Ясное сознание	Движение частью тела для прекращения болевого раздражения	4
		Отталкивает источник болевого раздражения	5
		Простые движения по команде	6

* 3–8 баллов — тяжелое угнетение сознания, глубокая кома; 9–12 баллов — стойкое угнетение сознания средней степени тяжести; 13–15 баллов — стойкое угнетение сознания легкой степени тяжести.

а двигательные реакции находятся под контролем коры и зависят от состояния стволовых проводящих путей.

Поддержание ясного сознания — это интегративная функция головного мозга и всей центральной нервной системы (ЦНС). Для поддержания ясного сознания необходимы взаимодействия между нейронами и различными отделами центральной нервной системы. Эти взаимодействия обеспечиваются эффектами нейромедиаторов при их достаточной действующей концентрации. Нормальное функционирование и взаимодействия нейронов необходимым условием имеют непрерывное поступление глюкозы и кислорода в нервные клетки. Резервы глюкозы в головном мозге незначительны и позволяют его нейронам оставаться неповрежденными лишь в течение 2 минут после прекращения поступления глюкозы в нервные клетки.

Образованиями центральной нервной системы, которые играют определяющие роли в поддержании бодрствования и ясного сознания, являются:

- а) элементы ретикулярной формации ствола головного мозга;
- б) система восходящих проекций;
- в) неспецифические ядра таламуса;
- г) диффузные таламокортикальные проекции;
- д) обширные области коры головного мозга.

Первые четыре вида образований центральной нервной системы составляют ретикулярную формацию (ретикулярную активирующую систему), деятельность которой ответственна за поддержание бодрствования. Оказывая неспецифические активирующие влияния на клетки коры больших полушарий, ретикулярная формация участвует в поддержании ясного сознания. Ретикулярная формация — это совокупность функционально объединенных нейронов, диффузно локализованных в стволе головного мозга. В основном ретикулярная формация находится в покрывке моста и среднего мозга. Активирующие влияния ретикулярной формации (РФ) на клетки коры больших полушарий вызывают нисходящие тормозные влияния корковых нейронов на РФ. Таким образом, осуществляется регуляция в соответствии с принципом отрицательной обратной связи.

Множество структур центральной нервной системы и головного мозга не участвуют в поддержании бодрствования и ясного сознания так значимо, как РФ и кора больших полушарий. К ним относятся:

- а) спинной мозг;
- б) продолговатый мозг;

- в) каудальная половина моста;
- г) крыша и основание моста и среднего мозга;
- д) множество проводящих путей белого вещества головного мозга;
- е) ядра черепно-мозговых нервов;
- ж) одно из двух полушарий головного мозга.

Вследствие компактного размещения восходящей ретикулярной формации и ядер черепно-мозговых нервов (ЧМН) в области ствола головного мозга повреждения и патологические изменения функционального состояния восходящей РФ почти всегда происходят вместе с нарушениями регуляции с участием ЧМН. Если нарушений регуляции такого рода нет, то стволочную часть восходящей РФ можно считать неповрежденной. Ясное сознание своим необходимым условием имеет взаимодействие нормально функционирующей РФ с одним из полушарий головного мозга. Кома всегда заставляет активно выявлять патологические изменения стволочной РФ с целью их определения или исключения как причины устойчивого угнетения сознания.

Повреждения структур головного мозга как причины ступора и комы (табл. 2.2)

Локальные повреждения головного мозга могут вызвать рост внутричерепного давления, который обуславливает кому. Для снижения бодрствования и расстройств сознания необходимо, чтобы структурные повреждения затронули или ретикулярную формацию, или оба больших полушария головного мозга. Твердые стенки полости черепа и мозговые оболочки защищают головной мозг от травм. При этом ригидность стенок полости черепа служит причиной следующему звену патогенеза комы: любой подъем давления в полости черепа сразу передается на головной мозг и его ствол. Внутричерепное пространство делится наметом мозжечка на две части. Намет мозжечка — это листок твердой мозговой оболочки, который отделяет вышележащие отделы головного мозга (большие полушария и др.) от мозжечка и ствола головного мозга. Вырезка намета мозжечка — отверстие в твердой мозговой оболочке, через которое проходит ствол головного мозга для соединения со зрительным бугром и большими полушариями.

При росте объема содержимого полости черепа до определенного предела нет существенного роста внутричерепного давления. После достижения данного предела дальнейший рост объема вызывает значительный подъем давления. Иными словами, после достижения предела

Таблица 2.2. Причины комы, связанной с локальными повреждениями структур головного мозга

Вид повреждений структур центральной нервной системы	Последствия повреждений, патологические состояния, болезни, этиологические факторы
Травматические	Субдуральная гематома Эпидуральная гематома Черепно-мозговые ранения и травмы с кровоизлияниями в мозговую ткань Ушиб головного мозга Сотрясение головного мозга
Обусловленные сосудистой патологией (Хинтон Р., 1997; Fujii Y., Tanaka R., Takeuchi S. et al., 1994)	Кровоизлияния в полость черепа и мозговую ткань как осложнения гипертонической болезни — Мозжечковой локализации — В области зрительного бугра, моста, скорлупы, лобарной локализации Кровоизлияние в ткань головного мозга вследствие разрыва сосудистой аневризмы Кровоизлияние в ткань головного мозга вследствие повреждений патологических артериовенозных соустьев Кровоизлияние в ткань головного мозга, обусловленное гипокоагулемией Инфаркт головного мозга — из-за тромбоза мозговых сосудов — вследствие эмболии мозговых сосудов • эмболами сердечного происхождения • эмболами сосудистого происхождения Васкулиты
Инфекционные	Менингит Энцефалит Абсцесс мозга
Связанные со злокачественным клеточным ростом	Метастазы опухолей в головной мозг Опухоли головного мозга Паранеопластическое повреждение мозговой ткани
Обусловленные локальным гипозэргозом нервных клеток головного мозга	Эпилептический статус Состояние после судорожного припадка

роста объема его минимальное повышение резко повышает внутричерепное давление. Такой быстрый и значительный рост внутричерепного давления может быть следствием острой водянки головного мозга, а также эпидуральной гематомы. Более медленный подъем внутричерепного давления происходит при постепенном росте опухолей головного мозга. Медленный рост давления переносится больными лучше, чем его острый подъем. Причиной увеличения объема головного мозга и внутричерепного давления у части больных является отек головного мозга. Отек мозга обуславливается распространенной в пределах всего головного мозга энцефалопатией, связанной с гипоксией, энцефалитами и расстройствами системного метаболизма.

Рост внутричерепного давления снижает мозговой кровоток и обуславливает грыжеобразование, то есть выпячивание определенного образования или части головного мозга через отверстия в твердой мозговой оболочке (через вырезку намета мозжечка) и полости черепа (через большое затылочное отверстие). В физиологических условиях мозговой кровоток осуществляется градиентом давлений между соответствующими участками артериального и венозного русла (перфузионным давлением). Перфузионное давление головного мозга рассчитывают, вычитая из величины среднего артериального давления значение центрального венозного давления. Если вследствие роста объема структур головного мозга внутричерепное давление начинает превышать центральное венозное давление, то величина перфузионного давления становится равной различию между средним артериальным и внутричерепным давлениями. При росте внутричерепного давления до уровня среднего артериального возникает опасность прекращения мозгового кровотока, то есть ишемии головного мозга.

Очаговый рост внутричерепного давления (последствия эпидуральной или субдуральной гематомы) может смещать структуры головного мозга в пределах полости черепа. В зависимости от смещения определенных структур, отделов и центров головного мозга, а также от их участия в грыжеобразовании возникают те или иные синдромы. Например, эпидуральная гематома, локализованная в части эпидурального пространства, прилежащей к височной доле, смещает крючок головного мозга (передний утолщенный конец парагиппокампальной извилины). Крючок головного мозга и височной доли смещается по направлению к срединной линии и книзу. В результате с участием крючка происходит грыжеобразование в отверстии намета мозжечка. При этом выпячивание крючка в отверстие намета обуславливает

сдавление в нем третьего черепно-мозгового нерва. Кроме того, в результате данного грыжеобразования патологически растягиваются сосуды, снабжающие кровью ствол головного мозга. При прогрессирующем выпячивании крючка в отверстие намета происходит прямое сдавление ствола. Морфопатогенез последствий смещения структур головного мозга и грыжеобразования с их участием определяется сложным взаимодействием таких его звеньев как рост внутричерепного давления, ишемия, геморрагия и отек головного мозга.

При образовании центральной грыжи отверстия намета (центральная трансенториальная грыжа) структуры мозга, находящиеся над наметом (супратенториальная локализация) смещаются в ростральном и каудальном направлениях. Это смещение происходит под действием очага роста объема и внутричерепного давления, находящегося над наметом. Супратенториальный рост внутричерепного давления смещает промежуточный мозг и другие отделы головного мозга в направлении к срединной линии и дну полости черепа. В результате часть головного мозга, находящаяся над наметом, начинает выпячиваться в его отверстие. Повреждения промежуточного мозга в результате данного грыжеобразования обычно возникают первыми и вызывают:

- а) дыхание Чейн-Стокса;
- б) миоз при интактных окуловестибулярных рефлексах;
- в) декортикацию с характерной реакцией групп мышц сгибателей на ноцицептивные раздражения.

По мере прогрессирования центрального супратенториального грыжеобразования возникают повреждения среднего мозга и верхней части моста. В результате возникают:

- а) гипервентиляция;
- б) умеренное расширение зрачков при угнетении зрачкового рефлекса («фиксированные зрачки» при их неизменной локализации по центру глазниц);
- г) асинхронность движений глазных яблок («дискоординация взгляда»);
- д) признаки децеребрации, то есть в частности двигательная реакция с участием групп мышц разгибателей в ответ на ноцицептивные раздражения;
- е) угнетение окуловестибулярных рефлексов.

Дальнейшее прогрессирование центрального супратенториального грыжеобразования вызывает дисфункции моста и продолговатого мозга. В результате возникают гипопноэ и апноэ, а также исчезают

окуловестибулярные рефлексы. Мидриаз становится максимально выраженным. При этом снижается мышечный тонус. Еще большее вклинивание продолговатого мозга и моста в отверстие мозжечкового намета обуславливает критические расстройства регуляции внешнего дыхания и кровообращения как причины терминального состояния.

Синдром грыжеобразования с участием крючка головного мозга — это следствие очага роста объема и массы супратенториальной и латеральной локализации. В результате происходит смещение медиальной части височной доли или крючка в направлении книзу и сдавление данных структур о край намета. Одновременно сдавлению подвергается третий черепно-мозговой нерв. Вначале сдавливается его *внешняя часть, иннервирующая зрачок*. Это обуславливает ипсилатеральный мидриаз (расширение зрачка на стороне повреждения) при умеренном угнетении зрачкового рефлекса. В этой стадии грыжеобразования с участием крючка нет расстройств дыхания и угнетения окуловестибулярных рефлексов. Прогрессирование грыжеобразования ведет к более выраженным нарушениям иннервации глаза, что проявляется птозом и угнетением окуловестибулярных рефлексов. Кроме того, усиление повреждений образований головного мозга проявляется гипервентиляцией, а также признаками декортикации и децеребрации (табл. 2.1). Как только крючок начинает напирать на средний мозг и верхние отделы моста, гипервентиляция усиливается, а зрачки расширяются на контралатеральной стороне (противоположной относительно очага повреждения). При этом оба зрачка становятся фиксированными (неподвижны в геометрическом центре орбит). При этом исчезают окуловестибулярные рефлексы, и больной принимает положение, характерное для двусторонней децеребрационной ригидности.

При тонзиллярном грыжеобразовании продолговатый мозг вклинивается в большое затылочное отверстие. В результате наступает летальный исход. Субтенториальные повреждения головного мозга, а также очаг роста объема и массы, находящийся под наметом мозжечка, могут обусловить вклинивание мозговых структур в отверстие намета и в большое затылочное отверстие.

Напомним, что серп большого мозга — это серповидная складка твердой мозговой оболочки, уложенная в продольной щели головного мозга. Иногда очаг роста объема и массы, находящийся над наметом мозжечка, обуславливает смещение структур головного мозга под серп. При таком грыжеобразовании дисфункции центральной

нервной системы выражены в меньшей степени, чем при грыжах головного мозга другой локализации.

В некоторых случаях, когда летальному исходу предшествуют симптомы грыжеобразования с участием структур головного мозга, аутопсийные исследования не выявляют смещения мозговой ткани через намет мозжечка. У таких больных признаки грыжи головного мозга, возможно, связаны с градиентами давлений между различными отделами полости черепа, при которых в определенном локусе внутричерепное давление начинает превышать среднее артериальное давление. В результате возникает ишемия соответствующих участков мозга как причина симптомов того или иного синдрома грыжеобразования.

Дисфункции головного мозга при падении уровня бодрствования и нарушениях ясности сознания могут быть следствием прямых повреждений определенных отделов центральной нервной системы (ЦНС) при патологических изменениях церебральных структур. Наиболее частыми причинами прямых повреждений отделов ЦНС, локализованных в головном мозге, являются злокачественные и доброкачественные опухоли, травма и кровоизлияние в ткань головного мозга. Метастазы злокачественных опухолей могут замещать целые участки коры больших полушарий и обуславливать отек головного мозга. Травма вызывает ушиб головного мозга и деструкцию его участков. Кровоизлияние в ткань головного мозга в области моста, являющееся осложнением гипертонической болезни, может подвергаться деструкции нейрональную сеть ретикулярной активирующей системы. Таким образом, устраняются неспецифические активирующие влияния со стороны ствола головного мозга на кортикальные нейроны как необходимое условие нормального уровня бодрствования. Наиболее часто кровоизлияния в ткань головного мозга, осложняющие гипертоническую болезнь, локализованы в областях скорлупы, зрительного бугра, моста и мозжечка.

Обычно обследование больного без привлечения специальных методов исследования позволяет отличить дисфункции ЦНС, вызванные структурными повреждениями головного мозга, от нарушений функционирования ЦНС, связанных с действием эндо-экзогенных токсинов, расстройств общего обмена и метаболизма нейронов. При дисфункциях ЦНС вследствие токсемии и нарушений метаболизма диффузно поражаются все нейроны ЦНС, что служит причиной отсутствия очагового характера симптомов в период развития комы. При структурных процессах признаки дисфункций имеют очаговый характер, то есть специ-

фичны для патологических изменений состояния (прямых повреждений) определенных отделов ЦНС, а также асимметричны. Есть исключения. При чреватой комой прогрессирующей гипогликемией выявляют очаговый характер признаков дисфункций ЦНС, что связано с разным потреблением свободной энергии нейронами разных ее отделов. При субдуральной гематоме со значительными механическими повреждениями содержимого полости черепа возникают билатеральные, распространенные в пределах всего головного мозга расстройства нервной деятельности, и нет очаговой симптоматики.

Токсемия и нарушения обмена веществ как причины ступора и комы (табл. 2.3)

Распространенное в пределах всего головного мозга (диффузное) патологическое изменение состояния церебральных нейронов, вызывающее кому, может быть следствием нарушений внутриклеточного метаболизма нервных клеток. При отравлении цианидами действует именно такой типовой механизм стойкого угнетения сознания. Кроме того, активность нейронов головного мозга падает, и кома развивается при нарушении постоянства внутренней среды вследствие патологических модуляций системного обмена. Примером может служить действие гиперкальциемии как причины комы.

Поддержание бодрствующего состояния и ясного сознания во многом зависит от межнейрональных взаимодействий с участием нейротрансмиттеров. Нарушения межнейрональных взаимодействий как причины ступора и комы могут быть следствиями действий эндогенных нейротоксинов. Концентрация нейротропных эндотоксинов во внутренней среде растет при несостоятельности барьеров на пути проникновения токсинов во внутреннюю среду и при неполной инактивации токсических эндогенных продуктов в гепатоцитах и ферментными системами другой локализации.

Нарушения обмена веществ и экзогенные токсины угнетают сознание посредством: а) уменьшения резерва свободной энергии в клетках головного мозга; б) угнетения образования и высвобождения нейротрансмиттеров; в) ослабления эффекта нейротрансмиттеров; г) патологических изменений трансмембранного потенциала действия нейронов ретикулярной формации и коры больших полушарий.

Чаще всего изменения обмена веществ, вызывающие кому, представляют собой следствия гипоксии или связаны с гипогликемией. Необходи-

Таблица 2.3. Причины комы вследствие энцефалопатий, распространенных в пределах всего головного мозга

Вид энцефалопатии	Патологические состояния, болезни, этиологические факторы
Гипоксическая энцефалопатия	Тяжелая сердечная недостаточность Артериальная гипоксемия при обострении обструктивных заболеваний легких Гемическая гипоксия при тяжелой анемии Вследствие алноз и остановки сердца (лактатный метаболический ацидоз, респираторный ацидоз, аноксия)
Энцефалопатия, обусловленная нарушениями обмена веществ и постоянства внутренней среды	Гипогликемия Диабетический кетоацидоз Некетотическая гиперосмолярная кома (некетотический гиперосмолярный синдром) Печеночная энцефалопатия Уремия Гипонатриемия Микседема Гиперкальциемия Гипокальциемия
Из-за действия экзогенных токсинов и побочного действия лекарств	Синдром Рейе* Отравления: — окисью углерода — спиртами — тяжелыми металлами — уличными наркотиками и галлюциногенами Побочные действия лекарств: — экзогенных опиоидов — барбитуратов — трициклических антидепрессантов — фенотиазинов — анестетиков-галлюциногенов — ацетилсалициловой кислоты — нейролептиков (синдром злокачественной нейролепсии)
Под действием факторов внешней среды	Гипотермия Гипертермия
Вследствие специфического голодания	Дефицит тиамина как причина энцефалопатии Вернике

* Синдром Рейе — внезапная потеря сознания у детей после продромальной инфекции, в основе которой лежат отек мозга и жировые изменения печени и почечных канальцев.

димым условием сохранения бодрствования и ясного сознания является непрерывная доставка кислорода и глюкозы в клетки головного мозга. Если транспорт O_2 и глюкозы в церебральные нейроны приостанавливается, то сразу возникают их разнообразные дисфункции.

Гипогликемия прежде всего критически сказывается на функционировании отделов мозга, которые особо чувствительны к недостатку свободной энергии, или вызывает дисфункции тех центров, в которые ограничено поступление артериальной крови. Поэтому до наступления ступора или комы гипогликемия некоторое время проявляется очаговой симптоматикой.

Наиболее частыми причинами вызывающей кому гипоксии являются: а) снижение парциального давления кислорода во вдыхаемой газовой смеси; б) шок различного происхождения; в) тяжелая анемия.

Незначительная и умеренная гипоксия обычно вызывают состояние слутанного сознания. Так как клетки головного мозга обладают способностью компенсировать артериальную гипоксемию увеличением экстракции кислорода из притекающей крови, то при условии сохранения мозгового кровотока респираторная гипоксия вызывает кому далеко не всегда.

Нарушения содержания в клетках и во внутренней среде ионов, воды и патологические изменения температуры тела угнетают активность всех клеток головного мозга. Гипонатриемия, гипернатриемия, гиперкальциемия, а также гиперосмолярность внеклеточной жидкости и плазмы крови — наиболее частые из тех расстройств обмена воды и ионов, которые вызывают кому. Нарушения содержания ионов и глюкозы во внутренней среде угнетают сознание и снижают уровень бодрствования посредством расстройств внутриклеточного обмена нервных клеток головного мозга. Чем быстрее развиваются нарушения содержания во внутренней среде глюкозы, катионов и анионов, тем сильнее патологическое действие данных модуляций внутренней среды на обмен клеток головного мозга. Концентрация натрия в сыворотке крови ниже 125 ммоль/л свидетельствует о росте содержания свободной воды в организме, который вызывает отек клеток головного мозга как причину стойкого угнетения сознания. Особенно велика вероятность комы, когда концентрация натрия стремительно падает в диапазон значений, меньших, чем 125 ммоль/л . Гипернатриемия и гипергликемия вызывают кому посредством снижения содержания в клетках головного мозга свободной (без катионов натрия) воды.

Системные гипотермия и гипертермия вызывают резкие патологические расстройства обмена нервных клеток головного мозга, обуславливающие кому. Дисфункции центральной нервной системы, связанные с гипертермией, обуславливаются:

- а) патологическим действием роста температуры внутренней среды на внутриклеточный обмен;
- б) микроскопическими кровоизлияниями в ткань головного мозга;
- в) почечной и печеночной недостаточностью.

Гипотермия служит причиной комы, вызывая расстройства системного и периферического кровообращения, а также угнетение активности ферментов на уровне всего организма.

Действие токсинов вызывает кому, нарушая нормальный внутриклеточный обмен церебральных нейронов. При печеночной недостаточности патологически растет концентрация аммиака в плазме крови. Это нарушает функционирование натрий-калий-АТФазы наружной мембраны клеток головного мозга. Действие цианидов блокирует перенос электронов по цепям дыхательных ферментов митохондрий клеток головного мозга. В результате тканевая гипоксия церебральных нейронов обуславливает кому. При отравлении окисью углерода СО вытесняет кислород из гемоглобина, образуя с ним стойкое соединение, карбоксигемоглобин. В результате возникает гемическая гипоксия, обусловленная низкими кислородсвязывающими свойствами гемоглобина. Гемическая гипоксия, являясь ведущим звеном патогенеза отравления угарным газом, вызывает кому. Кроме того, токсическое действие окиси углерода на центральную нервную систему связано с усилением под действием СО перекисного окисления липидов, повреждающего наиболее в функциональном отношении активные фосфолипиды мембран клеток головного мозга.

В основе энцефалопатий, обусловленных уремией и недостаточностью печени, лежат нарушения синаптической трансмиссии, расстраивающие межнейронные отношения. Дисфункции печени патологически меняют нормальные концентрации нейротрансмиттеров в головном мозге, а также характеризуются образованием патогенных веществ, которые блокируют межнейронные синаптические взаимодействия, экранируя синапсы.

Как нейротропные токсины барбитураты являются экзогенными нейротрансмиттерами. Одновременно барбитураты усиливают действие эндогенного тормозного медиатора, гамма-аминомасляной кис-

лоты. Литий вызывает кому, действуя на моноаминергические нейротрансмиттеры и мембраны нервных клеток.

Стойкое снижение уровня бодрствования и угнетение сознания, связанные с нарушениями обмена веществ и действиями токсинов (метаболическая кома), характеризуются диффузным падением активности нервных клеток головного мозга. Преобладание патологических изменений нервных клеток в определенном отделе головного мозга характеризует метаболическую кому, обусловленную гипонатриемией и печеночной недостаточностью. Некоторые эфференты и проводящие пути весьма резистентны к патологическим изменениям внутренней среды, обмена веществ и действию токсинов. Это обуславливает сохранность зрачкового рефлекса при многих видах метаболической комы.

Частные причины бессознательных состояний

Субарахноидальное кровоизлияние может быть причиной расстройств сознания, варьирующих по тяжести от спутанного сознания до комы. Повреждения структур центральной нервной системы, связанные с субарахноидальным кровоизлиянием, как правило, обусловлены разрывом мешкообразной аневризмы, происходящей из области бифуркации внутримозговой критерии. Кроме того, субарахноидальное кровоизлияние может быть вторичным по отношению к патологическим артериовенозным соустьям в системе мозгового кровообращения. Субарахноидальное кровоизлияние нередко вызывает диффузные нарушения функционального состояния клеток головного мозга. Дело в том, что у многих больных с субарахноидальным кровоизлиянием кровь попадает в спинно-мозговую жидкость и циркулирует с ней в пределах головного и спинного мозга. У 45% больных с субарахноидальным кровоизлиянием в остром периоде возникает бессознательное сознание, обусловленное временным возрастанием внутричерепного давления до уровня более высокого, чем среднее артериальное давление. Тяжелая головная боль и рвота являются обычными проявлениями и следствиями субарахноидального кровоизлияния в остром периоде. Эти признаки предшествуют развитию спутанного сознания, ступора и комы. Головная боль определенной локализации и признаки нарушений регуляции с участием черепно-мозговых нервов — это проявления и следствия сдавления мозговых структур, прилежащих к расширяющейся аневризме. Основным методом выяв-

ления субарахноидального кровоизлияния является компьютерная томография. Компьютерная томография выявляет распространенные области повышенной плотности (рентгенконтрастности) с преимущественной локализацией в Сильвиевой борозде или во внутрижелудочковых пространствах. У меньшей части больных с субарахноидальным кровоизлиянием компьютерная томография головного мозга не выявляет каких-либо его признаков. В таких случаях диагноз субарахноидального кровоизлияния позволяет установить или отвергнуть люмбальная пункция с целью определения присутствия крови в спинномозговой жидкости.

Судорожные припадки различного генеза и характера всегда в патогенетическом отношении характеризуются экстремальным по интенсивности расходом резервов свободной энергии клеток головного мозга. В результате после судорожных пароксизмов возникает гипеоэргоз церебральных нейронов как причина бессознательного состояния. Угнетение активности клеток головного мозга такого генеза может продолжаться в течение минут или даже часов после припадка. Выявление причины ступора и комы в данном случае нередко затрудняется недостатком анамнестических данных. Об эпилептическом генезе бессознательного сознания говорят признаки недержания кала и мочи, прикусывания языка и губ, быстро исчезающий метаболический ацидоз (следствие интенсивных сокращений скелетных мышц в условиях относительной циркуляторной гипоксии), а также постепенное возвращение состояний бодрствования и ясного сознания.

Следовое угнетение сознания после судорожных припадков может продолжаться несколько часов. В этой связи такое происхождение стойкого угнетения сознания надо всегда иметь в виду при выявлении причин комы и ступора. Послесудорожное угнетение сознания нередко сменяется спутанным сознанием или состоянием, напоминающим делирий. Напомним, что эклампсия — это частая причина судорожных припадков, а также эпилептического статуса, которые сменяет бессознательное состояние. Крайняя степень ожирения затрудняет определение беременности, вызывающей эклампсию и судорожные припадки, вслед за которыми развивается стойкое угнетение сознания.

У больных с поражениями электрическим током как причиной эпилептического статуса и комы двигательный компонент судорожного припадка минимален. Нередко единственными двигательными проявлениями эпилептического статуса тут являются

небольшие по амплитуде подергивания мимических и жевательных мышц. При поражении электрическим током эффект бензодиазепинов может снизить тяжесть эпилептического статуса или устранить его полностью.

Гидроцефалия (водянка головного мозга) — чрезмерное накопление жидкости, расширяющее желудочки мозга, истончающее головной мозг и вызывающее расхождение костей черепа. Водянка головного мозга чаще представляет собой следствие субарахноидального кровоизлияния и тяжелой черепно-мозговой травмы. При этом гидроцефалия своей непосредственной причиной имеет недостаточность действия механизма резорбции спинно-мозговой жидкости или блокаду излившейся кровью четвертого желудочка, Сильвиева водопровода, базилярного менингеального пространства (Hasan D., Vermeulen M. et al., 1991; Hasan D., Lindsey K.W., Vermeulen M., 1991). Обычно блокада наступает в период от четвертых до двадцатых суток после кровоизлияния или травмы. Связанный с развитием водянки рост внутричерепного давления может занимать минуты или часы. Начальными проявлениями развития водянки и роста внутричерепного давления являются: а) головная боль бифронтальной или биокципитальной локализации; в) тошнота и рвота; г) снижение уровня бодрствования; д) спутанное сознание. Еще больший подъем внутричерепного давления проявляется дальнейшим снижением уровня бодрствования и недержанием мочи. В некоторых случаях больной становится неспособным поднять веки. Наилучшим способом диагностики водянки как причины комы является компьютерная томография головного мозга.

Воздушная эмболия вызывает кому посредством: а) циркуляторной гипоксии и недостатка глюкозы в нейронах ретикулярной формации; б) распространенного недостатка свободной энергии в клетках головного мозга, обусловленного судорожным припадком как следствием циркуляторной гипоксии определенных мозговых структур. Возможны два пути поступления воздушного эмбола в сосуды головного мозга. Первый — это непосредственное проникновение воздуха в артериальное русло при кардиохирургических и нейрохирургических операциях. Второй — это миграция воздушного эмбола из венозного русла в артериальное через открытое овальное отверстие. При лапароскопических хирургических вмешательствах в брюшную полость нагнетается углекислый газ. Углекислый газ в основном абсорбируется в кровь через стенки венозных сосудов, в просвете

которых формируется газовый эмбол. При открытом овальном отверстии такой эмбол может попадать в артериальное русло и закупоривать мозговые сосуды. Массивная венозная воздушная (газовая) эмболия вызывает острые расстройства системного кровообращения посредством эмболии легочной артерии или блокады внутрисердечного кровотока. Куннилингус — экзотическая причина воздушной эмболии сосудов головного мозга.

Патогенез ряда патологических состояний, являющихся причинами стойкого бессознательного состояния у части больных (гипергликемия, гипонатриемия, гипернатриемия, гиперкальциемия, гипотиреоз, острая недостаточность эндокринной функции коры надпочечников), будет описан в соответствующих главах. Редкими причинами ступора и комы являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Рейе, синдром повышенной вязкости крови и острая энцефалопатия Вернике.

Тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру как синдром характеризуют:

- а) лихорадка;
- б) почечная недостаточность;
- в) гемолитическая анемия, связанная с микроангиопатией;
- г) петехиальные кровоизлияния;
- д) вторичные дисфункции центральной нервной системы.

Ведущим звеном патогенеза данного заболевания выступает коагулопатия потребления, обусловленная системным микротромбозом. При микротромбозе, который не является следствием воспаления какого-либо генеза, происходит отложение агрегатов тромбоцитов и микросгустков фибрина на стенках микрососудов. В результате во всем организме появляются микроскопические очаги ишемии и соответствующие повреждения исполнительных и регуляторных аппаратов функциональных систем. Головной мозг не является исключением. Симптомы и следствия его ишемического поражения весьма разнообразны:

- а) парестезии;
- б) инсульт;
- в) судорожные припадки;
- г) расстройства сознания, которые варьируют от умеренного снижения уровня бодрствования до комы.

Под энцефалитом следует понимать воспаление ткани головного мозга, обусловленное вирусной инфекцией. Вирусы, инфи-

цирующие ЦНС, подвергают деструкции ее нейроны. В результате лизиса нейронов в ткани головного мозга возникают очаги первичной альтерации, воспаления и воспалительной вторичной альтерации. Различные вирусы обладают свойством преимущественно поражать какие-либо определенные отделы ЦНС, участки коры больших полушарий, мозжечка и ствола головного мозга. При вирусных энцефалитах всегда есть продромальный период, после которого возникают фебрильная лихорадка и дисфункции многих отделов ЦНС. В результате дисфункций ЦНС возникают судороги, ассиметричная мышечная слабость, спутанное сознание, нистагм и др. признаки патологических изменений (повреждений) ряда отделов ЦНС.

Иногда кома может быть вторичной по отношению к энцефалопатии Вернике. Энцефалопатия Вернике возникает при специфическом голодании, обуславливающим дефицит тиамин в организме, а также при избыточном потреблении с пищей углеводов. Предположительно его можно считать следствием недостаточности трансформации лактата в пируват в клетках головного мозга, обусловленной низкой утилизацией пирувата в качестве субстрата при клеточном метаболизме. Данное патологическое состояние часто встречается при хроническом алкоголизме, вызывающем дефицит тиамин. Для острой энцефалопатии Вернике патогномичен следующий синдром: а) угнетение ментальных функций; б) атаксия; в) офтальмоплегия. При энцефалопатии данного генеза спутанное сознание сменяется сонливостью, а затем комой. Офтальмоплегию, в частности, характеризуют нистагм, сходящееся косоглазие и дискоординация движений глазных яблок при взгляде. Прием внутрь или внутривенное введение препаратов тиамин быстро подвергают энцефалопатию и кому обратному развитию.

Принципы неотложной и интенсивной терапии больного, находящегося в коме

Прежде всего, у больного, находящегося в коме, следует предотвратить прогрессирование расстройств внешнего дыхания и кровообращения, которые, вызывая гипоксию, могут обусловить необратимые повреждения нервных клеток головного мозга. После восстановления проходимости дыхательных путей, обеспечения эффективности самостоятельного дыхания или начала искусствен-

ной вентиляции легких (см. главу, посвященную острой дыхательной недостаточности) и при отсутствии опасных расстройств системного кровообращения стремятся получить ответы на следующие вопросы:

1. Какие у комы причины, нейрогенные или психогенные?
2. Если причины комы являются нейрогенными, то какова специфика повреждений структур головного мозга? Каковы причины повреждений (патологических изменений состояния) нейронов головного мозга, которые лежат в основе комы (супратенториальный очаг роста объема и массы, такой же очаг субтенториальной локализации, нарушения состава внутренней среды и обмена клеток головного мозга)?
3. Какая терапия будет соответствовать причине комы, хирургическое лечение или консервативное (медикаментозное и пр.)?
4. Если кому вызывают патологические изменения внутренней среды или нарушения клеточного метаболизма нейронов, то действуют ли в настоящий момент причины повреждений и изменения состояния нервных клеток? Улучшается или ухудшается в настоящий момент состояние нейронов головного мозга, на которые действуют, вызывая кому, экзо-эндогенные токсины и нарушения обмена веществ всего организма?
5. Какое неотложное лечение в состоянии приостановить патологический процесс, обуславливающий кому, устранить и предупредить расстройства витальных функций и подвергнуть обратному развитию снижение уровня бодрствования и угнетение ясного сознания?

Если кому невозможно связать с обострением основного заболевания, то важно выяснить детали ее возникновения. При этом следует получить ответы на следующие вопросы:

1. Как происходило развитие комы, постепенно или быстро?
2. Предшествовала ли головная боль развитию комы? Если да, то каковы были длительность и локализация головной боли?
3. Наблюдались ли во время развития комы судороги и параличи?
4. Не было ли каких-либо продромальных симптомов?
5. Есть ли у комы связь с отравлением лекарствами, наркотиками, нанесением телесных повреждений, симуляцией?

6. Каково было состояние больного, в частности ментальных и когнитивных функций, в течение нескольких дней, недель, месяцев, предшествующих возникновению комы?

При полном угнетении реакции на ноцицептивные раздражения и глубокой коме (шкала Глазго) начинают неотложную терапию, осуществляя первый-пятый ее элементы (Kofke W.A., Yonas H., Wechler L., 1997; Maas A.L. et al., 1997) (табл. 2.4). Затем начинают физикальное и неврологическое обследование, которое без ущерба для эффективности должно занимать не более 5 мин. За это время обычно удается выявить параличи и наблюдать судороги, как проявления патологических процессов в нервной системе, вызвавших кому. При коме неясной этиологии наиболее частой ее причиной является побочное действие лекарств и токсический эффект наркотических средств. Иногда кома непонятного генеза представляет собой следствие расстройств нервной деятельности, относящихся к сфере психиатрии. Особое значение для точного определения этиологического фактора комы имеет сбор анамнестических данных посредством опроса родственников, сослуживцев и товарищей больного.

Если данные, полученные при обследовании, не позволяют определить происхождения комы, то абсолютно показанным становится определение концентрации глюкозы в плазме крови. При доступности компьютерной томографии и способов визуализации структур головного мозга и полости черепа с использованием метода ядерно-маг-

Таблица 2.4. Элементы терапии больного, находящегося в коме

№	Цель элемента и этапа терапии	Содержание
1	Восстановление проходимость дыхательных путей и обеспечение достаточной оксигенации смешанной венозной крови в легких	Произвести разгибание в шейном отделе позвоночника, дабы корень языка отошел от задней стенки глотки (предупреждение асфиксии при отсутствии переломов шейных позвонков) Эндотрахеальная интубация при глубокой коме (в соответствии со шкалой Глазго) после внутривенного введения 1 мг атропина Действие атропина используют для предупреждения связанной с гипоксией («гипоксигенной») вагальной асистолии (при интубации следует быть уверенным, что вследствие переломов шейных позвонков прямая ларингоскопия не усугубит повреждений цервикальных сегментов спинного мозга)

Таблица 2.4. Элементы терапии больного, находящегося в коме (Продолжение)

№	Цель элемента и этапа терапии	Содержание
2	Поддержание системного кровообращения, достаточной объема внеклеточной жидкости и нормального содержания в ней катионов	Катетеризация центральной или периферической вены Начало инфузии раствора Рингера-лактата (опасность избыточного расширения внеклеточного сектора) Непрерывный мониторинг частоты сердечных сокращений и сердечного ритма Поддержание систолического артериального давления на уровне, не меньшем, чем 80–90 мм рт. ст., в частности посредством непрерывной инфузии раствора допамина Обеспечение величины диуреза на уровне 300 мл/час посредством инфузии изоосмолярного раствора и действия диуретиков (по показаниям, то есть при коме, обусловленной действием экзогенных ядов) Измерение концентрации в сыворотке крови концентраций катионов калия, кальция и натрия (повторять каждые двенадцать часов)
3	Забор крови для выявления причин экзо-эндогенной токсемии (отравление экзогенными опиоидами, энцефалопатия Вернике и др.)	Внутривенное введение налоксона для устранения последствий отравления опиоидами Внутривенное введение 50 мг тиамина для предотвращения обострения энцефалопатии Вернике
4	Забор крови для определения концентрации глюкозы в сыворотке крови Устранение гипогликемии	При гипогликемии для устранения комы внутривенно медленно вводят 50мл 50% глюкозы. Такая доза глюкозы существенно не повышает осмолярности плазмы и всей внеклеточной жидкости
5	Устранить судорожные пароксизмы как проявление аномального роста активности роста клеток головного мозга, обуславливающей гиперэргоз церебральных нейронов*	Использование действия препаратов бензодиазепинового ряда при их внутривенном введении

Таблица 2.4. Элементы терапии больного, находящегося в коме (Продолжение)

№	Цель элемента и этапа терапии	Содержание
6	Восстановление нормальных осмолярности плазмы крови и кислотно-основного состояния	При лактатном метаболическом ацидозе: — обратное развитие недостаточности системного кровообращения; — устранение судорожных припадков как причины ишемии миоцитов, в аноксичном состоянии высвобождающих лактат в интерстиций и кровь; При диабетическом кетоацидозе: — действие адекватной дозы инсулина при его внутримышечном и внутривенном введении; — устранение гиперосмолярности действием инсулина, снижающим концентрацию глюкозы во внеклеточной жидкости и внутривенной инфузией гипоосмолярных относительно плазмы крови растворов При метаболическом алкалозе как следствии активации ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма в ответ на дефицит объема внеклеточной жидкости и систолическую дисфункцию левого желудочка: — внутривенные инфузии изоосмолярных растворов (Рингера-лактата и др.) для устранения дефицита объема внеклеточной жидкости; — действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, диуретиков и сердечных гликозидов для снижения тяжести систолической дисфункции левого желудочка; — при концентрации натрия в сыворотке крови на уровне, меньшем, чем 120 ммоль/л, — инфузия гиперосмолярных растворов натрия хлорида (опасность миелиолиза в области моста)**
7	Лечение (в том числе и превентивное) инфекции, вызывающей кому и сопутствующей стойкой потере сознания, а также инфекционных осложнений бессознательного состояния	Бактериологическое исследование содержимого глотки, носовой полости, крови, спинно-мозговой жидкости, а также раневого содержимого До результатов бактериологического исследования — использование действия антибиотиков широкого спектра действия

Таблица 2.4. Элементы терапии больного, находящегося в коме (Продолжение)

№	Цель элемента и этапа терапии	Содержание
8	Устранение гипо- или гипертермии	При температуре тела выше 40 градусов шкалы Цельсия — ее снижение не менее, чем на три градуса (обкладывание влажными простынями, антипиретики и др.) При температуре тела ниже 34 градусов Цельсия — ее подъем не менее, чем на три градуса
9	Использование antidotes для устранения последствий действий лекарственных средств и наркотических веществ, эффекты которых вызывают кому	Внутривенное введение 0,4 мг (медленно в 10 мл изосмолального раствора) налоксона каждые 5 мин до восстановления бодрствования и ясного сознания Использование действия антагониста бензодиазепинов, флумазенила
10	Устранение психомоторного возбуждения для предотвращения гипоксии нейронов головного мозга в период восстановления бодрствования и ясного сознания	Действие препаратов бензодиазепинового ряда (диазепам и др.) Большие транквилизаторы (галоперидол и др.)
11	Предотвращение осложнений комы	Нахождение больного в стабильном боковом фиксированном положении при периодических поворотах пациента с боку на бок (предотвращение аспирации и асфиксии) Превентивное использование антибиотиков широкого спектра действия для профилактики вторичного по отношению к стойкой утрате сознания воспаления легких Защита роговицы от инфекционного воспаления и механических повреждений (глазная мазь, экранирование глазных яблок)

* Периодические приступы судорожной активности при коме с вовлечением различных групп мышц могут быть следствиями: а) повреждений структур головного мозга; б) эпилепсии, существовавшей до комы; в) распространенных в пределах всего головного мозга расстройств внутриклеточного обмена нейронов, вторичных по отношению к системным патологическим сдвигам метаболизма и постоянства внутренней среды. Следует учитывать, что эпилептический статус следует считать состоянием прогрессирования патологических изменений состояний церебральных нейронов до необратимых повреждений.

** Повышение или снижение осмоляльности плазмы крови и внеклеточной жидкости посредством интенсивной терапии не должны превышать 0,5 мосм/час.

нитного резонанса (ЯМР) люмбальной пункции не производят. Если компьютерная томография и визуализация на основе ЯМР невозможны и получены данные, которые позволяют заподозрить менингит или энцефалит как причины комы, то люмбальная пункция становится абсолютно показанной. Электроэнцефалография у больных в коме позволяет получить информацию, необходимую для окончательной идентификации делириозного состояния. При делириозном состоянии на электроэнцефалограмме периодически возникают признаки судорожной активности. Нормальная электроэнцефалограмма служит доказательством отсутствия органических поражений центральной нервной системы, обуславливающих кому.

Глава 3. Острая соматическая боль

Острую боль следует рассматривать как индуктор системной реакции, которая на всех уровнях структурно-функциональной организации расстраивает и повреждает функциональные системы, и регуляторные и исполнительные аппараты таким образом, что снижает качество жизни и приспособительный потенциал, предрасполагая к развитию болезней и патологических состояний.

Острая боль вызывает ряды причинно-следственных отношений, которые составляют звеньями патогенеза различных патологических состояний. Данные, пронизывающие все уровни организма каскады реакций, могут не затухать в течение недель и месяцев. Если острую соматическую боль не предупредить или не устранить разноуровневой эффективной проводниковой и центральной анальгезией, то в течение месяцев организм может испытывать последствия повреждения тканей как стимула системной патологической реакции (Merskey H., Bogduk N., 1994; Niv D., Devor M., 1998).

Ноцицептивное раздражение рождает *систему взаимодействия патогенной боли и организма*. Данная система является *комплексной динамической системой* (Carr D.V., Goudas L.C., 1999). Напомним, что развитие комплексной динамической системы (КДС) определяется в начальном и кратком периоде взаимодействия явлений и объектов, вызывающего КДС. Система взаимодействия боли и организма — это КДС, которая в течение недель и месяцев определяется реактивностью организма и эффективностью анальгезии в течение короткого «острого периода» (состояние в ближайшие часы после травмы, время операции и анестезии и пр.). В данном контексте под реактивностью следует понимать не только способность к стрессорным и патологическим реакциям в ответ на ноцицептивные раздражения. Реактивность в случае острой соматической боли составляет способность к быстрому ответу стресс-лимитирующих систем всех уровней. Активированная антиноцицептивная система выступает ведущей антисистемой, ограничивающей и блокирующей развитие КДС взаимодействия патологической боли и организма. Задача анестезиологического пособия, помощи на поле боя и догоспитальном этапе, интенсивной терапии состоит в том, чтобы вызвать состояние анальгезии как оптимума стабильной активации стресс-лимитирующих систем. При этом стабильная активация стресс-лимитирующих систем всех уровней структурно-функциональной

организации наступает вслед за устойчивой активацией ноцицептивной системы. Предоперационная подготовка, анестезиологическое обеспечение, полноценная первичная хирургическая обработка в пределах здоровых тканей повышают резистентность организма к возникновению КДС взаимодействия патологической боли и организма. Резистентность такого рода во многом составляется нормальной реактивностью антиноцицептивной системы. Нормальную реактивность антиноцицептивной системы сохраняют и восстанавливают проводниковым обезболиванием, оксигенотерапией, гемодилюцией и переливанием крови строго по показаниям. Действие экзогенных опиоидов протезирует реакцию подавленной тяжелой раневой болезнью антиноцицептивной системы (АНС). После восстановления ее нормальной реактивности эффект опиоидов вызывает стойкую активацию АНС как ведущей стресс-лимитирующей системы в остром периоде тяжелой раневой болезни.

В этой связи следует считать неполным и дезориентирующим определение острой боли как запрограммированной генетически физиологической реакции в ответ на действие повреждающих организм стимулов, связанных с оперативными вмешательствами, травмой и заболеваниями.

Относительно давно известно о возможности устранения патологической боли как способа улучшения исходов хирургического лечения. В конце девяностых было заявлено о возрождении такого подхода на основе новых способов регионарного и проводникового обезбоживания (Carr D.V., 1998). При этом к анестезии стали относиться как к ключевому этапу и необходимому условию эффективности всей интенсивной терапии, лечебного питания и ранней мобилизации больных. Следует заметить, что анестезию без излишней депрессии с обязательным сочетанием эффективных центрального и проводникового обезбоживания мы уже давно признали детерминантой исходов хирургического лечения тяжелых раненых. Это произошло на основе экстраполяции на практику анестезиологического пособия при тяжелых ранениях и травмах теории нашего учителя, пионера советской анестезиологии и послеоперационной интенсивной терапии проф. Ю.Н. Шанина. Следует заметить, что подход Ю.Н. Шанина к анестезии как к способу сохранения и восстановления качества жизни, улучшения исходов хирургического лечения красной нитью проходил через все его публикации и выступления семидесятых–восьмидесятых годов ушедшего века.

Острая интраоперационная боль является тем патологическим состоянием организма (рис. 3.1), которое развивается вне зависимости от сохранения сознания пациентом. В этой связи становится ясным, что анальгетический компонент анестезии и эффективность послеопе-



Рис. 3.1. Системная патологическая реакция на интраоперационную боль, которая при неэффективной анальгезии персистирует в послеоперационном периоде

рационного обезболивания должны быть полноценными у больных в бессознательном состоянии. Отсутствие осознания болевого ощущения еще не означает отсутствия боли как патологического состояния всего организма.

Механизмы индукции острой боли

Существует ряд раздражителей, действие которых или сразу повреждает ткани, или может вызвать повреждения при определенной длительности и силе воздействия. Такие раздражители определяют как ноцицептивные. Необходимым условием ноцицептивного характера раздражителя является определенная интенсивность его действия. Действие ноцицептивных раздражителей (ноцицептивное раздражение) механической, химической или другой природы повышает частоту разрядов, генерируемых ноцицептивными афферентами (ноцицепторами). Частота разрядов ноцицепторов нахо-

дится в прямой связи с логарифмом значения силы ноцицептивного раздражения. Высокопороговые ноцицепторы реагируют ростом частоты только на раздражения, интенсивность которых выше пороговой. Разрушения тканей активируют ноцицепторы и запускают локальный воспалительный процесс. Медиаторы воспаления повышают чувствительность ноцицепторов (сенситизация) или активируют рецепторы, находившиеся в состоянии функционального покоя до первичной альтерации и воспаления. Непрерывное или периодическое высвобождение медиаторов воспаления при злокачественном клеточном росте или аутоиммунных заболеваниях резко усиливает болезненность или вызывает острую боль. Сенситизация повышает частоту разрядов ноцицепторов в условиях покоя, когда на ноцицепторы не действуют раздражители, повреждающие ткани и клетки.

В очаге первичной альтерации сенситизированные ноцицепторы находятся под непрерывным воздействием медиаторов воспаления: моноаминов, цитокинов, простаноидов, пептидов (Lipkowski A.W., Carr D.B., 1995), нейротрансмиттеров и факторов клеточного роста. Взаимодействия в очаге воспаления ноцицепторов и других афферент с медиаторами воспаления, нейротрансмиттерами и факторами клеточного роста обуславливают *сенсорную интеграцию*. *Сенсорная интеграция в данном контексте — это приобретение большинством составляющих общего афферентного потока ноцицептивного качества. Одновременно на периферии происходит модуляция (в основном усиление) ноцицептивной импульсации.*

Ноцицептивная импульсация из очагов первичной альтерации как соматической, так и висцеральной локализации проводится в задние рога спинного мозга по С-, А-, и Δ-волокам. В дальнейшем ноцицептивная импульсация поступает в таламус, лимбическую систему и корковые структуры. Именно они участвуют в распознавании импульсации как ноцицептивной, вызывая аффективную реакцию.

На уровне задних рогов спинного мозга происходит интеграция ноцицептивной импульсации с периферии. Одновременно с интеграцией нейроны задних рогов адаптируются к ноцицептивной импульсации. К экзогенным анальгетикам, которые действуют на уровне задних рогов спинного мозга, относят: 1) экзогенные опиоиды; 2) блокаторы N-метил-D-аспартат рецепторов, натриевых и кальциевых каналов; 3) антагонисты альфа-два-адренорецепторов; 4) гамма-аминомасляную кислоту; 5) антагонисты субстанции Р.

В начале воспаления, вызванного действием ноцицептивных раздражителей, в его первые минуты и часы, происходит экспрессия протоонкогена *c-fos* и других генов нейронов дорзальных рогов спинного мозга (Basbaum A.I., 1999). *Уже в первые минуты после своего возникновения острая соматическая боль вызывает пластическую перестройку нейронов ноцицептивной системы.* Это происходит параллельно с изменениями поведения (в течение одного часа после первичной альтерации). Одновременно активируются сегментарная и супрасегментарная антиноцицептивные системы. В результате растет сила нисходящих влияний со стороны ствола головного мозга. Нисходящие влияния со стороны стволовых нейронов тормозят активность нейронов ноцицептивной системы на различных уровнях спинного мозга. Кроме того, системная активация антиноцицептивной системы реализуется посредством усиления выброса и системного эффекта энкефалинов.

Сразу после индукции острой боли ноцицептивные и другие нейроны ствола головного мозга оказывают влияния, угнетающие и ослабляющие ноцицептивную афферентацию. В дальнейшем, по мере своей сенситизации, они получают другую функциональную роль, то есть начинают усиливать центростремительную болевую импульсацию. Это частный случай *запрограммированной нестабильности биологических систем и их элементов.*

Запрограммированная нестабильность представляет собой физиологическое свойство образований нервной системы. Устойчивая сенситизация стволовых нейронов, модулирующих центростремительную ноцицептивную импульсацию, — явление патологической стабильности функционального состояния нейронов центральной нервной системы. Не исключено, что устойчивая сенситизация стволовых нейронов, модулирующих ноцицептивную импульсацию, служит одним из механизмов возникновения генераторов патологически усиленного возбуждения.

Патогенетические механизмы острой соматической боли и действие анальгетиков

Нестероидные противовоспалительные средства и ацетаминофен угнетают активность циклооксигеназы в спинном мозге и на периферии. Посредством снижения активности энзима снижается синтез простаноидов и болезненность в очагах первичной травматической альтерации.

Наиболее эффективным средством из данной группы препаратов является ацетаминофен. Препарат пока доступен не во всех странах. Известно, что системное действие нестероидных противовоспалительных средств, и кеторолака в особенности, может вызвать острые почечную недостаточность и гастрит. Ведущим звеном патогенеза данных язтрогенных болезней тут выступает снижение в почках и желудке концентрации простагландинов со свойствами цитопротекторов и медиаторов стресс-лимитирующих систем. Поэтому следует по мере возможности снижать дозу нестероидных противовоспалительных средств (Federation of State Medical Boards of the United States. Model guidelines for the use of controlled substances for the treatment of pain, 1998).

Известны два вида циклооксигеназы, первый и второй. Угнетение активности фермента первого вида нарушает почечные экскреторные функции, нарушает целостность слизистой оболочки желудка, повышая адгезивность тромбоцитов. Вторая форма начинает экспрессироваться генами клеток эффекторов воспаления после первичной альтерации. Действие энзима второго вида усиливает воспаление и сенситизацию афферент. В настоящее время изучаются избирательные ингибиторы активности циклооксигеназы второго вида.

Анальгетическая активность нестероидных противовоспалительных средств в основе своей отчасти имеет угнетение экспрессии транскрипционного фактора κB , действие которого повышает считывание с генов первичных провоспалительных цитокинов.

Действие *опиоидных анальгетиков* — это основа терапии послеоперационной боли. Экзогенные опиоиды особенно эффективны в том случае, если тяжесть боли варьирует в диапазоне от средней до тяжелой. Действие опиоидов на поврежденные ткани снижает выраженность посттравматического воспаления. Эффект данных средств на уровне задних рогов головного мозга блокирует и ослабляет проведение ноцицептивной импульсации. Супрасегментарное действие экзогенных опиоидов активирует центральное торможение активности ноцицептивных афферент и нейронов спинного мозга. В настоящее время в развитых странах широко применяется послеоперационная анальгезия морфином, когда пациент сам вызывает внутривенное введение поддерживающей дозы опиоида. На втором месте по частоте использования находится эпидуральная анальгезия, при которой больной дает сигнал электронному устройству о введении поддерживающей дозы анальгетика в эпидуральное пространство при возникновении болевых ощущений. Данные виды послеоперационной аналь-

гезии по эффективности и частоте осложнений не уступают способам послеоперационного обезболивания, основанным на непрерывном внутривенном или другом парентеральном введении лекарственных средств.

Сейчас известны многочисленные способы парентерального введения экзогенных опиоидов, которые используются для устранения острой боли: а) внутрь; б) периокулярный; в) внутримышечный; г) подкожный; д) внутривенный; е) ректальный; ж) трансбуккальный, то есть путем всасывания из ротовой полости; з) ингаляционный. Эффективность действия опиоидов при ингаляционном, ректальном и трансбуккальном способе не уступает таковой при внутривенном, внутримышечном и подкожном пути введения, а при ингаляционном часто является более высокой. Кроме того, для послеоперационной аналгезии используется чрезкожный путь введения опиоидов (фентанила и др.), при котором диффузия аналгетика через кожу усиливается электрофорезом.

Эффективность действия ряда аналгетиков на основе экзогенных опиоидов позволяет у части больных вызвать эффективную аналгезию назначением одной дозы препарата внутрь. В частности, к таким препаратам относятся метадон и оксикодон. Препятствием для широкого практического применения такого способа обезболивания является значительное число пациентов, страдающих от неэффективной аналгезии. Опасность непрерывных инфузий наркотических аналгетиков короткого действия, альфентанила и ремифентанила заключается в таких частых осложнениях, как тошнота, рвота и центральное угнетение внешнего дыхания.

В настоящее время в клинической практике широко используют местный обезболивающий эффект наркотических аналгетиков. Мы были первыми, кто применил фентанил для эффективного регионарного обезболивания у больных с тяжелой сочетанной травмой груди и после операций на органах груди и живота без какого-либо угнетения внешнего дыхания. Фентанил по катетеру периодически вводили в ретроплевральное пространство вместе с раствором местного аналгетика. Фентанил действовал на опиоидные рецепторы париетальной плевры, межреберных нервов, паравerteбральных симпатических ганглиев и других образований нервной системы, участвующих в генерации и модуляции ноцицептивной афферентации.

Внутрисуставное введение определенной дозы наркотического аналгетика полностью элиминирует болевые ощущения при артропатии.

Эпидуральный и спинно-мозговой пути введения опиоидов используют для устранения боли у пациентов с неизлечимыми злокачественными заболеваниями. При этом у спинно-мозговой аналгезии опиоидами нет преимуществ по отношению к эпидуральной аналгезии теми же средствами. Полагают, что наиболее эффективная аналгезия достигается при одновременном действии на сегментарном уровне и в эпидуральном пространстве местных обезболивающих средств и опиоидов. В данном случае блокада ноцицептивной афферентации местными аналгетиками снижает вторичное угнетение тормозных механизмов в совокупностях нейронов, составляющих генераторы патологически усиленного возбуждения и патологические альгические системы. В таких условиях удается устойчиво активировать нейроны сегментарных представительств антиноцицептивной системы наркотическим аналгетиком. Морфин, введенный в эпидуральное пространство в поясничном отделе, оказывает свое аналгетическое действие на уровне всех сегментов спинного мозга. Данный экзогенный опиоид, попавший в эпидуральное пространство в достаточной дозе, вызывает активацию образований антиноцицептивной системы во всех сегментах спинного мозга. Это позволяет индуцировать стойкую активацию антиноцицептивной системы морфином во всех сегментах, к чему предрасполагает блокада ноцицептивных афферент местным аналгетиком, введенным эпидурально.

Частичные агонисты μ рецепторов морфина (трамадол, бупренорфин и др.) не являются обезболивающими средствами, более эффективными, чем морфин. Эти аналгетиками гораздо реже вызывают такие побочные эффекты наркотических обезболивающих средств, как угнетение внешнего дыхания, расстройства перистальтики кишечника и устойчивый спазм сфинктера мочевого пузыря. Это можно отнести и к средствам, которые являются агонистами других, кроме μ , рецепторов морфина: агонист κ рецепторов буторфанол и др. Клонирование μ , Δ , κ рецепторов морфина позволило полностью идентифицировать все детали их строения. В результате были синтезированы опиоиды со свойствами избирательных агонистов Δ рецепторов. В эксперименте данные средства вызывали аналгезию без привыкания и угнетения моторики кишечника у экспериментальных животных.

Известна ведущая роль афферентного звена в формировании регуляторных аппаратов функциональных систем и закреплении патологических систем нервной регуляции на различных уровнях ЦНС. В этой связи становится понятной благотворная роль местного и проводникового

обезболивания в анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств, в предупреждении и устранении послеоперационной боли и терапии болевых синдромов другого происхождения.

Источники активации стресс-реализующих систем в остром периоде тяжелой раневой болезни

Известны патологические реакции, вызываемые тяжелыми операциями и травмой. В частности, к ним относят связанные друг с другом системную воспалительную реакцию, иммунную анергию и патологическую боль. На уровне головного мозга боль усиливает афферентный вход из лимбической системы в гипоталамус. Афферентация из лимбической системы в гипоталамус интегрируется его паравентрикулярным ядром. Таким образом, боль действует как стимул патологического стресса.

Массивы некробиотических тканей при ожоговой болезни, тяжелых сочетанных ранениях и травмах высвобождают в циркулирующую кровь интерлейкины (интерлейкин-1, интерлейкин-6 и др.). В результате растет действующая концентрация интерлейкинов в крови. Это повышает поступление интерлейкинов с периферии в головной мозг, где они действуют на свои гипофизарные рецепторы. Возбуждение гипофизарных рецепторов интерлейкинов усиливает секрецию кортикотропина и вазопрессина.

Массив некробиотически измененных тканей (очаг посттравматических первичной альтерации и воспаления) требует своей элиминации, так как значительная часть его клеток, потеряв жизнеспособность, становится чужеродной относительно систем иммунитета и всего организма. Для достижения *полезного результата элиминации массива чужеродных тканей* требуется *перераспределение внутри организма субстратов анаболизма и источников свободной энергии, мобилизованных нейроэндокринной катаболической системой из депо жировых, мышечных клеток и других источников*. Это перераспределение происходит в интересах иммунных и других защитных систем. Для этого служит усиление секреции кортизола как стресс-реализующего гормона в ответ на возбуждение гипофизарных рецепторов интерлейкинов, которые поступают в центральную нервную систему из раны. Таким образом, рана выступает источником гуморальных переносчиков афферентации. При невозможности эффективной первичной хирургической обработки рана становится фактором патоген-

ной гиперцитокинемии с ростом в циркулирующей крови интерлейкинов 1 и 6, то есть аномально усиленной обратной афферентации. *Результат элиминации из организма массы некробиотических клеток и тканей в иерархическом отношении стоит выше, чем полезный результат положительного азотистого баланса*. Поэтому повышенную секрецию кортизола (следствие усиленной обратной афферентации высвобождением интерлейкинов раной) не ограничивает снижение экспрессии и действия кортиколиберина. Секреция кортизола устойчиво повышается действием на уровне гипоталамуса интерлейкинов-1 и 6. Гиперкортизолемиа как следствие гиперцитокинемии может быть фактором стрессорного голодания, иммунной анергии и сниженной иммунологической резистентности. Напомним, что стрессорное голодание — это системный дефицит в клетке продуктов анаболизма из-за блокады утилизации его субстратов-нутриентов избыточной активацией нейроэндокринной катаболической системы.

Принципиально недостижимый в остром периоде тяжелой раневой болезни результат элиминации из организма всей массы некробиотически измененных тканей вызывает усиленную обратную афферентацию. Усиление обратной афферентации обеспечивается ростом концентрации в крови ее гуморальных переносчиков, интерлейкина-1 и интерлейкина-6. В результате роста концентрации в крови интерлейкинов устойчиво активируется нейроэндокринная катаболическая система. Ее активация обуславливает длительный рост концентрации кортизола в циркулирующей крови. Усиленное действие кортизола повышает протеолиз, и в крови возрастает концентрация аминокислот. Таким образом, достигается предконечный результат защитной реакции иммунной системы: рост концентрации в крови субстратов анаболизма клеток иммунной системы с целью элиминации некробиотических клеток, тканей и продуктов цитолиза.

При принципиальной недостижимости конечного результата длительное достижение предконечных результатов может вызвать ряд патологических следствий. В нашем примере одним из них является падение массы скелетных мышц как фактор замедления реабилитации. *Принципиальная недостижимость полезного результата вызывает недостаточность полезных результатов других функциональных систем вследствие патологического действия гормонов и других гуморальных переносчиков афферентации, содержание которых растет во внутренней среде*. В данном случае речь идет о системном действии кортизола как фактора протеолиза и иммунодепрессии.

Следует заметить, что патологическая боль также служит фактором стрессорного голодания и иммунной анергии, обуславливая устойчивую активацию стресс-реализующей катаболической нейроэндокринной системы. В эфферентном звене данной системы в качестве одного из главных медиаторов усиления катаболизма действует кортизол, циркулирующей с кровью в повышенной концентрации. Боль как стимул патологического стресса в остром периоде тяжелой раневой болезни действует синергически с гиперцитокинемией. Можно считать, что при сохранении патологической боли и без первичной хирургической обработки в пределах здоровых тканей в организме однонаправленно действуют и усиливают друг друга факторы стрессорного голодания и иммунной анергии. Все это снижает резистентность к инфекционным осложнениям тяжелых ранений и травм, то есть к действию наиболее частой причины летальных исходов при тяжелой раневой болезни и тяжелой травматической болезни мирного времени.

Эстраполяция теорий патологических нейрональных интеграций (акад. Г.Н. Крыжановский) и анестезиологического пособия (проф. Ю.Н. Шанин) на практику лечения тяжелых раненых (результаты собственных исследований)

Согласно акад. Г.Н. Крыжановскому, патологическая боль — это системное состояние нарушений и повреждений регуляторных и исполнительных аппаратов. В основе боли лежат сугубо патологические процессы, а также извращение физиологических отношений на молекулярном уровне структурно-функциональной организации. Сдвиги на молекулярном уровне в ответ на действие ноцицептивного раздражителя вызывают системную реакцию. Патологическая системная реакция обуславливает возникновение патогенных совокупностей элементов регуляторных и исполнительных аппаратов на всех уровнях структурно-функциональной организации. Эти совокупности составляют алгическую систему всего организма. Элементы патологической алгической системы усиливают действия друг друга, расстраивающие регуляцию и повреждающие клеточные элементы регуляторных аппаратов и эффекторов.

Возникновение патологической боли и алгической системы всего организма связано с врожденной или приобретенной недостаточностью антиноцицептивной системы и с формированием новых патологи-

ческих интеграций из первично и вторично измененных отделов системы болевой чувствительности. Эти патологические интеграции являются совокупностями элементов систем нервной регуляции, имеющими определяющее значение для патологической алгической системы всего организма. При длительном действии ноцицептивных раздражителей, угнетении тормозных механизмов, предотвращающих избыточную активацию нейронов ноцицептивной системы, возможно стойкое структурное закрепление аномальной интеграции нейронов, определяющих патологическую алгическую систему всего организма. *Данная интеграция представляет собой агрегат гиперактивных сенсибилизированных ноцицептивных нейронов, составляющих генератор патологически усиленного возбуждения (акад. Г.Н. Крыжановский).* Формирование патологической организменной алгической системы своим ключевым моментом имеет возникновение генератора патологически усиленного возбуждения.

Вследствие действий генератора патологическая алгическая система всего организма выходит из-под контроля нервных и иммунных регуляторных систем, приобретая резистентность к эндогенным саногенетическим антисистемам и нейротропным лечебным воздействиям.

В остром периоде после тяжелых ранений индукторами тяжелой раневой болезни служат: а) патологическая боль; б) расстройства системного и периферического кровообращения; в) связанные с микроциркуляторным стазом, метаболическим лактатным ацидозом и усилением свободнорадикального окисления ишемия и воспаление без первичной альтерации; г) гипоксический гипозергоз; д) вторичная иммунная анергия при системной воспалительной реакции.

Первой на травму, ранение реагирует нервная система. Ее патологическая реакция расстраивает системы регуляции и повреждает клетки регуляторных и исполнительных аппаратов задолго до того, как свой вклад в патогенез тяжелой раневой болезни внесет разнообразная по происхождению токсемия, и гиперцитокинемия в частности. Тяжелое ранение — это всегда причина генераторов усиленного возбуждения и патологической алгической системы всего организма. Ноцицептивная импульсация из ишемизированных тканей с микроциркуляторным стазом и некробиотическими изменениями клеток подавляет антиноцицептивную систему, предрасполагая к формированию генераторов патологически усиленного возбуждения. Сразу после тяжелого ранения развивается как первичная, так и вторичная недостаточность тормозных механизмов в популяциях нейронов гене-

раторов патологически усиленного возбуждения. Первичное нарушение тормозных механизмов является следствием гипэргоза нейронов головного мозга. Известно, что, несмотря на компенсацию гиповолемии веноконстрикцией, централизацией кровообращения и аутогемодилюцией, клетки головного мозга страдают от циркуляторной гипоксии, то есть находятся в гипоксическом гипэргозе. Вторичная недостаточность — это следствие патогенной интенсивности ноцицептивной афферентации из поврежденных тканей. Дело в том, что в ишемизированных микроциркуляторном стазом тканях, когда расстройства микроциркуляции выходят далеко за пределы зоны первичной и вторичной альтерации, продолжают функционировать устойчивые к гипоксии ноцицепторы. Данные ноцицептивные афференты генерируют патогенную центростремительную импульсацию. Патогенная центростремительная импульсация в сочетании с кровопотерей расстраивает микроциркуляцию, внешнее дыхание респиратора и системное кровообращение в большей степени, чем кровопотеря сама по себе.

Патологическая алгическая система уже в первые минуты и часы служит фактором развития ряда патологических состояний (рис. 3.2). Адренергическая стимуляция мононуклеарных фагоцитов паренхимы легких, которая предположительно может быть связана с патологической болью, превращает данные клетки в эффекторы воспаления, не связанного с первичной альтерацией. Одновременный спазм легочных вен вызывает замедление тока крови по микрососудам. Микроциркуляторный стаз в легких служит исходным моментом воспаления без первичной альтерации, обуславливающего начальные стадии респираторного дистресс-синдрома взрослых. Вторичная по отношению к алгической системе избыточная адренергическая стимуляция сердца вызывает его острую нейродистрофию. Патологическая боль вызывает избыточную нейрогуморальную симпатическую стимуляцию приносящих артериол почечных клубочков и рост уровня возбуждения бета-адренорецепторов почечной паренхимы. В результате вызывается тенденция преренальной почечной недостаточности. Ее непосредственными причинами являются констрикция приносящих артериол клубочков и сокращение мезангиальных клеток как причина снижения общей площади фильтрующей мембраны почечных клубочков. Мезангиальные клетки сокращаются под действием ангиотензина-II. Напомним, что острый период тяжелой раневой, характеризует вторичный по отношению к патологической боли альдостеронизм.

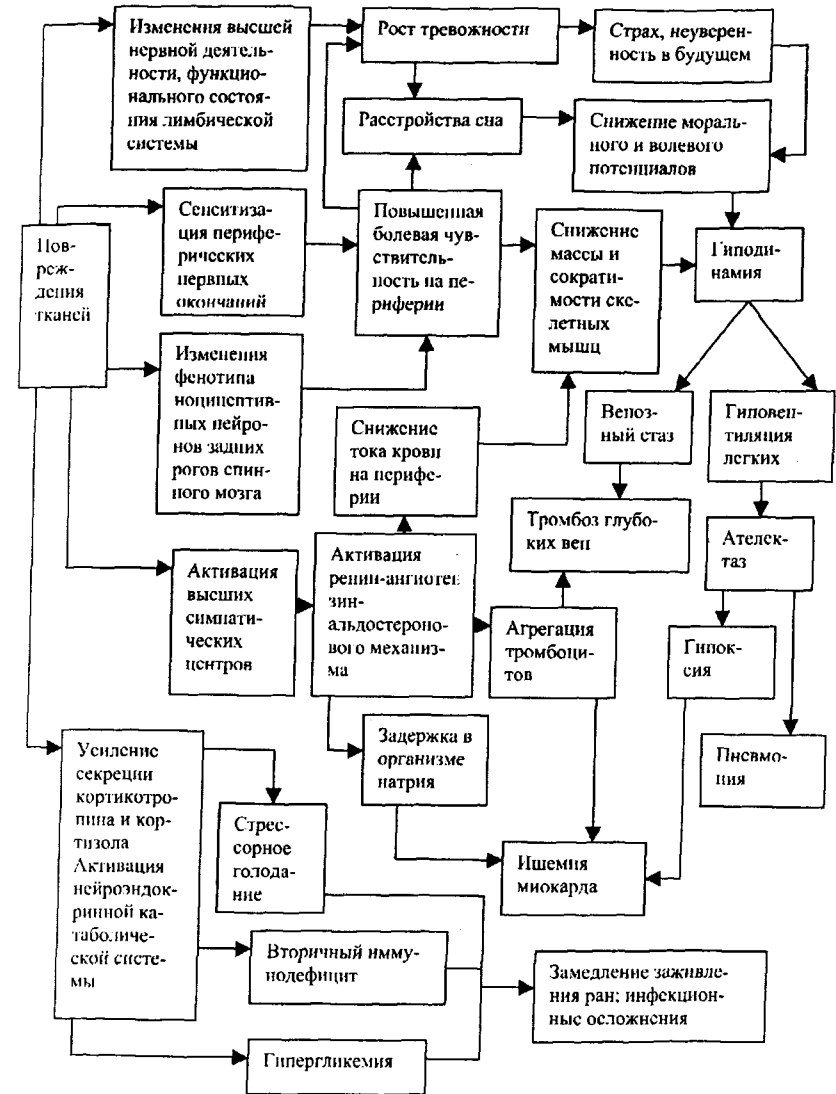


Рис. 3.2. Следствия патологической боли во время и после ранений, травм и оперативных вмешательств

После минновзрывных ранений, столь частых во время афганской кампании и на чеченской войне, быстрые нейродистрофические расстройства охватывают все отделы центральной нервной системы и периферические нервные образования. Это следует связать с быстрым структурным закреплением патологических нейрональных интеграций, когда их внутренние трофические взаимодействия меняют экспрессию генома и фенотип нейронов различных отделов центральной нервной системы. Превентивная многоэлементная патогенетическая терапия предупреждает стабилизацию патологической алгической системы. Тем самым устраняется неизбежность многих патологических состояний, вызванных раневой болезнью при ее движении во времени. Анестезиологическое пособие — это базисный элемент такой терапии. Ее главный компонент — эффективная многоуровневая проводниковая и центральная анальгезия.

Экстраполяция теории системных нервных расстройств и патологических нейрональных интеграций акад. Г.Н. Крыжановского на практику лечения тяжелых раненых позволяет постулировать принципы предупреждения патологической боли стандартизированной предоперационной подготовкой и анальгетическим компонентом общей анестезии (Крыжановский Г.Н. и соавт., 1993; Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., 1993) (табл. 3.1).

Общее свойство всех видов анестезии — способность дезинтегрировать ЦНС. Дезинтеграция регуляторных систем и исполнительных аппаратов как причина автономизации их элементов — универсальная биологическая закономерность и существенный признак патологии. В этой связи дезинтегрирующий относительно ЦНС эффект анестезии следует рассматривать как патогенное действие наркоза и причину недостаточности нервных тормозных механизмов, в том числе и в ноцицептивной системе. Неизбирательную, дезинтегрирующую и угнетающую ЦНС анестезию можно считать воздействием, способствующим образованию патологических систем нервной регуляции и центральных представительств патологической алгической системы (ПАС). Такая анестезия способствует большим повреждениям клеток и тканей на периферии посредством влияний.

При кровопотере и расстройствах микроциркуляции, вызванных тяжелыми ранениями и травмами, дефицит объема циркулирующей крови может достигать 20–30%. В таких условиях анестетики с венодилатирующим действием могут обусловить несостоятельность такого механизма аварийной компенсации гиповолемии, как вено-

Таблица 3.1. Принципы предупреждения и лечения патологической боли у тяжелых раненых

Патогенетически обоснованные цели превентивной терапии	Элементы анестезиологического пособия и предоперационной подготовки
Предупреждение и устранение первичного нарушения тормозных механизмов в ноцицептивной системе вследствие гипоксического гипозергоза нейронов головного мозга	Обогащение кислородом вдыхаемого воздуха Стандартизированная предоперационная подготовка как начальная стадия гемодилюции Экзогенные кортикостероиды для предупреждения нарушений микроциркуляции, обусловленных воспалением в ответ на стаз, ишемию и рост свободнорадикального окисления
Устранение вторичного торможения в популяциях нейронов генератора патологически усиленного возбуждения Устойчивая активация антиноцицептивной системы при блокаде ноцицептивных афферент	Регионарная анальгезия Центральная анальгезия без излишней депрессии регуляции внешнего дыхания, системного кровообращения и иммунной системы Анестезия при минимальном дезинтеграционном действии наркоза на системы нервной регуляции Синергическое действие анальгетиков и анестетиков

констрикция. Предпочтительней тут являются средства для общей анестезии с мягким симпатомиметическим эффектом (кетамин и пр.). Известны и другие положительные свойства анестезии кетаминном: а) отсутствие выраженного депрессивного и дезинтегрирующего эффекта на центральную нервную систему; б) соматоанальгезия, вызывая которую, кетамин действует синергично с опиоидами.

Уже относительно давно известно, что превышение дозы фентанила для индукции анальгезии, которую мы использовали при вводной анестезии у тяжелых раненых, не может существенно повысить эффективность обезболивания при оперативных вмешательствах. Превышение данной начальной дозы не повышает эффективность обезболивания, если за всю анестезию вводят 50–100 мкг/кг массы тела фентанила или эквивалентную дозу последующих наркотических анальгетиков данного ряда (альфентанил, суфентанил). Лишь одновременное использование вместе с центральным обезболиванием опиоидами проводниковой анальгезии повышает эффективность анальгетического компонента общей анестезии при использовании фентанила и других препаратов данного ряда.

Анальгезию усиливали и поддерживали введением фентанила (100 мкг) перед наиболее травматичными моментами оперативного

вмешательства и при признаках недостаточного обезболивания. К таковым в первую очередь относили двигательные реакции в ответ на хирургические манипуляции, не связанные с ними нистагм и мышечные подергивания, рост артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Первичную недостаточность тормозных механизмов в ноцицептивной системе устраняли стандартизированной предоперационной подготовкой как способом снижения тяжести токсемии и циркуляторной гипоксии. Гемодилуция при гемоконцентрации у большинства тяжелых раненых повышала текучесть крови, снижая ее вязкость. С учетом того, что острый период после тяжелых ранений и травм характеризует асинхронный рост сопротивлений легочных микрососудов пре- и посткапиллярного уровней, гемодилуцию как способ снижения вязкости крови считали способом улучшения легочного газообмена. Начиная намеренную гемодилуцию еще во время предоперационной подготовки, уповали на то, что рост доставки кислорода в клетку под действиями возрастания объема циркулирующей плазмы, циркулирующих эритроцитов (один из позитивных эффектов гемодилуции), а также вследствие мобилизации микрососудов снизит первичное угнетение тормозных механизмов в популяциях нейронов генераторов патологически усиленного возбуждения. При осуществлении гемодилуции ориентировались на известную формулу: кристаллоидные гипосомоляльные растворы, коллоидные растворы, кровь.

Стандартизированную предоперационную подготовку считали показанной сразу после поступления в приемное отделение при следующих боевых ранениях и травмах:

- а) огнестрельные проникающие ранения груди и живота;
- б) закрытые травмы груди и живота;
- в) минновзрывные ранения конечностей с разрушением одного-двух их сегментов;
- г) ранения с повреждениями крупных сосудов и массивной кровопотерей;
- д) черепно-мозговые ранения как причины массивной кровопотери.

Для предоперационной подготовки в приемном отделении производили катетеризацию периферической вены или чрезкожно заводили катетер в одну из центральных вен по Сельдингеру. Верхнюю полую вену катетеризировали через подключичную вену, внутреннюю яремную, а нижнюю полую вену — через бедренную. В приемном отделении, в предоперационной и во время вводной анестезии последова-

тельно вливали 0,8 л 5% раствора глюкозы, 0,8 л раствора Рингера, 0,4 л реополиглюкина и 0,4 л реополиглюкина. После снижения тяжести гиповолемии, частичного устранения секвестрации части эритроцитов и плазмы на периферии, мобилизации гемодилуцией резервов альбумина блокировали нервы. Производили блокады бедренного, седалищного нервов, межреберную блокаду (двустороннюю при проникающих ранениях живота), блокаду плечевого сплетения. С учетом повышенной чувствительности тяжелых раненых к резорбтивному действию местных анальгетиков одновременно не вводили более 240 мг тримекаина (лидокаина). Блокируя ноцицептивные афференты, снижали интенсивность центростремительной ноцицептивной импульсации. Тем самым устраняли вторичную недостаточность тормозных механизмов в популяции нейронов генератора патологически усиленного возбуждения.

Разработанные для улучшения исходов хирургического лечения тяжелых раненых предоперационную подготовку и анестезиологическое пособие применили в отделении анестезиологии и реанимации военного госпиталя воюющей армии. В течение года (после внедрения) разработанную анестезию использовали при лечении тяжелых раненых. В предшествующие двенадцать месяцев (до внедрения) для лечения тяжелых раненых в госпитале использовалась анестезия-антипод. Ее характеризовали использование барбитуратов для вводной анестезии, анестезия закистью азота, отказ от проводникового обезболивания и стандартизированной предоперационной подготовки, меньшие дозы фентанила. Фентанил при проведении анестезии-антипода вводили по 100 мкг через 15–20 мин анестезиологического пособия и оперативного вмешательства.

До внедрения анестезии-антипод проводили 218 раненым, поступившим в госпиталь непосредственно с поля боя (первичные раненые), которые после разнообразных оперативных вмешательств были доставлены в отделение реанимации. Из данных 218 раненых умер 61 человек. После внедрения из 185 таких же раненых умерло 28. Летальность снизилась от 28 до 15%. Показатель соответствия составил 9,8 и свидетельствовал о высокодостоверной связи ($P < 0,01$) между снижением летальности и изменением содержания анестезиологического пособия. Из 40 первичных раненых, поступивших до внедрения в госпиталь с огнестрельными проникающими ранениями живота, до внедрения умерло 15 (44%), а после внедрения из 31 таких же первичных раненых умерли 7 человек (снижение летальности от 37 до 23%). Из

25 первичных пострадавших с закрытыми травмами груди и живота до внедрения умерли 11 (44%), а после — 1 из 9 человек (11%). Из 10 раненых с торакоабдоминальными ранениями до внедрения умерли 5 человек (50%), а после внедрения из 8–2 человека (25%). Из 75 раненых и пострадавших, поступивших до внедрения в отделение с данными тремя видами боевых ранений и травм, умерли 31 человек (41%), а после внедрения из 48–10 человек (21%). Показатель соответствия составил 5,5, что свидетельствовало о достоверном снижении летальности при данных трех видах ранений и травм на 20% ($P < 0,05$).

Все первичные раненые как до, так и после внедрения поступали в госпиталь с одних и тех же мест боевых столкновений на бронетехнике. Поэтому сроки эвакуации как до внедрения, так и после него были одинаковыми (0,5–1 ч). Одинаковой в двух совокупностях раненых была и частота шока II–IV степени, который констатировали на основании классификации тяжести шока в соответствии с величинами артериального давления и частоты сердечных сокращений. Если из раненых и пострадавших с огнестрельными проникающими ранениями живота, закрытыми травмами груди и живота, торакоабдоминальными ранениями, минно-взрывными ранениями и травмами, с проникающими ранениями груди находящимися в шоке II–IV степени до внедрения были признаны 47 человек из 133 (35%), то после 44 из 109 (40%). Показатель соответствия составил 0,9, что свидетельствует о недостоверных различиях по частоте состояния шока II–IV степени.

Наибольшего повышения эффективности хирургического лечения под действием разработанной анестезии мы ожидали у раненых и пострадавших с минно-взрывными ранениями и травмами нижних конечностей, которые не сочетались с проникающими ранениями груди и живота, черепа, с закрытой черепно-мозговой травмой. При таких боевых повреждениях эффект анестезии как определяющего начального этапа интенсивной терапии был более значимым. Напомним, что первый закон реаниматологии (Ю.Н. Шанин) гласит: интенсивная терапия эффективна лишь при относительных сохранности структуры организма и координирующей функции центральной нервной системы (ЦНС). Из 46 раненых с минно-взрывными ранениями и травмами нижних конечностей, тяжесть состояния которых служила препятствием к лечению в отделении реанимации, после внедрения умерли 4 человека (9%), тогда когда после внедрения из 37 таких раненых умерли 9 человек (24%). Это снижение летальности было особенно

значительным при минно-взрывных ранениях (от 29 до 10%), достоверность чего подтверждает показатель соответствия (4,9).

Об эффективности разработанных предоперационной подготовки и анестезии как способа предупреждения осложнений острого периода тяжелой раневой болезни говорит анализ сроков летальных исходов после проникающих ранений живота, груди и торакоабдоминальных ранений. Если до внедрения в первые-вторые сутки после ранений и поступления в госпиталь в отделении реанимации умерли 30% первичных раненых с данными боевыми повреждениями, то после внедрения в эти сроки из таких первичных раненых не умер никто. Если учесть, что до внедрения в первые-вторые сутки после тяжелых ранений и травм раненые погибали только в связи с такими осложнениями шока и кровопотери, как жировая эмболия, острая почечная недостаточность и респираторный дистресс-синдром взрослых, то разработанные предоперационную подготовку и анестезию можно считать эффективными способами предупреждения данных осложнений тяжелой раневой болезни. Следует заметить, что жировой эмболии и олигурической почечной недостаточности без первичного травматического повреждения почек у первичных раненых после внедрения не развивалось.

Итак, разработанные предоперационная подготовка и анестезиологическое обеспечение как способы предупреждения динамической патологической алгической системы в период ее возможной индукции посредством сохранения нормальной системной регуляции компенсаторных процессов, а также структуры и массы эффекторов качественно улучшали исходы хирургического лечения тяжелых ранений и травм в военном госпитале.

Сохранение анестезией нормального внешнего дыхания после операций на органах верхнего этажа брюшной полости (результаты собственных исследований)

Анестезия расстраивает внешнее дыхание. Возникающие вследствие анестезии патологическая вариабельность вентиляционно-перфузионных отношений в легких, снижение функциональной остаточной емкости сохраняются в послеоперационном периоде, обуславливая гипоксемию и необходимость обогащения вдыхаемого воздуха кислородом.

Известно, что включение проводникового обезболивания в анестезиологическое пособие способствует снижению выраженности неблагоприятных влияний анестезии на газообмен в легких. Поэтому для профилактики предупреждения артериальной гипоксемии в ближайшем послеоперационном периоде у больных, перенесших вмешательства на органах живота, мы избрали сочетание нейролептаналгезии (НЛА) и эпидуральной блокады (Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., 1991). Эпидуральную анальгезию продолжали после операции до полного исчезновения болевого синдрома, т. е. 2–3 сут.

Барбитураты для введения в анестезию не использовали, так как действие данных анестетиков снижает эффективность анальгетиков. Кроме того, известно, что барбитураты для вводной анестезии обладают длительным следовым эффектом, угнетающим активность инспираторных нейронов дыхательного центра в послеоперационном периоде. Вводную анестезию проводили фентанилом и N₂O после самостоятельного дыхания в течение 5–10 мин чистым кислородом по полузакрытому контуру и внутривенного введения 0,5 мг атропина. Для достижения исходной анальгезии до интубации трахеи одновременно вводили 7,5 мкг/кг фентанила. Поддерживающие дозы фентанила (50–100 мкг) вводили перед разрезом кожи, вскрытием париетальной брюшины, другими наиболее травматичными моментами оперативного вмешательства. Кроме того, поддерживающие дозы фентанила вводили при признаках недостаточного обезбоживания: а) рост систолического или диастолического артериального давления (АД) на 15 мм рт. ст. и более от наименьшего уровня в предоперационном периоде; б) тахикардия при частоте сердечных сокращений большей, чем 90/мин; в) двигательные реакции на манипуляции хирургов, а также не связанные с ними глотательные движения, кашель, гримасы, нистагм, движения век. Признаки аномального вегетативного реагирования на действия ноцицептивных раздражителей (пото- и слезоотделение, выраженная гиперемия кожных покровов), входящие в спектр показателей неадекватности анальгезии, у наших больных не наблюдались.

Относительно давно известно, что увеличение доз фентанила относительно использованных нами извращает компенсаторные процессы; использование даже сверхвысоких доз фентанила (50–100 мкг/кг за анестезию) при абдоминальных операциях не предотвращает метаболического ацидоза. Поэтому анальгетический компонент усиливали эпидуральной блокадой на уровне Th 7–8. Более 5 мл 2% раствора

тримекаина (лидокаина) одновременно не вводили. Усиленный синергическим действием центрального и регионарного обезболивания анальгетический компонент анестезии был действенным способом предотвращения двигательных реакций на ноцицептивные раздражения. Это позволило отказаться от антидеполяризующих миорелаксантов без ущерба для условий оперирования. Всем больным проводили анестезию закистью азота, изоволемическую гемодилюцию, искусственную вентиляцию легких в режиме умеренной гипервентиляции.

Антипод избранного нами анестезиологического пособия как анестезию отличали начальные и поддерживающие дозы фентанила не более 100–200 мкг, вводная анестезия барбитуратами, поддержание анестезии закистью азота при искусственной вентиляции легких по полузакрытому контуру, использование действия антидеполяризующих миорелаксантов для создания условий комфортного оперирования, а также экстубация после обязательной декураризации.

Больным первой группы проводили анестезию, разработанную для предотвращения артериальной гипоксемии в ближайшем послеоперационном периоде при операциях на органах живота, а пациентам второй группы – анестезию-антипод (табл. 3.2).

Больных обследовали накануне операции в условиях относительного покоя, а также через 10–20 мин после операции, в палате. Посредством масспектрометрии и волуметрии определяли минутный объем альвеолярной вентиляции (МАВ), отношение МАВ к минутному объему дыхания (МАВ/МОД), отношение концентрации O₂ и СО₂ в середине выдоха к содержанию данных газов в конечной части дыхательного объема (O₂/F50O₂, СО₂/F50СО₂) (табл. 3.3). Одновре-

Таблица 3.2. Характеристики групп больных и анестезии

Характеристика группы и анестезии	Первая группа	Вторая группа
Общее число больных	30	30
Мужчины, %	53	46
Холецистэктомия, %	57	60
Резекция желудка, %	43	40
Площадь тела (среднее значение; среднее квадратическое отклонение), м ²	1,8; 0,55	1,7; 0,55
Возраст, годы (среднее значение; среднее квадратическое отклонение)	56,8; 9,86	55,2; 12, 05

Таблица 3.2. Характеристики групп больных и анестезии (Продолжение)

Операционно-анестезиологический риск, согласно классификации Московского общества анестезиологов-реаниматологов, баллы (среднее значение; среднее квадратическое отклонение)	4,3; 1,64	4,3; 1,1
--	-----------	----------

Таблица 3.3. Состояние внешнего дыхания и системного кровообращения в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от вида анестезии (средние значения; средняя ошибка разности)

Показатель	Разработанная анестезия		Обычная нейролептанальгезия	
	А	Б	А	Б
МAB, л х мин ⁻¹ х м ⁻²	2,8; 0,4	3,3; 0,5***	2,5; 0,2	2,2; 0,1**
МAB/МОД, %	63; 4	62; 3**	56; 2	47; 3***
O ₂ /F ₅₀ O ₂ , %	92; 2	94; 1**	89; 1	84; 1***
CO ₂ /F ₅₀ CO ₂ , %	92; 2	94; 1**	92; 1	89; 2**
KIO ₂ , мл х л ⁻¹	34; 2	39; 2**	31; 2	32; 2**
pH артериальной крови	—//—	7,38; 0,02	—//—	7,35; 0,02
p _a O ₂ , кПа	—//—	12,5; 0,7**	—//—	9,3; 0,9**
Избыток оснований, ммоль х л ⁻¹	—//—	0,5; 0,8**	—//—	-3,0; 0,8**
Насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови (HbO ₂), %	—//—	95,6; 0,5**	—//—	85,8; 3,5**
PO ₂ , мл х м ⁻² х мин ⁻¹	111; 5	149; 7***	110; 8	109; 8**
BCO ₂ , мл х м ⁻² х мин ⁻¹	101; 8	132; 5***	105; 9	107; 10**
Сердечный индекс (СИ), л х м ⁻² х мин ⁻¹	2,3; 0,2	4,4; 0,7***	2,2; 0,2	2,5; 0,3**
УИ, мл х м ⁻²	30; 3	53; 8***	30; 3	28; 3**
ABPO ₂ , мл х л ⁻¹	62; 5	60; 9	60; 5	54; 5

* P < 0,05 при сравнении с исходной величиной.

** P < 0,05 при сравнении с контрольной группой в тот же момент исследования (критерий Стьюдента).

менно в артериальной крови исследовали показатели кислотно-основного состояния (КОС), а также напряжения углекислого газа и кислорода в артериальной крови (PaCO₂ и PaO₂). Потребление кислорода (ПО₂) и выделение углекислого газа (BCO₂) рассчитывали с использованием калькулятора Северингхауза. Для этого концентрации O₂ и CO₂ определяли в смешанном выдыхаемом воздухе. Сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и артериовенозную разность по кислороду (ABPO₂) определяли способом возвратного дыхания, рассчитывая минутный объем кровообращения (МОК) в соответствии с принципом Фика по CO₂:

$$\text{МОК} = \text{BCO}_2 / \text{ABPCO}_2,$$

где ABPCO₂ — это различие артериальной и смешанной венозной крови по содержанию в них углекислого газа.

Если для определения напряжения углекислого газа в артериальной крови использовали прибор «Микро-Аstrup», то для фиксации напряжения углекислого газа в смешанной венозной крови применяли способ возвратного дыхания. При возвратном дыхании испытуемый дышит смесью, состоящей из 8–10% углекислого газа и 80–92% кислорода. Вдох производится из дыхательного мешка, содержащего данную дыхательную смесь в объеме, не превышающем величины суммы двух средних значений дыхательного объема. Выдох производится обратно в дыхательный мешок. Через 1–3 вдоха выравниваются напряжение и парциальные давления углекислого газа в смешанной венозной крови, в альвеолах, составляющих функциональную остаточную емкость, в дыхательных путях и в дыхательном мешке. Определяя концентрацию углекислого газа в системе дыхательный мешок-легкие, мы получали возможность рассчитать его напряжение в смешанной венозной крови. В дальнейшем, зная напряжение углекислого газа в смешанной венозной крови и его напряжение в крови артериальной, мы получали возможность определить величину ABPCO₂. Для этого использовали стандартную кривую почти линейной зависимости содержания углекислого газа в крови от напряжения в ней CO₂.

Сердечный индекс (СИ) определяли в 2 группах больных по 13 человек в каждой, которые были особенно схожи по характеру вмешательства, их длительности, операционно-анестезиологическому риску, площади тела, возрасту и полу.

Оптimumом для реакций срочной неспецифической компенсации в ближайшем периоде после операций на органах груди и живота является рост МАВ и СИ для роста поглощения кислорода легкими, обеспечивающего возрастание потребления кислорода всем организмом. Рост PO_2 в данном случае следует рассматривать не только как следствие активации стресс-реализующих систем. Если PO_2 растет из-за усиления нервной адренергической стимуляции и эффектов стрессорных гормонов без соответствующего целям компенсации роста улавливания свободной энергии, то такую интенсификацию аэробного биологического окисления следует считать фактором стрессорного голодания и свободнорадикального окисления. Оптимальным является увеличение потребления кислорода, которое обеспечивает увеличение улавливания свободной энергии для структурного закрепления систем устойчивой компенсации последствий хирургических вмешательств. Тем не менее, сам по себе рост PO_2 с выходом его значений в определенные пределы связан с лучшими исходами после высокотравматичных вмешательств и при лечении тяжелых ранений и травм. Рост PO_2 в данном случае как бы выступает маркером естественного активного развертывания компенсаторных процессов. Рост PO_2 невозможен без возрастания альвеолярной вентиляции и минутного объема кровообращения. При этом возрастание PO_2 , ассоциированное с увеличением СИ, говорит об оптимальной реакции системного кровообращения, при которой рост МОК обуславливает возрастание тока крови на периферии.

В этой связи можно считать, что разработанная нами для сохранения нормальной реактивности внешнего дыхания, системного кровообращения и микроциркуляции анестезия отличалась от анестезии-антипода протективным действием относительно нормальной реакции роста системного транспорта кислорода и его потребления в ближайшем послеоперационном периоде (см. табл. 3.3).

Итак, можно считать (табл. 3.4), что защита регуляторных связей, структуры и функции регуляторных и исполнительных аппаратов более мощной центральной анальгезией, усиленной проводниковым обезболиванием, обуславливала при разработанном анестезиологическом пособии нормальное развертывание компенсаторных реакций систем внешнего дыхания, транспорта кислорода кровью и тканевого дыхания уже в ближайшем послеоперационном периоде. Этого не было при анестезии-антипode как причине срыва компенсаторных процессов в организменной системе дыхания.

Таблица 3.4. Сравнительный анализ свойств разработанной анестезии и анестезии-антипода

Свойства анестезии	Разработанная анестезия		Анестезия-антипод	
	Особенности	Доказательства (табл. 3.3)	Особенности	Доказательства (табл. 3.3)
Влияние на альвеолярную вентиляцию	Сохранение нормальной реакции роста МАВ в ответ на хирургическую травму	Достоверный рост среднего значения МАВ в ближайшем послеоперационном периоде от средней величины МАВ перед операцией Достоверное преобладание в ближайшем послеоперационном периоде средней величины МАВ у больных после разработанной анестезии над средним значением МАВ у больных, которым проводили анестезию-антипод	Угнетение нормальной реакции роста МАВ в ответ на хирургическую травму	Отсутствие достоверного роста средней величины МАВ после операции относительно предоперационного уровня Средняя величина МАВ после анестезии-антипода статистически значимо уступает среднему значению МАВ после разработанной анестезии
Воздействие на равномерность вентиляции	Отсутствие влияния операции и анестезии на равномерность вентиляции	Стабильность средних значений показателей равномерности вентиляции после операции относительно предоперационного уровня (МАВ/МОД, $O_2/F50O_2$; $CO_2/F50O_2$)	Анестезия и последствия хирургической травмы действуют как факторы неравномерности вентиляции в послеоперационном периоде	Достоверное снижение средней величины $O_2/F50O_2$ в ближайшем послеоперационном периоде от среднего значения показателя до операции

Таблица 3.4. Сравнительный анализ свойств разработанной анестезии и анестезии-антипода (Продолжение)

Свойства анестезии	Разработанная анестезия		Анестезия-антипод	
	Особенности	Доказательства (табл. 3.3)	Особенности	Доказательства (табл. 3.3)
Влияние на оксигенацию смешанной венозной крови в ближайшем послеоперационном периоде	Большая оксигенация смешанной венозной крови (большее поглощение кислорода легкими) после разработанной анестезии, чем после анестезии-антипода	Достоверное преобладание средних величин P_aO_2 и HbO_2 после разработанной анестезии над средними значениями тех же показателей внешнего дыхания после анестезии-антипода	Меньшие оксигенация и поглощение кислорода легкими после анестезии-антипода, чем после разработанной анестезии	Средние значения P_aO_2 и HbO_2 после операции достоверно ниже, чем средние величины тех же показателей внешнего дыхания после разработанной анестезии
Влияние на эффективность внешнего дыхания	Большая эффективность внешнего дыхания после разработанной анестезии, чем после анестезии-антипода	Достоверное преобладание средней величины KIO_2 после разработанной анестезии над средним значением того же показателя эффективности внешнего дыхания после анестезии-антипода Достоверное преобладание среднего значения МАВ/МОД после разработанной анестезии над средней величиной того же показателя после анестезии-антипода	Меньшая эффективность внешнего дыхания после анестезии-антипода, чем после разработанной анестезии	Средний KIO_2 после анестезии-антипода достоверно меньше того же показателя эффективности внешнего дыхания после разработанной анестезии Среднее значение МАВ/МОД после анестезии-антипода достоверно уступает средней величине того же показателя после разработанной анестезии

Таблица 3.4. Сравнительный анализ свойств разработанной анестезии и анестезии-антипода (Продолжение)

Свойства анестезии	Разработанная анестезия		Анестезия-антипод	
	Особенности	Доказательства (табл. 3.3)	Особенности	Доказательства (табл. 3.3)
Связь с тенденцией метаболического ацидоза	Отсутствие связи	Величина избытка оснований после операции и анестезии в пределах нормальных колебаний у здоровых лиц Достоверное преобладание средней величины избытка оснований после разработанной анестезии над средним значением того же показателя после анестезии-антипода	Достоверная связь	Величина избытка оснований после операции в условиях анестезии-антипода в патологическом диапазоне, соответствующем тенденции метаболического ацидоза Средняя величина избытка оснований после анестезии-антипода достоверно уступает среднему значению того же показателя после разработанной анестезии

Таблица 3.4. Сравнительный анализ свойств разработанной анестезии и анестезии-антипода (Продолжение)

Свойства анестезии	Разработанная анестезия		Анестезия-антипод	
	Особенности	Доказательства (табл. 3.3)	Особенности	Доказательства (табл. 3.3)
Влияние на биооптимальное возрастание системных транспорта кислорода и его потребление	Индукция оптимальных роста транспорта кислорода и PO_2 уже в ближайшем послеоперационном периоде	Достоверное превалирование средних значений сердечного индекса и потребления кислорода организмом после разработанной анестезии над их средними величинами до разработанной анестезии и сразу после анестезии-антипода	Связь с патологическим состоянием отсутствия нормального роста потребления кислорода организмом и роста сердечного индекса относительно предоперационного уровня	Средние значения потребления кислорода организмом и сердечного индекса после анестезии-антипода достоверно уступали средним величинам тех же показателей после разработанной анестезии и не росли относительно уровня средних величин тех же показателей в предоперационном периоде

Глава 4. Острая дыхательная недостаточность

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) — это развивающееся быстро (за минуты и часы) состояние критически низкого поглощения кислорода легкими и опасного снижения выделения углекислого газа. Острая дыхательная недостаточность может быть вентиляционной или обуславливать артериальную гипоксемию.

Вентиляционная недостаточность и респираторный ацидоз

Под вентиляционной недостаточностью понимают патологическое состояние вследствие неспособности системы внешнего дыхания без патологического утомления дыхательных мышц, а также без искусственной вентиляции легких и внешней механической поддержки самостоятельной вентиляции выделять углекислый газ во внешнюю среду таким образом, чтобы содержание протонов во внутренней среде и клетках удерживалось в нормальных пределах (Kirby R.R., Gravenstein N., 1994).

Респираторный ацидоз — состояние преобладания высвобождения углекислого газа во внутреннюю среду в ходе обмена веществ над его экскрецией посредством легочного газообмена, которое повышает концентрацию протонов во внутренней среде ($[H^+]$).

Вентиляционная недостаточность вызывается (Levisky M.G., Hall S.M., Mc-Donough K.H., 1997):

- Обструктивными расстройствами альвеолярной вентиляции (см. главу 5).
- Преимущественными патологическими изменениями паренхимы легких (рестриктивные расстройства вентиляции при респираторном дистресс-синдроме взрослых, пневмонии, ателектазе, ушибе легкого и др.).
- Недостаточностью вентиляционного насоса (см. ниже) вследствие: а) первичной дисфункции дыхательного центра; б) расстройств функций нервов, мышц и нейромышечных соединений, участвующих в дыхательном акте; в) патологических изменений структур грудной клетки, которые обуславливают неэффективную деятельность мышц, осуществляющих дыхательный акт.

Напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) — это прямая функция отношения образования углекислого газа орга-

низмом к его выделению легкими (BCO_2). Когда образование CO_2 растёт относительно BCO_2 , повышается PaCO_2 . В соответствии с уравнением Гендерсона-Гассельбаха рост PaCO_2 увеличивает концентрацию протонов во внутренней среде, и развивается респираторный ацидоз. В основном компенсация респираторного ацидоза состоит в росте концентрации во внутренней среде бикарбонатного аниона ($[\text{HCO}_3^-]$) в ответ на увеличение PaCO_2 . Рост $[\text{HCO}_3^-]$ происходит посредством возрастания образования бикарбонатного аниона в почках. При хроническом респираторном ацидозе структурно закреплённая в почках устойчивая компенсаторная реакция обуславливает большее образование бикарбонатного аниона в ответ на увеличение PaCO_2 на 1 мм рт. ст., чем при остром респираторном ацидозе (табл. 4.1). Следует заметить, что полная компенсация респираторного ацидоза невозможна.

Таблица 4.1. Компенсация респираторного ацидоза

Вид респираторного ацидоза	Рост PaCO_2	Увеличение $[\text{H}^+]$	Увеличение $[\text{HCO}_3^-]$
Острый	На 1 мм рт. ст. от уровня в 40 мм рт. ст.	На 0,77 наномоль/л от уровня в 40 наномоль/л	На 0,1 ммоль/л от уровня в 25 ммоль/л
Хронический	На 1 мм рт. ст. от уровня в 40 мм рт. ст.	На 0,32 наномоль/л от уровня в 40 наномоль/л	На 0,3 ммоль/л от уровня в 25 ммоль/л

Из патологических следствий респираторного ацидоза следует выделить: а) снижение тонуса сосудов сопротивления как причину падения общего периферического сосудистого сопротивления и артериальной гипотензии; б) падение сокращаемости сердца; в) сердечные аритмии. В основе отрицательных действий респираторного ацидоза лежит повреждение свободными ионами водорода в клетках и на субклеточном уровне наиболее в функциональном отношении активных фосфолипидов клеточных мембран. При терминальном состоянии основным звеном танатогенеза является ацидоз. После прекращения сердечной деятельности и внешнего дыхания развивается ацидоз сме-

шанного генеза, то есть действуют тенденции метаболического лактатного ацидоза и ацидоза респираторного. Системный ацидоз при терминальном состоянии — это следствие острой аноксии и критической гиперкапнии, которое вызывает цитоллиз быстрее, чем обусловленный аноксией гипозергоз.

Известное определение вентиляционной недостаточности как состояния роста PaCO_2 до уровня выше 50 мм рт. ст. в настоящее время подвергнуто определенной ревизии.

Если при PaCO_2 в пределах диапазона среднестатистической нормы оптимальное для всего организма BCO_2 достигается патогенным усилением работы в системе внешнего дыхания, то констатируют развитие вентиляционной дыхательной недостаточности. Дело в том, что избыточное усиление работы обуславливает утомление дыхательных мышц, а также патогенный рост потребления кислорода всем организмом. Утомление мышц и рост потребления кислорода снижают адаптивные резервы и вызывают системные дисфункции.

При метаболическом ацидозе возникает потребность в компенсаторном росте BCO_2 . У больных с низкой сократительной способностью мышц, участвующих в дыхательном акте (квадриплегия и др.), или с критическим снижением податливости легких (респираторный дистресс-синдром взрослых) гипервентиляция может обусловить быстрое утомление дыхательных мышц и патологически увеличить потребление кислорода всем организмом. Рост потребления кислорода при низком поглощении кислорода легкими вызывает артериальную гипоксемию.

Если преобладание образования углекислого газа организмом над BCO_2 не вызывает дисфункций в системах, связанных с внешним дыханием, и во всем организме, то констатируют отсутствие вентиляционной недостаточности.

У многих больных с хронической вентиляционной недостаточностью PaCO_2 длительно удерживается на уровне выше 50 мм рт. ст. без заметных последствий для отдельных систем и всего организма. Ради предотвращения артериальной гипоксемии рецепторный аппарат системы внешнего перестает быть чувствительным к росту PaCO_2 . Дело в том, что при патологии внешнего дыхания, обусловившей хроническую дыхательную недостаточность, гипервентиляция в ответ на гиперкапнию может повысить потребление кислорода всем организ-

мом таким образом, что снизится напряжение кислорода в артериальной крови и возникнет артериальная гипоксемия.

В данном случае в одной из функциональных систем возникает адекватность рецепторного и всего регуляторного аппарата к дефициту полезного результата с целью блокады избыточного компенсаторно-патогенного усиления деятельности элементов функциональной системы. Иными словами, в патологических условиях функциональными системами для достижения иерархически высших результатов и предупреждения их критической недостаточности может игнорироваться принцип консерватизма рецепторного аппарата. Дело в том, что недостаточность иерархически высшего результата опасней для всего организма, чем недостаточность результата, на который перестает физиологически реагировать рецепторный аппарат.

Подлежащий экскреции углекислый газ поступает к респиронам со смешанной венозной кровью по легочным артериолам. Если воздух поступает в альвеолы респиронов, в которые прекращено поступление смешанной венозной крови, то их вентиляция не приводит к поглощению кислорода и выделению углекислого газа. Если поступление смешанной венозной крови в респироны находится на патологически низком уровне, то они участвуют в легочном газообмене, но не в полной мере. Такие вентилируемые, но недостаточно снабжаемые смешанной венозной кровью респироны составляют вместе с анатомическим мертвым пространством физиологическое мертвое пространство. Известно, что напряжение углекислого газа в артериальной крови (P_aCO_2) в физиологических условиях и при многих патологических состояниях отличается от его парциального давления в альвеолярной газовой смеси (P_{ACO_2}) не более, чем на 1–3 мм рт. ст. Поэтому при определении физиологического мертвого пространства допускают, что P_aCO_2 равно P_{ACO_2} . Объем углекислого газа, который содержится в вентилируемых и омываемых смешанной венозной кровью респиронах, равен объему углекислого газа, который содержится в дыхательном объеме смешанного выдыхаемого воздуха. Содержание углекислого газа в дыхательном объеме, выраженное в десятичных дробях, представляет собой отношение парциального давления CO_2 в смешанном выдыхаемом воздухе (P_{ECO_2}) к атмосферному давлению в момент исследования (P_B). Объем углекислого газа, который содержит дыхательный объем ($VECO_2$) можно рассчитать следующим образом (Girpi M.A., 1994):

$$VECO_2 = (PECO_2 / P_B) \times VT, \quad (1)$$

где VT — дыхательный объем.

Величина дыхательного объема рассчитывается следующим образом:

$$VT = (VECO_2 \times P_B) / PECO_2. \quad (2)$$

Выраженное в десятичных дробях содержание углекислого газа в альвеолах респиронов, участвующих в легочном газообмене, представляет собой отношение среднего парциального давления CO_2 в альвеолах (P_{ACO_2}) к атмосферному давлению в момент исследования (P_B). Объем углекислого газа, который содержат вентилируемые и омываемые венозной кровью респироны ($VACO_2$), рассчитывают следующим образом:

$$VACO_2 = (P_{ACO_2} / P_B) \times VA, \quad (3)$$

где VA — объем вентиляции альвеол респиронов, участвующих в легочном газообмене, за один дыхательный цикл.

Величину VA можно рассчитать следующим образом (см. уравнение 3):

$$VA = (VACO_2 \times P_B) / P_{ACO_2}. \quad (4)$$

Величину физиологического мертвого пространства (VD) рассчитывают, вычитая VA из величины дыхательного объема:

$$VD = VT - VA, \quad \text{или}$$

$$VD = [(VECO_2 \times P_B) / PECO_2] - [(VACO_2 \times P_B) / P_{ACO_2}] \quad (5)$$

(см. уравнения 2, 4).

Так как $VECO_2$ равняется $VACO_2$, обозначим $VECO_2$ и $VACO_2$ как VCO_2 . Тогда, преобразуя уравнение 5, VD рассчитывают следующим образом:

$$VD = [VCO_2 \times P_B \times (P_{ACO_2} - PECO_2)] / (P_{ACO_2} \times PECO_2). \quad (6)$$

Из формул 2 и 6 следует:

$$VD / VT = (P_{ACO_2} - PECO_2) / P_{ACO_2}, \quad \text{или}$$

$$VD / VT = (P_aCO_2 - PECO_2) / P_aCO_2.$$

Рост физиологического мертвого пространства — это маркер прогрессирования расстройств микроциркуляции, которые при достижении определенного предела вызывают катастрофу в системе внешнего дыхания, то есть рефрактерную артериальную гипоксемию. Рефрак-

терная артериальная гипоксемия — это падение содержания кислорода в артериальной крови, которое не устранить современными способами неотложной терапии (см. ниже в данной главе).

Существуют три главные непосредственные причины вентиляционной недостаточности и респираторного ацидоза:

- Угнетение активности инспираторных нейронов и расстройства эфферентации в системе внешнего дыхания.
- Рост работы для внешнего дыхания, которую повышают: а) необходимость в патогенно интенсивной гипервентиляции вследствие роста потребления кислорода организмом и увеличения его потребности в экскреции углекислого газа; б) рост сопротивления дыхательных путей и снижение податливости легких, которые повышают величину работы, затрачиваемой для обеспечения альвеолярной вентиляции.
- Нарушение структуры эффекторов системы внешнего дыхания (патологические изменения мышц, сокращения которых обеспечивают внешнее дыхание, пневмоторакс и др.).

Напомним, что активация инспираторных нейронов дыхательного центра находится в прямой связи с уровнем возбуждения центральных и периферических хеморецепторов системы внешнего дыхания. При этом напряжение кислорода в артериальной крови представляет собой прямую функцию отношения поглощения кислорода легкими к потреблению кислорода всем организмом. При одном и том же уровне $PaCO_2$ уровень активации инспираторных нейронов зависит от величины напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2). Дело в том, что в ответ на падение PaO_2 растет уровень возбуждения периферических хеморецепторов. Снижение потребления кислорода организмом (гипотиреоз, голодание, гипотермия и др.) повышает PaO_2 , что угнетает активность периферических хеморецепторов и инспираторных нейронов дыхательного центра (ИНДЦ) при отсутствии изменений $PaCO_2$, которые активируют или угнетают ИНДЦ. Таким эффектом обладает и обогащение кислородом вдыхаемой газовой смеси особенно в послеоперационном периоде, когда активность инспираторных нейронов угнетена последствием нейротропных средств (анестетиков и др.).

Кроме того, активность инспираторных нейронов дыхательного центра угнетается действием экзогенных опиоидов и седативных

средств, вследствие длительного лишения больного сна, а также в результате метаболического алкалоза. Известно, что при длительном действии стимулов вентиляции, связанных с астматическим статусом и обострением обструктивных заболеваний легких, снижается реакция роста вентиляции в ответ на рост $PaCO_2$, то есть на увеличение образования углекислого газа организмом.

В физиологических условиях образование углекислого газа находится в прямой связи с минутным объемом дыхания. Это обеспечивает поддержание напряжения углекислого газа в артериальной крови в физиологических пределах. При одном и том же образовании CO_2 величины минутного объема дыхания определяют значение физиологического мертвого пространства и потребность организма в компенсации метаболического ацидоза. Определенную задержку углекислого газа в организме при дыхательной недостаточности, связанной с обструктивными расстройствами вентиляции, можно считать реакцией компенсации избыточной работы для внешнего дыхания. Например, при $PaCO_2$, составляющем 60 мм рт. ст., и частоте самостоятельного дыхания (ЧД) на уровне 8/мин организм посредством легочного газообмена выводит во внешнюю среду столько же углекислого газа, как и при величине $PaCO_2$, равной 40 мм рт. ст. и значении ЧД, составляющем 12/мин (при условии одного и того же дыхательного объема). При этом в случае более низкой ЧД работа для внешнего дыхания значительно ниже. Известно, что при обструктивных расстройствах вентиляции львиная доля потребления кислорода организмом уходит на обеспечение свободной энергией работы мышц для внешнего дыхания. Компенсаторное снижение экскреции углекислого газа посредством уменьшения работы для внешнего дыхания снижает потребление кислородом всего организма. Напомним, что напряжение кислорода в артериальной крови является прямой функцией отношения поглощения кислорода легкими к потреблению кислорода организмом. Снижение минутного объема дыхания (МОД) при одном и том же образовании углекислого газа вызывает респираторный ацидоз. Одновременно происходит рост PaO_2 , так как снижение МОД при обструктивных расстройствах вентиляции вызывает существенное снижение потребления кислорода организмом. Потребление кислорода снижается вследствие уменьшения работы мышц для внешнего дыхания, аномально высокой при обструктивных расстройствах внешнего дыхания. Таким образом, устраняется артериальная гипоксемия.

Компенсаторная реакция снижения МОД и респираторного ацидоза действует не только при обострении обструктивных расстройств внешнего дыхания, но и при его рестриктивных расстройствах. Такая реакция уменьшает работу мышц для внешнего дыхания при снижении податливости легких, обусловленном пневмонией, пневмотораксом, экссудатом в плевральной полости, ожирением, асцитом, последствиями ожогов соответствующей локализации. При воспалении легких потеря определенного числа респиранов не только ограничивает дыхательный объем, но и повышает общее сопротивление дыхательных путей, снижая общую площадь их поперечного сечения.

Отсутствие артериальной гипоксемии при респираторном ацидозе у больных с обострением обструктивных расстройств вентиляции как причиной ОДН можно считать признаком эффективности компенсаторной реакции снижения работы для внешнего дыхания и патологического утомления мышц, участвующих в дыхательном акте. Тут действует принцип иерархии элементов полезного результата функциональной системы. Ради устранения гипоксемии и предотвращения почти полного прекращения внешнего дыхания из-за острой слабости дыхательных мышц регуляторные аппараты внешнего дыхания как бы игнорируют неполное достижение такого элемента ее полезного результата как физиологическая экскреция CO_2 . Данный факт свидетельствует, что аварийная компенсация подчас невозможна без потери рецепторами свойства консервативности, или же о том, что для аварийной компенсации системы регуляции блокируют физиологическую реакцию на возбуждение данных афферент. В данном случае речь идет о персистирующей реакции возбуждения центральных хеморецепторов в ответ на гиперкапнию.

При несостоятельности аварийной компенсации снижением минутного объема дыхания и экскреции углекислого газа у неотложной терапии есть только два пути предотвращения летального исхода:

1. Быстрое обратное развитие критического обострения обструктивных и рестриктивных расстройств внешнего дыхания как причиной острой дыхательной недостаточности.

2. Полное исключение работы дыхательных мышц контролируемой механической вентиляцией (протезирование внешнего дыхания и дыхательного акта искусственной вентиляцией) с последующим восстановлением самостоятельного дыхания через вспомогательную вентиляцию (см. ниже в данной главе).

При кифосколиозе, нефиксированном сегменте грудной стенки, который образуется после закрытых травм груди («реберный клапан»), сокращение диафрагмы и других мышц, участвующих в дыхательном акте, не генерирует достаточное отрицательное давление в плевральной полости, необходимое для осуществления вентиляции. Причиной недостаточного отрицательного давления в плевральной полости служит слабость и дискоординация сокращений диафрагмы и других дыхательных мышц при квадриплегии, патологических изменениях и блокаде диафрагмальных нервов. В частности, дискоординация может быть последствием острых нарушений мозгового кровообращения.

«Реберный клапан» — это нефиксированный фрагмент грудной клетки, который формируется в результате множественных переломов ребер при закрытой травме груди. На высоте самостоятельного вдоха, когда абсолютная величина отрицательного давления в плевральной полости достигает максимального уровня, реберный клапан смещается в сторону легких. В экспираторную фазу, когда давление в плевральной полости выше атмосферного, реберный клапан смещается в направлении от легких. В результате аномальных смещений клапана возникает рестриктивное расстройство внешнего дыхания с критически низкими величинами дыхательного объема. Действие патогенетического механизма «реберного клапана» — это не единственное звено патогенеза ОДН при закрытых травмах груди. Его также составляют влияния патологической боли как фактора тех же рестриктивных расстройств альвеолярной вентиляции, а также патологическая вариабельность вентиляционно-перфузионных отношений респиранов. В частности патологическая вариабельность респиранов в острый период тяжелых раневой и травматической болезней, связанных с закрытой травмой груди, представляет собой следствие мозаичного в пределах легочной паренхимы действия флогенов в качестве вазоконстрикторов.

Падение сократимости мышц может быть главной причиной респираторной недостаточности. Главная детерминанта сократимости мышц — это их масса, которая находится в связи с возрастом, полом, площадью тела и снижается голоданием. Сократимость каждого отдельного мышечного волокна определяется его длиной непосредственно перед сокращением, его скоростью и состоянием внутренней среды в непосредственной близости от мышечной клетки. Респираторный ацидоз, гипоксия, ишемия, недостаточное содержание в организме

фосфата, магния, калия, хлоридного аниона, кальция и железа могут снизить сократимость мышц таким образом, что ее падение становится ведущим звеном патогенеза острой респираторной недостаточности.

Аварийная компенсация при критических состояниях посредством прекращения достижения иерархически низших элементов ПР обречена на неэффективность, так как, сохраняя некоторое время определенные жизненно важные функции, нарушает постоянство внутренней среды. Компенсация путем снижения вентиляции и экскреции углекислого газа снижает работу мышц для дыхания, но вызывает респираторный ацидоз. Респираторный ацидоз снижает сократимость дыхательных мышц, ускоряет возникновение их острой слабости и обостряет дыхательную недостаточность.

Под вентиляционным насосом понимают совокупность действий механизмов, обеспечивающих градиенты давлений между просветом альвеол и окружающей средой, под действием которых происходит движение вдыхаемой и выдыхаемой газовой смеси по дыхательным путям (Milic-Emili J., 1998). Несостоятельность компенсаторной гипервентиляции при вентиляционной недостаточности во многом связана с тем, что вентиляция легких с повышенной частотой и при высоких значениях дыхательного объема обуславливает падение эффективности действий вентиляционного насоса. Во-первых, избыточное сокращение дыхательных мышц в инспираторную фазу служит причиной их меньшего расслабления в фазу экспираторную, что снижает градиент давлений, вызывающий движение выдыхаемой газовой смеси (экспираторный градиент). Во-вторых, значения сил, вызывающих своим действием экспираторный градиент, снижаются вследствие того, что: а) при высоких величинах дыхательного объема возрастает остаточное напряжение структурных элементов респираторов сразу после окончания инспираторной фазы; б) при повышенных значениях ДО падает податливость соединительнотканых элементов легочной паренхимы на высоте вдоха. Кроме того, изменения формы диафрагмы (уплощение) и грудной клетки (расширение) в конце глубокого вдоха ограничивают предельную величину экспираторного градиента при активном выдохе посредством сокращения дыхательных мышц. В силу действия всех данных факторов при искусственной гипервентиляции с перемежающимся положительным давлением в конце выдоха и повышенным дыхательным объемом, а

также при спонтанном росте частоты и глубины дыхания возникает положительное давление в альвеолах в начале инспираторной фазы (ауто-ПДКВ).

Если дыхательные мышцы сокращаются в условиях артериальной гипоксемии и недостаточности системного кровообращения, то доставка в их клетки кислорода и нутриентов, как правило, является недостаточной относительно потребностей миоцитов. В результате развивается утомление дыхательных мышц, которое характеризуется падением сократительной способности и окоченением соответствующих мышечных групп. Признаками утомления являются:

1. Тахипноэ.
2. Тахикардия.
3. Прогрессирующее снижение дыхательного объема.
4. Аритмичное дыхание при периодических abortивных вдохах («дыхание глотającego типа»).
5. Парадоксальное движение брюшной стенки (признак нарушений регуляции дыхательного акта, вызывающих аномальное смещение диафрагмы в инспираторную фазу; диафрагма не сокращается, а расслабляется, что блокирует вдох).

Патогенетически обоснованные подходы к устранению острой вентиляционной недостаточности

Необходимым условием эффективности неотложной терапии, направленной на устранение острой вентиляционной недостаточности, является точное определение ее причины. Если острая вентиляционная недостаточность вызывается ателектазом, патологическим ростом объема внеклеточной жидкости (см. главу, посвященную острой сердечной недостаточности), обострением бронхиальной астмы (см. главу 5) или инфекцией, то неотложное лечение должно соответствовать особенностям патогенеза острой дыхательной недостаточности, а также быть этиотропным (в случае инфекции). При развитии респираторного дистресс-синдрома взрослых, а также при нарушении структуры грудной клетки как причины острой дыхательной недостаточности («реберный клапан» и др., см. ниже в данной главе) неотложная терапия в основном направлена на минимально патогенное протезирование функции внешнего дыхания (искусственная вентиляция и др.).

Основными показаниями к интубации трахеи и искусственной вентиляции при вентиляционной ОДН являются прогрессирующие респираторный ацидоз и артериальная гипоксемия, а также острая недостаточность системного кровообращения (шок, кардиогенный отек легких и др.).

Искусственная вентиляция должна минимально повреждать легкие, расстраивать системное кровообращение и не вызывать трахеобронхита и нозокомиальной пневмонии. Различные способы ослабления вредных действий искусственной вентиляции на организм описаны в данной главе, а также в главах пятой и седьмой (способы неинвазивной искусственной вентиляции, искусственная вентиляция при перmissive гиперкапнии и др.). При проведении ИВЛ следует постоянно спрашивать себя: нельзя ли снизить величины ПДКВ, дыхательного объема, максимального давления в системе аппарат-легкие в инспираторную фазу, а также концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси, не снижая поглощения кислорода искусственно вентилируемыми легкими.

Если вентиляционная недостаточность развивается при патологическом воспалении легочной паренхимы (дистресс-синдром, сепсис и системная воспалительная реакция), то следует осторожно относиться к использованию средств с положительным инотропным действием (допамин и др.). В определенных дозах данные средства действуют в качестве вазоконстрикторов (например, допамин при непрерывной инфузии со скоростью $7-10 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$). Сосудосуживающее действие усиливает патологическую переменчивость вентиляционно-перфузионных отношений (причина артериальной гипоксемии и угнетения недыхательных функций легких). Кроме того, усиленная вазоконстрикция в легких предрасполагает к лишенному защитного значения воспалению легочной паренхимы, составляющему патогенез ОДН при респираторном дистресс-синдроме взрослых и множественной системной недостаточности.

Элементы неотложной терапии больных в состоянии вентиляционной ОДН вызывают новые звенья патогенеза недостаточности внешнего дыхания. К таковым следует отнести рост среднего давления в альвеолах респираторов за дыхательный цикл и высокое FiO_2 (содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси). Поэтому необходимо помнить, что высокие положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) и FiO_2 больше, чем 30–40%, необходимы не всегда. Напри-

мер, во время искусственной вентиляции не нужно и вредно для больного повышать насыщение кислородом гемоглобина (SHbO_2) до уровня выше 85% посредством роста FiO_2 и ПДКВ при нормальных содержании Hb в крови и его кислородсвязывающих свойствах, а также при отсутствии выраженных расстройств системного кровообращения и микроциркуляции. О нормальных системном кровообращении и микроциркуляции свидетельствуют отсутствие лактатного ацидоза, патологически высокого артерио-венозного различия по кислороду и снижения потребления кислорода всем организмом. Для предотвращения высокого среднего давления в альвеолах за дыхательный цикл во время искусственной вентиляции рекомендуют пренебрегать гиперкапнией (режим «permissive» гиперкапнии, см. главу 5). При проведении искусственной вентиляции следует помнить, что различные режимы вспомогательной ИВЛ часто могут быть рациональной альтернативной ИВЛ с полным подавлением самостоятельного дыхания, так как при вспомогательной вентиляции среднее давление в альвеолах значительно ниже.

При лечении больных в состоянии ОДН и при проведении ИВЛ следует быть внимательным. Больных с неполным угнетением сознания надлежит атравматично фиксировать к постели, дабы не произошли отсоединение от аппарата ИВЛ и экстубация пациентом в полубессознательном состоянии. У больных в состоянии кардиогенного отека легких даже кратковременное прекращение ПДКВ возобновляет экссудацию в альвеолы и опасную артериальную гипоксемию. При ИВЛ необходима полная готовность к дренированию плевральной полости с целью устранения пневмоторакса. Так как попадание вдыхаемой газовой смеси в желудок во время ИВЛ через маску при оротрахеальной интубации предрасполагает к кишечной непроходимости, то следует осуществлять декомпрессию желудка вскоре после начала искусственной вентиляции.

Способы ИВЛ

В настоящее время наиболее распространенным способом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) является ИВЛ с положительным давлением. При ИВЛ с положительным давлением газовая смесь поступает в легкие под действием положительного градиента давлений между верхними дыхательными путями, маской, интубационной трубкой и альвеолами респираторов (терминальных респираторных

единиц, долек легкого). При ИВЛ с положительным давлением давление в альвеолах респираторов в инспираторную фазу выше атмосферного. При искусственной вентиляции с положительным давлением среднее давление за дыхательный цикл выше того же среднего давления при самостоятельном дыхании. При подавлении активности инспираторных нейронов, гипорефлексии и миоплегии ИВЛ с положительным давлением снижает работу для обеспечения внешнего дыхания.

Искусственный вдох при ИВЛ с положительным давлением прекращается, если давление в системе аппарат-легкие достигает определенной величины (ИВЛ по давлению), или, когда в легкие поступает определенный (дыхательный) объем вдыхаемой газовой смеси (ИВЛ по объему). При ИВЛ по давлению рост сопротивления дыхательных путей (интубационной трубки в том числе) снижает дыхательный объем и весь минутный объем ИВЛ. При росте сопротивления дыхательных путей и ИВЛ по объему растет максимальное давление в системе аппарат-легкие и среднее давление в системе за дыхательный цикл. Рост давлений может индуцировать воспаление. Это можно предположительно связать с превращением под действием роста давления мононуклеарных фагоцитов легочной паренхимы в клеточные эффекторы воспалительной реакции. Кроме того, вследствие роста давлений возможна баротравма легких как причина напряженного пневмоторакса. Современные аппараты ИВЛ способны прекращать искусственный вдох при вентиляции по объему, когда давление в системе аппарат-легкие достигает определенной величины. Кроме того существует режим ИВЛ, при котором искусственные вдохи следуют друг за другом через определенные временные интервалы (ИВЛ по времени). Если есть показания к ИВЛ с высокой частотой искусственных вдохов (у детей, при патологических сообщениях дыхательных путей с плевральной полостью и др.), то прибегают к ИВЛ по времени. Дело в том, что высокая частота искусственных вдохов при ИВЛ обуславливает невозможность искусственной вентиляции по давлению или по объему.

Наиболее простым и известным режимом ИВЛ по давлению является контролируемая механическая ИВЛ (КМВ). Ее производят при заданных аппарату величинах частоты искусственных вдохов, максимального давления в системе аппарат-легкие за дыхательный цикл, также при заданном значении дыхательного объема. В режиме гипервентиляции контролируемую механическую ИВЛ проводят во время

анестезии и миоплегии при анестезиологическом пособии, пациентам в бессознательном состоянии с целью предотвращения и устранения отека головного мозга, а также в ближайшем послеоперационном периоде при последствии анестетиков и миорелаксантов. Необходимые условия эффективности контролируемой механической ИВЛ — угнетение активности инспираторных нейронов дыхательного центра (действием препаратов или вследствие патологических изменений нейронов), миоплегия и гипорефлексия. Если данных условий нет, то периодические неполноценные самостоятельные вдохи, а также сокращения диафрагмы, кашлевой рефлекс и др. обуславливают неэффективность ИВЛ. Неэффективность ИВЛ в силу действия данных причин определяют как десинхронизацию пациента с действием аппарата ИВЛ. При КМВ отношение длительности инспираторной фазы дыхательного цикла к длительности экспираторной фазы составляет 1/3. Меньшее отношение используют для того, чтобы при росте сопротивления дыхательных путей весь дыхательный объем покинул легкие в экспираторную фазу. Таким образом предотвращают спонтанное положительное давление в конце выдоха (ауто-ПДКВ). Ауто-ПДКВ — это не заданное при определении параметров режима ИВЛ положительное (выше атмосферного) давление в системе аппарат-легкие в начале инспираторной фазы. Так как сознание и регуляция внешнего дыхания у пациентов, которым проводят КМВ, угнетены, то им в особенности показан тщательный непрерывный контроль за состоянием больного и эффективностью искусственной вентиляции.

При вспомогательной механической ИВЛ (ВМВ) от пациента аппарату периодически подается сигнал о начале искусственного вдоха. В ответ на сигнал аппарат осуществляет подачу в легкие заданной величины дыхательного объема. Генерация сигнала происходит в ответ на снижение давления в дыхательных путях до уровня меньшего, чем давление в магистрали вдоха аппарата ИВЛ и интубационной трубке. Такое снижение давления связано с началом инспираторной фазы спонтанного дыхательного цикла. Давление в дыхательных путях снижается, а искусственный вдох начинается при попытке самостоятельного вдоха. Поэтому при вспомогательной механической ИВЛ частота дыханий (ЧД) самостоятельного дыхания больного равна частоте искусственных вдохов, осуществляемых аппаратом. При недостаточной чувствительности аппарата вспомогательная механическая ИВЛ прекращается. При избыточной чувствительности колебания давлений в дыхательных путях, не связанные с попыткой

самостоятельного вдоха, вызывают искусственный вдох. В результате рост частоты искусственных вдохов снижает эффективность как самостоятельного дыхания, так и ИВЛ. Такие колебания давления могут быть обусловлены психомоторным возбуждением. В такой ситуации седатация больных с использованием действия нейротропных средств выступает способом возобновления эффективной вспомогательной механической ИВЛ. Другой способ снижения частоты дыхания при ВМВ — это снизить чувствительность аппарата, то есть повысить порог абсолютной величины отрицательного давления, выше которого генерируется сигнал к искусственному вдоху. Действие седативных средств может стойко подавить активность инспираторных нейронов дыхательного центра, что обусловит необходимость КМВ. Особенно высока вероятность полной центральной депрессии внешнего дыхания при патологии головного мозга. У больных в критических состояниях, которым проводят вспомогательную ИВЛ, всегда есть риск полного прекращения самостоятельного дыхания. Поэтому при вспомогательной механической ИВЛ аппарат сам немедленно должен начинать КМВ при полном подавлении самостоятельного дыхания больного. Первый искусственный вдох КМВ производится после заданного периода его ожидания. Затем КМВ проводят с заданной частотой. Если в последующем попытки самостоятельных вдохов возобновляются, то при условии их достаточной частоты возобновляется ВМВ. В настоящее время доступны аппараты ИВЛ, позволяющие проводить ВМВ при постоянной готовности к началу КМВ в ответ на соответствующее снижение ЧД самостоятельного дыхания. При таком применении ВМВ говорят о режиме ВМВ/КМВ. При данном режиме легче избежать таких осложнений неэффективной ИВЛ как дистрофия мышц, участвующих во внешнем дыхании, их избыточное утомление, кумуляция эффекта седативных средств и миорелаксантов ауто-ПДКВ и др.

При периодической обязательной ИВЛ аппарат через определенные временные интервалы производит искусственный вдох параметры которого задаются, как при КМВ. В настоящее время периодическую обязательную ИВЛ используют в режиме синхронизированной периодической обязательной ИВЛ (СПОВ). При СПОВ искусственный вдох начинается только после окончания самостоятельного вдоха. Это предотвращает патогенный рост давления в дыхательных путях и альвеолах вследствие одновременного самостоятельного и искусственного вдоха. Режим СПОВ не

исключает поддержки давлением самостоятельного дыхания больного: в начале самостоятельного вдоха в систему аппарат-легкие под давлением подается вдыхаемая газовая смесь; подача газовой смеси прекращается при достижении определенного уровня давления в системе. При СПОВ ЧД задается таким образом, чтобы обеспечить достаточный минутный объем вентиляции, который составляют минутный объем ИВЛ и минутный объем самостоятельного дыхания. Постепенное снижение ЧД при СПОВ без снижения минутного объема вентиляции и ухудшения легочного газообмена позволяет восстановить нормальное внешнее дыхание без эпизодов острого утомления дыхательных мышц и критического падения вентиляции. При СПОВ минимален риск десинхронизации. К опасностям СПОВ относят: возможную недостаточность минутного объема вентиляции из-за падения минутного объема самостоятельного дыхания у пациентов с критическими расстройствами внешнего дыхания и системного кровообращения. У таких больных может внезапно снизиться частота дыханий при самостоятельном дыхании, что обуславливает резкое падение минутного объема самостоятельного дыхания.

При высокочастотной ИВЛ для вентиляции легких используют:

1. Обычные аппараты для вентиляции с положительным давлением, состоящие из узлов с физическими свойствами, позволяющими производить высокочастотную ИВЛ.
2. Инжекционные устройства, которые периодически, с высокой частотой под относительно высоким давлением нагнетают в легкие определенный объем вдыхаемой газовой смеси с высокой скоростью.
3. Осцилляторы, осуществляющие колебания вдыхаемой газовой смеси, усиливающие ее поступление в респироны с патологически высоким сопротивлением дыхательных путей.

При высокочастотной ИВЛ частота дыхания больше, чем 60 в мин, при низком отношении длительности инспираторной фазы к экспираторной. Низкая величина отношения обуславливает ауто-ПДКВ. Если дыхательный объем высокочастотной ИВЛ выше анатомического мертвого пространства больного, то высокочастотную ИВЛ (ВЧИВЛ) определяют как ВЧИВЛ с конвективным током газовой смеси. При ВЧИВЛ с неконвективным потоком отношение анатомического мертвого пространства к дыхательному объему больше 1,0. Казалось бы,

такая ИВЛ невозможна. Действительно, эффективная ИВЛ при неконвективном потоке невозможна, но сам неконвективный поток в некоторых случаях повышает выделение углекислого газа легкими, что может быть связано с усилением диффузии CO_2 через легочную мембрану. Вследствие низкой величины дыхательного объема при ВЧИВЛ среднее и максимальное давления в системе аппарат-легкие при высокочастотной вентиляции ниже, чем при других способах ИВЛ под давлением. В этой связи высокочастотную ИВЛ рекомендуют при бронхоплевральных свищах, а также при низкой податливости легких (респираторный дистресс-синдром взрослых и др.). Практический опыт показал, что при ВЧИВЛ всегда высок риск артериальной гипоксемии и гиповентиляции.

При поддержке давлением вентиляции (ПДВ) самостоятельный вдох усиливается нагнетанием в легкие вдыхаемой смеси в инспираторную фазу. Нагнетание прекращается, когда давление в системе аппарат-легкие достигает определенного заданного уровня. Таким образом, предотвращается недостаточность величины дыхательного объема. Частота дыханий в данном случае равна частоте самостоятельных вдохов пациента. Это скорее не ИВЛ, а способ снижения работы при внешнем дыхании и предотвращения утомления дыхательных мышц. В частности, такой способ снижения работы при дыхании используется у тяжелых больных, которые в ближайшем послеоперационном периоде дышат через интубационную трубку. ПДВ рекомендуют во время постепенного осторожного перехода от ИВЛ к самостоятельному дыханию.

При ИВЛ по давлению дыхательный объем определяется сопротивлением дыхательных путей (интубационной трубки в том числе) и длительностью инспираторной фазы искусственной вентиляции. Рост сопротивлений дыхательных путей и снижение податливости легких при ИВЛ по давлению снижают дыхательный объем и соответственно минутный объем искусственной вентиляции. В отличие от КМВ и ВМВ по объему при ИВЛ по давлению в конце инспираторной фазы падает скорость продвижения вдыхаемой газовой смеси по дыхательным путям. В результате при ИВЛ по давлению в конце инспираторной фазы больше статическое давление смеси газов в дыхательных путях респираторов. Это повышает мобилизацию структурно-функциональных единиц легких при ИВЛ. При КМВ и ВМВ «по давлению» такого положительного действия искусственной вентиляции нет. Хотя ИВЛ по давлению рекомендуют для снижения баротравмы лег-

ких при респираторном дистресс-синдроме, следует помнить, что при высоком сопротивлении дыхательных и низкой податливости легких ИВЛ по давлению связана с риском гиповентиляции.

При ИВЛ с обратным отношением инспираторной фазы к экспираторной составляет 1/1 или более. В результате большей длительности инспираторной фазы при ИВЛ в данном режиме в легочный газообмен вовлекаются респираторы с высоким сопротивлением дыхательных путей и низкой податливостью стенок альвеол.

Начиная ИВЛ, всегда генерируют звенья патогенеза ОДН:

1. Дистрофию дыхательных мышц.
2. Дизрегуляцию дыхательного акта как причину дискоординации действий дыхательных мышц при дыхательном акте.
3. Воспаление легких как реакцию на рост среднего давления в альвеолах за время дыхательного акта.
4. Отрицательные воздействия на системное кровообращение вследствие связанных с ИВЛ: а) снижения присасывающего действия плевральной полости; б) роста постнагрузки правого желудочка; в) увеличения среднего давления в средостении за дыхательный цикл как фактора систолической дисфункции левого желудочка и др.

Этиология и патогенез артериальной гипоксемии

Артериальную гипоксемию вызывают:

1. **Низкое парциальное давление кислорода во вдыхаемой газовой смеси.** Падение парциального давления может быть следствием: а) низкого давления вдыхаемой газовой смеси; б) ятрогенной замены кислорода в составе газовой смеси закисью азота при проведении анестезии в условиях ИВЛ и других ошибок при проведении искусственной вентиляции; в) пожара, при котором кислород окружающей среды потребляется при горении.
2. **Гиповентиляция (вентиляционная ОДН).** При гиповентиляции парциальное давление кислорода в альвеолах снижается в результате действия двух патогенетических механизмов: а) поглощения кислорода из состава альвеолярной газовой смеси смешанной венозной кровью; б) вытеснения кислорода из просвета альвеол углекислым газом.

3. **Недостаточная диффузия кислорода через легочную мембрану.** Недостаточность диффузии обуславливается: а) механическим отделением крови в легких от альвеолярной газовой смеси вследствие патологических изменений различных отделов легочного интерстиция; б) снижением времени прохождения эритроцитов по легочным капиллярам вследствие потери микрососудов легочной паренхимой при эмфиземе и других заболеваниях легких.
4. **Патологическая вариабельность вентиляционно-перфузионных отношений терминальных респираторных единиц легких, их участков сегментов и долей легких.** Патологическая вариабельность возникает в силу действия закона асинхронного реагирования элементов регуляторных аппаратов и эффекторов в патогенезе болезней и патологических состояний (см. главу 1). При обострении обструктивных расстройств альвеолярной вентиляции у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких происходит асинхронный рост сопротивлений дыхательных путей структурно-функциональных элементов легких. В результате в легких возникают две совокупности структурно-функциональных элементов (респиронов¹): а) с вентиляцией избыточной относительно тока крови; б) с недостаточной вентиляцией. В избыточно вентилируемых респиронах поглощение кислорода существенно не растет (West J.B., 1996). Тому препятствует форма кривой диссоциации оксигемоглобина («верхнее плато»). В недостаточно вентилируемых респиронах поглощение кислорода падает таким образом, что снижается поглощение кислорода всеми легкими, и развивается артериальная гипоксемия. При множественной системной недостаточности, сепсисе, системной воспалительной реакции и др. в легких мозаично растет концентрация флогенов со свойствами вазоконстрикторов. Вследствие мозаичного роста содержания вазоконстрикторов и различающейся реактивности легочных микрососудов происходит асинхронный рост сосудистых сопротивлений респиронов. Возникают две совокупности респиронов: а) с недостаточным током крови; б) с избыточным током крови. В первой

¹ Респирон (Ю.Н. Шанин) — микроскопическая часть легочной ткани дистальная по ходу движения вдыхаемой легочной смеси относительно конечной нереспираторной бронхиолы.

совокупности падает поглощение кислорода. Во второй происходит ее физиологическое шунтирование. Все это обуславливает артериальную гипоксемию.

5. **Шунт смешанной венозной крови.** Шунт — это примешивание смешанной венозной крови по патологическим сообщениям между камерами сердца, а также сосудами системы легочной артерии и артериальным руслом системного кровообращения. В частности, шунт происходит при врожденных дефектах межпредсердной и межжелудочковой перегородок. При патологических легочных сосудистых артериовенозных сообщениях также происходит шунт. При ателектазе току крови через невентилируемую часть легких препятствует констрикция легочных микрососудов в ответ на падение парциального давления кислорода в альвеолярной газовой смеси. Несостоятельность данной реакции аварийной компенсации обуславливает шунт как причину артериальной гипоксемии.
6. **Физиологическое шунтирование бедной кислородом смешанной венозной крови.** При ряде патологических состояний (острый период тяжелой раневой болезни, множественная системная недостаточность, сепсис системная воспалительная реакция и др.) в легких происходит патологически усиленное физиологическое шунтирование смешанной венозной крови с низким содержанием кислорода. Низкое содержание кислорода в смешанной венозной крови в данном случае является следствием компенсаторного усиления экстракции кислорода из артериальной крови при недостаточности системного кровообращения и расстройствах микроциркуляции. Разведение артериальной крови смешанной венозной с особо низким содержанием кислорода вызывает артериальную гипоксемию.

Неотложная терапия, направленная на устранение артериальной гипоксемии

При патологических структурно-функциональных изменениях легочной паренхимы, которые обуславливают артериальную гипоксемию, следует стремиться не только к устранению патологических изменений респиронов. Одновременно необходимо оптимизировать отношение транспорта кислорода к его потреблению на уровне всего организма. Транспорт кислорода следует возратить на адекватный

потребностям организма уровень, несмотря на падение поглощения кислорода легкими. Системную доставку кислорода повышают без усиления патологических изменений легких.

Существуют три основных способа повышения системного транспорта кислорода неотложной терапией:

- Увеличение концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) посредством ее обогащения кислородом. В результате растет различие между парциальным давлением кислорода в альвеолярной газовой смеси и его напряжением в смешанной венозной крови. Данное различие является детерминантой массопереноса кислорода через легочную мембрану.
- Положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), мобилизующее легочные респироны, выключенные из легочного газообмена патологическими процессами в легких. Кроме того, ПДКВ снижает усиленную ультрафильтрацию в интерстиций легких.
- Рост минутного объема кровообращения и нормализация тока крови по микрососудам (средства с положительным инотропным действием, гемодилюция, анальгезия и др.).

Любой рост содержания кислорода во вдыхаемой смеси выше 21% можно рассматривать как потенциально патогенное воздействие вызывающее нейродистрофию легочной паренхимы и воспаление легких без первичной альтерации (Jenkinson S.G., 1993). Если нет признаков недостаточности системного кровообращения, а концентрация гемоглобина и его кислородсвязывающие свойства нормальны, то посредством увеличения FiO_2 не следует повышать значение насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови до величин больше 85%. К признакам недостаточности системного кровообращения относят:

1. Тахикардию.
2. Артериальную гипотензию.
2. Снижение центрального венозного давления.
3. Низкую температуру, а также бледность или серо-землистый цвет кожных покровов.
4. Олигоанурию.
5. Преренальную азотемию.
6. Снижение напряжения кислорода в смешанной венозной крови до уровня 30 мм рт. ст. и ниже.

7. Метаболический ацидоз с ростом анионного пробела плазмы.

При ОДН, обусловленной патологической вариабельностью вентилиционно-перфузионных отношений (обострение бронхиальной астмы), ателектазированием, рестриктивными расстройствами внешнего дыхания при открытом пневмотораксе, вследствие патологической боли в послеоперационном периоде, концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси в диапазоне 0,25–0,35 обычно достаточна для адекватной оксигенации смешанной венозной крови. Это положение верно при условии использования для обогащения газовой смеси кислородом лицевых масок или назальных канюль. При использовании носовых канюль следует рассчитывать FiO_2 . Для расчета требуется знать величины минутного объема дыхания, длительность как инспираторной, так и экспираторной фазы дыхательного акта. Если длительность инспираторной фазы примерно равна длительности экспираторной фазы, только 1/2 массы кислорода, поступающей по канюлям, попадет в дыхательные пути. Если дозиметр свидетельствует о подаче по канюлям 4 л/мин кислорода, то в дыхательные пути попадут 2 л/мин кислорода, которые будут разведены в минутном объеме дыхания (МОД). При величине МОД, составляющей 10 л/мин, его фракция, составляющая 2 л/мин, будет составлять кислородом из резервуара устройства для оксигенотерапии. Другая фракция МОД, значение которой равно 8 л/мин, будет составлять атмосферным воздухом, также содержащим кислород. Эта фракция будет содержать $8 \times 0,21 = 1,68$ л O_2 . Общее содержание кислорода в дыхательной газовой смеси, попадающей за минуту в дыхательные пути, то есть в минутном объеме дыхания, составит $(2 + 1,68)/10 = 0,37$, то есть 37%.

Связанные с дыхательной недостаточностью патологические процессы вызывают расстройства периферического кровообращения. Расстройства микроциркуляции, обусловленные критическими состояниями, наиболее выражены в легких. При системных расстройствах микроциркуляции лишь определенное снижение вязкости крови позволяет сохранить адекватный потребностям организма ток крови на периферии. В легких снижение вязкости смешанной венозной крови повышает приток смешанной венозной крови в капилляры респиронов. Это повышает поглощение кислорода легкими. В этой связи следует считать, что оптимум содержания гемоглобина в крови при ОДН находится в диапазоне 100–120 г/л.

Экзогенные кортикостероиды следует использовать при ОДН строго по показаниям, так как известны их опасные побочные действия:

- Приобретенный иммунодефицит и снижение сопротивляемости бактериальной инфекции.
- Избыточный катаболизм, отрицательный азотистый баланс и белковая недостаточность.

Препараты на основе экзогенных глюкокортикоидов используют тогда, когда ОДН обуславливают:

- Системные васкулиты.
- Жировая эмболия.
- Недостаточность коры надпочечников.
- Обострение бронхиальной астмы и астматический статус.
- Иммунопатологические реакции повышенной чувствительности.

Одним из элементов неотложной терапии острой артериальной гипоксемии является положительное давление в конце выдоха (ПДКВ). ПДКВ повышает поглощение кислорода легкими. Это происходит посредством мобилизации респиронов для легочного газообмена. В результате большего среднего давления в альвеолах за дыхательный цикл респироны, исключенные из дыхания патологическими процессами, начинают участвовать в поглощении кислорода. Мобилизация респиронов увеличивает поглощение кислорода легкими и устраняет артериальную гипоксемию. Одновременно ПДКВ предотвращает микроателектазирование. При ПДКВ рост среднего давления в альвеолах за дыхательный цикл снижает фильтрующее давление в легких. Это постепенно выводит экссудат из альвеол через межклеточные пространства респиронов в перибронхиальный интерстиций. Следует заметить, что ПДКВ не устраняет вентиляционного компонента дыхательной недостаточности. Более того, ПДКВ, повышая VD/V_T может повысить напряжение углекислого газа в артериальной крови. VD/V_T растет вследствие растяжения дыхательных путей и альвеол под действием ПДКВ.

Основными показаниями к ПДКВ являются:

1. Высокий риск ателектазирования или развившийся ателектаз.
2. Мобилизация респиронов для безопасного прекращения ИВЛ.
3. Обеспечение достаточной оксигенации смешанной венозной крови при относительно безвредных значениях содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2).

Для пациентов, которые дышат через интубационную трубку и находятся в горизонтальном положении, характерен высокий риск ателектазирования. У таких больных применяют ПДКВ на уровне +5 см вод. ст. ПДКВ на таком же уровне может подготовить легкие и все внешнее дыхание к прекращению ИВЛ. Поэтому ПДКВ на уровне +5 см вод. ст. применяют при синхронизированной периодической обязательной ИВЛ с низкой частотой искусственных вдохов, вне зависимости от того, используется поддержка давлением или нет.

У пациентов с распространенными в пределах всех легких патологическими структурно-функциональными изменениями респиронов (дистресс-синдром, персистирующий отек легких и др.) ПДКВ на уровне выше 5 см вод. ст. представляет собой необходимое условие минимально достаточной оксигенации смешанной венозной крови. Дело в том, что в таких случаях без ПДКВ развивается тяжелая артериальная гипоксемия, несмотря на FiO_2 , составляющую 100% (рефрактерная гипоксемия). ПДКВ, выступая средством устранения рефрактерной гипоксемии, позволяет снизить FiO_2 , а значит ослабить отрицательное действие гипероксии.

Все лечебные воздействия, направленные на возрастание патологически сниженного минутного объема кровообращения (МОК) (действие средств с положительным инотропным действием, восстановление преднагрузки сердца внутривенными инфузиями при гиповолемии, реваскуляризация при остром инфаркте миокарда и др.), усиливают приток смешанной крови к респиронам, повышая поглощение кислорода легкими.

Ателектаз как причина острой дыхательной недостаточности

Ателектаз — это спадание части легких и определенного числа альвеол респиронов (терминальных респираторных единиц). Выделяют два вида ателектаза:

1. Компрессионный, то есть вызванный окклюзией дыхательных путей и спаданием альвеол легочной паренхимы вследствие градиентов давлений, действующих на бронхи и ткань легких при пневмотораксе, высоком стоянии диафрагмы, а также при кишечном метеоризме и ожирении. Компрессионный ателектаз может быть обусловлен потерей бронхами проходимости, связанной с опухолями легких.

2. Абсорбционный, то есть обусловленный поглощением из состав альвеолярной газовой смеси кислорода, ингаляционных анестетиков (паров, газов) при обструктивных расстройствах вентиляции и гиповентиляции определенных частей легочной паренхимы.

Признаки ателектаза во многом схожи с признаками пневмонии. Им относят диспноэ, кашель, лихорадку и лейкоцитоз.

Особенно высока вероятность ателектаза в ближайшем послеоперационном периоде при травматичных оперативных вмешательствах, которые производят посредством торакотомии или лапаротомии. При интраоперационной искусственной вентиляции дыхательными смесями содержанием кислорода выше, чем в атмосферном воздухе, гиповентиляция части легких в послеоперационном периоде вызывает абсорбционный ателектаз. К тому предрасполагает высокая концентрация кислорода в альвеолярной газовой смеси. В ближайшем послеоперационном периоде высока вероятность критически высокого потребления кислорода всем организмом (мышечное дрожание при согревании, рост потребления кислорода при неспецифических компенсаторных реакциях в ответ на хирургическую травму и др.). Рост потребления кислорода посредством снижения напряжения кислорода в артериальной и смешанно-венозной крови резко усиливает поглощение кислорода смешанно-венозной кровью из неентилируемых и гиповентилируемых альвеол. Это ускоряет развитие абсорбционного ателектаза, вторым звеном патогенеза которого является гиповентиляция участков легких (чаще базальных). В конце анестезии для ослабления действия абсорбционного механизма ателектазирования следует некоторое время вентилировать легкие атмосферным воздухом (Rothen H.U. et al., 1995).

Фактором ателектазирования в послеоперационном периоде служат рестриктивные расстройства вентиляции, обусловленные болями. Послеоперационный период без боли — это императив современной анестезии и послеоперационного лечения и необходимое условие предотвращения ателектазов у хирургических больных. Стойкой анальгезией как системного состояния оптимума стресс-лимитирующих систем добиваются посредством:

- стойкой активации антиноцицептивной системы во время анестезии;
- длительной регионарной анальгезии во время операции и в послеоперационном периоде (длительная эпидуральная, ретроперитонеальная блокады и др.);

- рационального (без угнетения дыхания, кровообращения и моторики кишечника) применения действия экзогенных опиоидов.

При длительной эффективной регионарной и центральной анальгезии особо эффективно в предотвращении ателектазирования самостоятельное дыхание с постоянным положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) при одновременной ингаляции фитонцидов. Первый раз самостоятельное дыхание с ПДКВ следует осуществлять на операционном столе в конце операции при ясном сознании больного, эффективной анальгезии и практически не угнетенном внешнем дыхании (обычная для нашего анестезиологического пособия практика в 1983–1993 гг.) (см. главу 3). Эффективная анальгезия, которую индуцируют во время вводной анестезии, дыхание с ПДКВ и аэрозольные ингаляции с муколитиками и антибиотиками широкого спектра действия позволяют исключить послеоперационную пневмонию из практики лечения плановых хирургических больных и во многом снизить ее частоту у пациентов, перенесших оперативные вмешательства по неотложным показаниям.

Следует признать физиологической реакцией рост дыхательного объема в послеоперационном периоде, если он направлен на обеспечение необходимого для саногенеза возрастания потребления кислорода организмом. Адаптивно-компенсаторное возрастание дыхательного объема возможно только при эффективной анальгезии, адекватном росте минутного объема кровообращения и тока крови на периферии, а также при время от времени производимом самостоятельном дыхании с ПДКВ. Глубокое дыхание в послеоперационном периоде предотвращает ателектазирование, так как увеличение дыхательного объема обуславливает открытие пор Кона, по которым газовая смесь поступает из избыточно вентилируемых альвеол в недостаточно вентилируемые альвеолы.

Аспирация как причина острой дыхательной недостаточности

Аспирация — это попадание жидкости и твердых частиц в дыхательные пути и легкие. Обычно аспирация происходит у больных с нарушениями сознания при угнетении глотательного и кашлевого рефлексов. Нередко аспирация связана с действием анестетиков и миорелаксантов, а также с эффектами уличных наркотиков, черепно-мозговыми ранениями и травмами и нарушениями мозгового крово-

обращения. У части пациентов причины аспирации обуславливаются нейромышечными расстройствами (миастения, синдром Гийена-Барре и др.). Аспирация может возникнуть у детей с таким наследственным дефектом, как врожденный трахеоэзофагеальный свищ. Правое легкое, его нижняя доля, в особенности подвержены аспирации, так как правый главный бронх отходит от трахеи под более тупым углом, чем левый.

Особенно опасна аспирация твердых частиц или жидкости с $pH < 7$.

Твердые частицы obtурируют бронхи. Obtурация обуславливает спадание альвеол терминальных респираторных единиц. Спадание является первичной альтерацией, вызывающей воспаление легких. Если не извлечь твердой частицы из просвета дыхательных путей посредством бронхоскопии, то возникает хроническое воспаление легочной ткани с последующим развитием бронхоэктаза. Возникновение бронхоэктаза (постоянного расширения бронха) служит показанием к торакотомии и хирургическому лечению.

В результате аспирации кислого содержимого желудка развивается тяжелый пневмонит (локализованное воспаление легочной паренхимы). Повреждение бронхиальной стенки кислым содержимым вызывает острый бронхит, угнетает дренажную функцию реснитчатого эпителия дыхательных путей и вызывает бронхоспазм. В альвеолах действие кислого содержимого разрушает альвеолокапиллярную мембрану. Повреждение мембраны ведет к поступлению в альвеолы плазмы крови и ее форменных элементов. В результате возникает острое рестриктивное расстройство вентиляции альвеол как причина артериальной гипоксемии и массивная внутренняя кровопотеря является причиной артериальной гипотензии. Кислое содержимое резко угнетает образование сурфактанта в легких, что служит причиной острого снижения их податливости.

Особенно велик риск аспирации во время вводной анестезии, когда действуют анестетик и миорелаксант. Аспирацию гораздо легче предотвратить, чем лечить. Перед плановой операцией больной в течение восьми часов не должен есть и пить. Перед любым экстренным вмешательством следует производить промывание желудка с использованием толстого зонда. Во время прямой ларингоскопии осуществляют давление на щитовидный хрящ, дабы закрыть пищевод и предотвратить попадание желудочного содержимого в ротовую полость при глотке. Больным с высоким риском аспирации рекомендуют назначать антацидные препараты, дабы, повышая pH желудочного со-

жимого, снизить его деструктивные свойства. При интенсивной терапии следует учитывать, что применение назогастральных зондов для аспирации желудочного содержимого опасно его попаданием в дыхательные пути и легкие.

Летальность при аспирационном пневмоните выше 50%. При аспирационном пневмоните приходится производить искусственную механическую вентиляцию легких с положительным давлением в конце выдоха, мобилизующим альвеолы терминальных респираторных единиц для легочного газообмена. Эффективность системного действия экзогенных кортикостероидов для устранения аспирационного пневмонита до сих пор не доказана. Пневмонит обуславливает пневмонию, то есть воспаление легких бактериального или вирусного происхождения. Пневмония служит показанием к антибиотикотерапии с использованием препаратов тропных по отношению к возбудителю, вызвавшему бактериальное воспаление легких.

Пневмоторакс

Пневмоторакс — это воздух или смесь газов в плевральной полости.

Вследствие ранений и травм груди может возникнуть сообщение плевральной полости с окружающей средой, или через дефект грудной стенки, или вследствие нарушения целостности дыхательных путей и висцеральной плевры. При персистировании дефекта грудной клетки пневмоторакс называют открытым. Если сообщение обуславливается дефектом париетальной плевры с последующим восстановлением герметичности грудной стенки, то пневмоторакс называют закрытым. Закрытый пневмоторакс может быть последствием торакоцентеза, катетеризации верхней полой вены по Селдингеру через подключичную вену, а также развивается в результате повреждения париетальной плевры острыми краями отломков ребер при их переломах (закрытая травма груди и др.). При пневмотораксе, вызванном повреждением дыхательных путей и висцеральной плевры, нередко действует клапанный механизм. Действие клапанного механизма обуславливает поступление воздуха (смеси газов) в плевральную полость в инспираторную фазу и препятствует выходу смеси газов из плевральной полости во время выдоха. В результате действия клапанного механизма давление в плевральной полости растет и становится выше атмосферного. Таков механизм развития

напряженного пневмоторакса. При пневмотораксе прекращается действие отрицательного градиента давлений между плевральной полостью и альвеолами терминальных респираторных единиц, что обуславливает развитие ателектаза со снижением числа респираторных единиц участвующих в легочном газообмене. При напряженном пневмотораксе нагнетание воздуха (смеси газов) в плевральную полость обуславливает прогрессирующие компрессионный ателектаз легкого на стороне пневмоторакса, а также рост давления в средостении, который служит причиной сдавления всех сердечных камер, а также верхней и нижней полой вены. Вследствие сдавления сердца и полой вен критически падают преднагрузка сердца, а также систолические и диастолические функции его желудочков. Все это обуславливает состояние, угрожающее жизни (критическое). В настоящее время частота баротравмы легких, то есть повреждения висцеральной плевры вследствие высокого среднего давления в альвеолах за дыхательный цикл, растет в связи с ИВЛ при низкой податливости легких (респираторный дистресс-синдром взрослых, астматический статус и др.). Для предупреждения баротравмы, связанной с ИВЛ искусственную вентиляцию проводят в режиме перmissive гиперкапнии (см. главу 5).

Спонтанный пневмоторакс развивается без какой-либо предшествующей травмы. Неосложненный спонтанный пневмоторакс является следствием разрыва апикальной буллы легких. Обычно он возникает у молодых высоких мужчин младше 40 лет. При спонтанном пневмотораксе прогноз весьма благоприятен.

Осложненный спонтанный пневмоторакс развивается как осложнение предшествующей патологии легких, то есть при (Murray J. Nadel J.A., 1994):

- Эмфиземе.
- Бронхиальной астме.
- Эозинофильной гранулеме легких.
- Абсцессе легких с бронхоплевральным свищом и эмпиемой.
- Спонтанном разрыве пищевода.
- Травматическом разрыве бронхов и др.
- Каверне легких, обусловленной туберкулезом.
- Эмфиземе, вторичной по отношению к туберкулезу, и др.

При осложненном спонтанном пневмотораксе прогноз более неблагоприятен, чем при неосложненном спонтанном пневмотораксе.

Развитие пневмоторакса может знаменовать острая боль в области груди на стороне поражения. Боль иррадирует в области плеча, живота, а также на другую сторону груди и в область живота. Боль, вызываемая пневмотораксом, может быть аналогичной болевому синдрому стенокардии, острого живота и сочетается с лающим кашлем. При медленном развитии пневмоторакса болевой синдром выражен в меньшей степени. При быстром развитии напряженного пневмоторакса его синдром, кроме болевого пароксизма и кашля, составляют тяжелое диспноэ, признаки шока и острой дыхательной недостаточности.

При физикальном исследовании выявляют следующие признаки напряженного пневмоторакса:

- Резкое ослабление дыхательных шумов и голосового дрожания на стороне пневмоторакса.
- Тимпанит при перкуссии на стороне поражения.
- Смещение границы абсолютной и относительной сердечной тупости в направлении от стороны поражения (результат смещения средостения).
- Низкая амплитуда смещения грудной клетки при дыхании на стороне пневмоторакса.

Результаты исследований газов крови и кислотно-основного состояния при остром напряженном пневмотораксе и при осложненном спонтанном пневмотораксе свидетельствуют о тяжелой артериальной гипоксемии и о респираторном ацидозе.

При рентгенологическом исследовании следует учитывать, что рентгенологические признаки пневмоторакса могут напоминать признаки:

- Эмфизематозной буллы.
- Абсцесса легких (при его значительных размерах).
- Диафрагмальной грыжи желудка или кишечника.

Кроме того, при рентгенологическом исследовании следует учитывать, что развитие пневмомедиастинума может предшествовать возникновению пневмоторакса.

Напряженный пневмоторакс служит показанием к немедленной пункции и дренированию плевральной полости. Если технически

неотложное дренирование произвести невозможно, то иглой большого диаметра просто пунктируют плевральную полость, превращая напряженный пневмоторакс в менее опасный открытый пневмоторакс. Пункцию плевральной полости производят на уровне мечевидного отростка по срединно-подмышечной линии. Пункция в какой-либо точке передней поверхности грудной клетки (второе межреберье и др.) более опасна. О напряженном пневмотораксе свидетельствует выход характерным звуком воздуха по игле после пункции плевральной полости.

Глава 5. Острая дыхательная недостаточность у больных с бронхиальной астмой

В основе *обострения дыхательной недостаточности при бронхиальной астме* лежит неравномерное сужение просвета бронхиол и бронхов небольшого диаметра, обусловленное обострением хронического воспаления стенок дыхательных путей. В результате обострения воспаления происходит сокращение гладких мышц бронхиальной стенки, патологически возрастает секреция в просвет дыхательных путей небольшого диаметра, а также нарастает отек их стенок.

При *обострении бронхиальной астмы* тяжесть диспноэ и дыхательной недостаточности становится столь выраженной, что пациента необходимо срочно госпитализировать.

Астматический статус — это обострение астмы, при котором расширяющие бронхи и устраняющие диспноэ средства теряют свою обычную эффективность (Abou-Snala N., MacIntyre N., 1996).

Отдельно выделяют обострение *бронхиальной астмы, связанное с высоким риском летального исхода* (табл. 5.1).

При *злокачественном обострении бронхиальной астмы* использование системы доступных способов лечения не препятствует прогрессированию артериальной гипоксемии, возникновению респираторного и лактатного метаболического ацидоза, а также острой сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца и артериальной гипотензии.

Внезапная асфиксическая астма характеризуется развитием тяжелой артериальной гипоксемии и респираторного ацидоза, сердечной недостаточности и расстройств системного кровообращения в течение нескольких часов.

Чаше обострение бронхиальной астмы и астматический статус (табл. 5.2) вызываются инфекциями верхних дыхательных путей, действием аллергенов, а также связано со снижением дозы противовоспалительных средств.

Быстрое, в течение минут и часов, развитие обострения бронхиальной астмы и астматического статуса обычно вызывается побочным действием нестероидных противовоспалительных средств, а также блокаторов β_2 -адренорецепторов (Fromm R.E., Varon J., 1994). В последнее время развитие астматического статуса все чаще вызывается непонятными эффектами составляющих пищевых добавок.

Таблица 5.1. Бронхиальная астма, связанная с высоким риском летального исхода

Маркеры астмы, связанной с высоким риском летального исхода, которые выявляют при обследовании больного	Типичные анамнестические данные
Интубация трахеи и искусственная вентиляция легких в связи с остановкой дыхания и острой дыхательной недостаточностью Респираторный ацидоз без интубации трахеи и искусственной вентиляции легких	Частое нахождение в стационаре вследствие неоднократных обострений бронхиальной астмы Отсутствие у больного четкого плана действий при обострении астмы и появлении начальных признаков астматического статуса Небрежное отношение к рекомендациям и назначениям врачей Два пневмомедиастинума или пневмоторакса в анамнезе Две госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы и развитием астматического статуса в анамнезе Отсутствие последовательности в лечении Эндогенные психозы Длительное использование действия кортикостероидов Алкоголизм Потеря близких родственников Трудная семья

Таблица 5.2. Клинические признаки астматического статуса и обострения бронхиальной астмы

Признаки и характеристики астматического статуса и обострения бронхиальной астмы	Состояние и дыхательная недостаточность средней тяжести	Состояние и дыхательная недостаточность крайней тяжести
Длительность прогрессирования расстройства внешнего дыхания	В течение минут и часов	В течение дней и недель
Кашель	Чаще есть	Чаще нет
Свистящие хрипы и стридорозное дыхание	Есть. Несмотря на стридорозное дыхание, пациент еще может изъясняться целыми фразами	Есть. Стридорозное дыхание выражено настолько, что больной не в силах объединять слова в предложения

Таблица 5.2. Клинические признаки астматического статуса и обострения бронхиальной астмы (Продолжение)

Признаки и характеристики астматического статуса и обострения бронхиальной астмы	Состояние и дыхательная недостаточность средней тяжести	Состояние и дыхательная недостаточность крайней тяжести
Участки легких, над которыми не выслушиваются дыхательные шумы и хрипы	Нет	Есть
Применение обычно эффективных для устранения констрикции бронхов средств	В повышенных дозах	Неэффективно
Снижение податливости легких	Есть	Предельное
Рост воздушности легких, выявляемый рентгенологическим исследованием	Есть	Нет
Рост переднезаднего размера грудной клетки	Есть	Может и не быть
Частота дыхательных движений	Меньше 25/мин	Не меньше 25/мин
Время вдоха	Повышено	Снижено
Парадоксальный пульс (снижение систолического артериального давления во время вдоха)	Не меньше 10 мм рт. ст. Меньше 25 мм рт. ст.	Не меньше 25 мм рт. ст.
Участие вспомогательных мышц в дыхательном акте	Выраженное	Предельное
Цианоз	Нет	Есть
Лейкоцитоз	Есть	Есть
Эозинофилия	Есть	Есть
Откашливание слизистой мокроты	Есть	Нет или минимальное
Артериальная гипоксемия	Нет	Есть
Респираторный алкалоз	Есть	Нет. Напряжение углекислого газа в артериальной крови может быть в диапазоне средне-статистической нормы
Респираторный ацидоз	Нет	Есть

Таблица 5.2. Клинические признаки астматического статуса и обострения бронхиальной астмы (Продолжение)

Признаки и характеристики астматического статуса и обострения бронхиальной астмы	Состояние и дыхательная недостаточность средней тяжести	Состояние и дыхательная недостаточность крайней тяжести
Лактатный ацидоз	Нет	Есть
Пневмоторакс, пневмомедиастинум	Чаще нет	Чаще есть

Эффект нестероидных противовоспалительных средств снижает синтез в легких простагландинов, расширяющих бронхи, что вызывает астматический статус.

Патогенез артериальной гипоксемии и других критических состояний при обострении бронхиальной астмы

Для обеспечения проходимости дыхательных путей, несмотря на бронхоконстрикцию и обострение воспаления стенок бронхов и бронхиол, компенсаторно растут функциональная остаточная емкость и остаточный объем. Иными словами, легкие во все периоды дыхательного цикла удерживаются в перерастянутом состоянии. Для поддержания функциональной емкости и остаточного объема на высоком уровне при обструктивных расстройствах вентиляции требуется усиление сокращений мышц, участвующих в дыхании. Это повышает градиенты давлений между альвеолами и плевральной полостью и атмосферным давлением. Для генерации данных повышенных градиентов целью роста дыхательного объема при обструктивных расстройствах вентиляции используется сокращение всех мышц, которые только могут участвовать в дыхательном акте. Рост работы мышц при усиленном дыхании повышает потребление кислорода организмом. Рост потребления кислорода усиливает артериальную гипоксемию (табл. 5.3). Напомним, что напряжение кислорода в артериальной крови — это прямая функция отношения поглощения кислорода легкими к его потреблению организмом.

Медленно адаптирующиеся рецепторы относятся к рецепторам растяжения легких, которые локализованы в гладких мышцах стенок трахей, бронхов и бронхиол. При увеличении давления в просвете

Таблица 5.3. Связь признаков астматического статуса и обострения бронхиальной астмы со звеньями их патогенеза

Признаки и осложнения астматического статуса и обострения бронхиальной астмы	Звенья патогенеза
Свистящие хрипы и стридорозное дыхание	Рост турбулентности тока смеси газов вследствие увеличения его линейной скорости в дыхательных путях небольшого диаметра. Отек слизистой оболочки трахеи; патологическая секреция в просвет трахеи
Участки легких, над которыми не выслушиваются дыхательные шумы и хрипы	Превращение обструктивных расстройств внешнего дыхания в рестриктивные из-за потери проходимости бронхами и бронхиолами небольших диаметров (следствие патологической секреции, воспалительного отека стенок и бронхоконстрикции)
Вынужденное увеличение дозы бронходилататоров или потеря эффективности данными препаратами	Обструкция дыхательных путей мокротой. Бронхоконстрикторное действие лейкотриенов и других цитокинов со свойствами медиаторов воспаления стенок дыхательных путей
Снижение податливости легких	Рост сопротивления дыхательных путей и рестриктивные расстройства альвеолярной вентиляции
Рост воздушности легких, выявляемый рентгенологическим исследованием Рост переднезаднего размера грудной клетки	Патологическое экспираторное закрытие дыхательных путей. Компенсаторное увеличение дыхательного объема и функциональной остаточной емкости, направленное на предотвращение артериальной гипоксемии вследствие обструктивных расстройств вентиляции
Тахипноэ	Возбуждение центральных хеморецепторов под действием респираторного ацидоза. Возбуждение периферических хеморецепторов вследствие артериальной гипоксемии Угнетение чувствительности медленно адаптирующихся рецепторов легких под действием гиперкапнии (см. примечание к таблице)
Увеличение или снижение времени вдоха	Увеличение для обеспечения определенной величины дыхательного объема, несмотря на рост сопротивления дыхательных путей. Снижение при возникновении рестриктивных расстройств альвеолярной вентиляции (следствие низкого дыхательного объема)

Таблица 5.3. Связь признаков астматического статуса и обострения бронхиальной астмы со звеньями их патогенеза (Продолжение)

Признаки и осложнения астматического статуса и обострения бронхиальной астмы	Звенья патогенеза
Парадоксальный пульс (снижение систолического артериального давления во время вдоха)	Рост среднего градиента давлений между полостью левого желудочка и плевральной полостью (средостением) в инспираторную фазу
Участие вспомогательных мышц в дыхательном акте	Рост сопротивления дыхательных путей
Цианоз	Артериальная гипоксемия
Лейкоцитоз	Системная реакция на обострение воспаления бронхиальной стенки
Эозинофилия	Обострение эозинофильного дескваматозного бронхита
Откашливание слизистой мокроты	Патологическая секреция в просвет дыхательных путей
Артериальная гипоксемия	Патологический рост вариабельности сопротивлений дыхательных путей респиронов
Респираторный алкалоз	Усиление альвеолярной вентиляции при отсутствии ее рестриктивных расстройств (гипервентиляция в ответ на артериальную гипоксемию)
Респираторный ацидоз	Рестриктивные расстройства альвеолярной вентиляции
Лактатный ацидоз	Артериальная гипоксемия. Рост потребности в кислороде мышц, участвующих во внешнем дыхании
Пневмоторакс, пневмомедиастинум	Рост давления в альвеолах на периферии легких в экспираторную фазу при патологическом экспираторном закрытии и росте сопротивления дыхательных путей

дыхательных путей и альвеолах, обусловленном обструктивными расстройствами вентиляции, растет возбуждение медленно адаптирующихся рецепторов. Следствием активации данных механорецепторов является увеличение продолжительности выдоха. В начальной стадии развития астматического статуса тенденция снижения частоты дыхательных движений, связанная с активацией медленно адаптирующихся рецепторов, противостоит тенденции тахипноэ в ответ на возбуждение периферических хеморецепторов под действием артериальной гипоксемии. При этом респираторный алкалоз нача-

ной стадии обострения бронхиальной астмы снижает активацию инспираторных нейронов дыхательного центра в ответ на возбуждение центральных хеморецепторов. По мере прогрессирования астматического статуса респираторный алкалоз подвергается обратному развитию, и последовательно возникают псевдонормализация напряжения углекислого газа в артериальной крови и респираторный ацидоз. Рост парциального давления углекислого газа в просвете дыхательных путей и альвеолах респиронов снижает чувствительность медленно адаптирующихся рецепторов. В результате увеличивается фаза выдоха и растет частота дыхательных движений. Кроме того, при тяжелом астматическом статусе причинами тахипноэ являются респираторный ацидоз и артериальная гипоксемия. Еще одна причина тахипноэ при тяжелом астматическом статусе — это рестриктивные расстройства альвеолярной вентиляции, ограничивающие дыхательный объем и соответственно повышающие частоту дыхательных движений.

Во многом патогенез расстройств альвеолярной вентиляции при обострении дыхательной недостаточности у больных с бронхиальной астмой складывается из *патологического экспираторного закрытия дыхательных путей*. Давление в плевральной полости, в альвеолах респиронов, а также в легочном интерстиции вокруг бронхов небольшого диаметра и бронхиол находится на одном и том же уровне. При патологическом росте сопротивлений бронхиол и небольших бронхов для обеспечения должного дыхательного объема растет давление в плевральной полости. Рост давления в плевральной полости передается на альвеолы, а также интерстиций вокруг бронхиол и небольших бронхов. При этом сопротивление дыхательных путей небольшого диаметра растет в такой степени, что в соответствии с законом Пуазейля падает статическое давление в их просвете. Рост давления в интерстиции легких вокруг дыхательных путей небольших диаметров и падение статического давления в их просвете повышает градиент давлений между интерстицием легких и просветом дыхательных путей. Рост градиента обуславливает патологическое экспираторное закрытие бронхиол и бронхов небольшого диаметра (рис. 5.1).

Если на уровне всех легких рост сопротивления мелких бронхов и бронхиол снижает объемную скорость продвижения смеси газов по дыхательным путям, то в отдельной суженной бронхиоле (небольшом бронхе) растет линейная скорость ее движения. В результате в соответствии с уравнением Бернулли падает статическое давление смеси

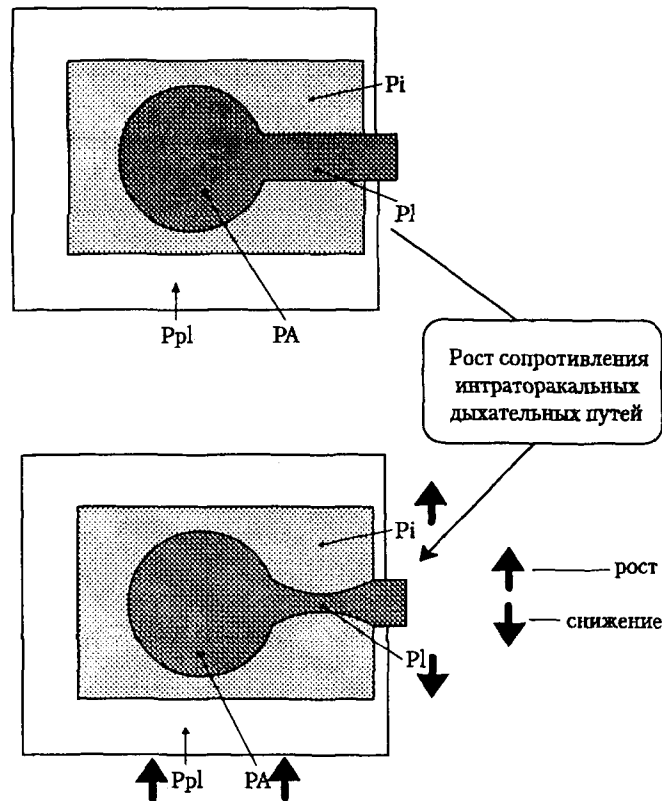


Рисунок 5.1. Экспираторное закрытие дыхательных путей

РА - давление в альвеолах респиронов; P_i - давление в интерстиции вокруг бронхиол
 бронхов небольшого диаметра; P_l - давление в просвете бронхиол и бронхов
 небольшого диаметра; P_{pl} - давление в плевральной полости

газов в просвете дыхательных путей. Таков еще один механизм патологического экспираторного закрытия дыхательных путей.

Ведущей причиной полной потери проходимости дыхательных путями небольших диаметров является патологическая секреция в просвет, обусловленная обострением воспаления бронхиальной стенки.

Респираторному ацидозу при астматическом статусе и обострении бронхиальной астмы предшествует респираторный алкалоз. Респираторный алкалоз — это следствие гипервентиляции в ответ на артериальную гипоксемию. Ее причина — патологическая вариабельность вентиляционно-перфузионных отношений респирон

как следствие асинхронного роста сопротивлений их дыхательных путей (см. главу 4).

По мере снижения выделения углекислого газа легкими дыхательный алкалоз сменяется дыхательным ацидозом. Причина дыхательного ацидоза — снижение числа респиронов, участвующих в легочном газообмене. Число респиронов снижается из-за закупорки дыхательных путей патологическим секретом. *Перед возникновением респираторного ацидоза значение напряжения углекислого газа в артериальной крови возвращается в физиологические пределы. Возвращение величины напряжения в диапазон среднестатистической нормы является неблагоприятным прогностическим признаком и показанием к искусственной вентиляции легких. Это явление называют псевдонормализацией напряжения углекислого газа в артериальной крови.*

Полезный результат функциональной системы может быть комплексным. В случае внешнего дыхания — это поглощение кислорода легкими и выделение углекислого газа в соответствии с потребностями организма. Компенсаторное изменение предконечного результата поглощения кислорода легкими, то есть минутной альвеолярной вентиляции, сказывается на второй составляющей полезного результата системы внешнего дыхания. Рост альвеолярной вентиляции не устраняет артериальную гипоксемию (см. главу 4), но вызывает респираторный алкалоз. Достаточная альвеолярная вентиляция — это предконечный результат конечного результата нормальной экскреции углекислого газа. Одновременно достаточная альвеолярная вентиляция выступает как необходимое условие отвечающего потребностям организма поглощения кислорода легкими. *Если предконечный результат у составляющих конечного результата функциональной системы достигается посредством одних и тех же действий одних и тех же исполнительных аппаратов, то дефицит одной из составляющих результата необходимо вызывает патологические изменения другой составляющей.* Это одна из общих закономерностей патогенеза критических состояний.

Рост отрицательного давления на вдохе сказывается на действиях сердца как насоса системного кровообращения. Во время вдоха, и в особенности на его высоте, возрастает абсолютная величина градиента давлений между плевральной полостью и полостью левого желудочка. Саркомы левого желудочка сокращаются, действуя против данного отрицательного градиента давлений. Рост градиента может снизить ударный объем левого желудочка и скорость выброса крови в аорту в фазу изгнания. При непрерывной регистрации артериального давле-

ния у больных в астматическом статусе замечают, что рост отрицательного градиента давлений между плевральной полостью и полостью левого желудочка снижает систолическое давление инспираторную фазу. Это явление называют *парадоксальным пульсом* (Pearson M.G., Spence D.P.S., 1993).

В одной трети случаев у больных в состоянии астматического статуса развивается лактатный ацидоз. Его обуславливают:

1. Патогенно высокая потребность в кислороде мышц, участвующих во внешнем дыхании.

2. Низкая объемная скорость тока крови в печени, как причина низкого очищения гепатоцитами плазмы крови от молочной кислоты.

Объемную скорость тока крови в печени снижают:

1. Констрикция микрососудов органов живота вследствие системной адренергической стимуляции в ответ на артериальную гипотонию и респираторный ацидоз.

2. Недостаточность системного кровообращения как следствие сердечных аритмий и падения общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленного респираторным и лактатным ацидозом.

Связь патогенеза астматического статуса, обострения бронхиальной астмы с динамикой данных специальных исследований

Как величина объема усиленного выдоха за одну секунду, так и значение наибольшей объемной скорости движения выдыхаемой газовой смеси, находятся в прямой связи с общей объемной скоростью продвижения выдыхаемой смеси газов по бронхиолам и бронхам небольшого диаметра (показатели вентиляции легких, табл. 5.4). В соответствии с законом Пуазейля рост их сопротивления снижает величины данных показателей легочной вентиляции (табл. 5.4).

Патогенетически обоснованная неотложная терапия при астматическом статусе

Главными патогенетическими целями терапии (табл. 5.5) у больных в астматическом статусе и при обострении бронхиальной астмы являются (Abou-Snala N., MacIntyre N., 1996):

1. Ослабление бронхоконстрикции.
2. Снижение остроты воспаления стенок дыхательных путей.

Таблица 5.4. Стадии обострения бронхиальной астмы и астматического статуса*

Стадия	pH артериальной крови	Напряжение углекислого газа в артериальной крови	Напряжение кислорода в артериальной крови	Показатели вентиляции, % от расчетных
I	N	N	N	70–100
II	↑	↓	N	50–70
III (решающая, при которой еще можно устранить усиление расстройств внешнего дыхания)	N	N	↓	25–50 (объем усиленного выдоха за одну секунду не больше 1 л, наибольшая объемная скорость движения выдыхаемой газовой смеси не больше 200 л/мин)
IV (острая дыхательная недостаточность)	↓	↑	↓↓	Меньше 25% (см. примечание)

* В IV стадии трансформации обструктивных расстройств альвеолярной вентиляции в рестриктивные расстройства определение показателей вентиляции весьма затруднительно; N – величины в диапазоне среднестатистической нормы; ↑ – патологический рост; ↓ – патологическое снижение.

Действие β_2 -адреномиметиков остается основным элементом интенсивной терапии больных, находящихся в состояниях астматического статуса и обострения бронхиальной астмы (Lin R.Y., Sauter O., Newman T. et al., 1993). При астматическом статусе используют ингаляционный, а также парентеральный пути введения β_2 -адреномиметиков. Кроме того, некоторым больным данные бронходилататоры назначают внутрь. Ингаляционный путь является предпочтительным. При нем реже такие нежелательные следствия действия β_2 -адреномиметиков, как тахикардия и мышечные подергивания.

Существуют рекомендации производить периодические ингаляции с использованием жидкостного испарителя, позволяющего дозировать препарат при ингаляционном пути поступления во внутреннюю среду. При использовании жидкостного испарителя ингаляции

Таблица 5.5. Основные этапы неотложной терапии при астматическом статусе

Этап неотложной терапии	Показания
Направление в стационар	<ul style="list-style-type: none"> • Объем усиленного выдоха за одну секунду и наибольшая объемная скорость движения выдыхаемой газовой смеси меньше 35% должных расчетных величин через 30–60 мин от начала терапии на догоспитальном этапе • Обострение бронхиальной астмы и начало развития астматического статуса при <i>бронхиальной астме, связанной с высоким риском летального исхода</i> (табл. 5.1) • Один из маркеров высокого риска летального исхода вследствие обострения бронхиальной астмы и астматического статуса: Ослабленное дыхание при аускультации Поверхностное дыхание как симптом утомления дыхательных мышц Цианоз Парадоксальный пульс больше 25 мм рт. ст. Угнетение сознания (спутанное сознание и др.) Кома
Поступление в отделение интенсивной терапии	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирующее снижение объема усиленного выдоха за одну секунду • Обострение гипоксии • Усиление гиперкапнии • Кома • Остановка дыхания
Перевод из отделения интенсивной терапии	<ul style="list-style-type: none"> • Возвращение объема усиленного выдоха за одну секунду и наибольшей скорости движения выдыхаемой газовой смеси в диапазон значений, характеризующий состояние пациента в период ремиссии • Нет обострения диспноэ по ночам

производят через мундштук или маску. До сих пор остается неясным, что более эффективно для устранения астматического статуса — использование разового устройства для дозированной ингаляции аэрозоля или применение стационарного жидкостного испарителя.

Оптимальная доза β_2 -адреномиметика для устранения астматического статуса подбирается индивидуально и варьирует весьма широко. Некоторые ратуют за непрерывную ингаляцию β_2 -адреномиметиков, у которой есть недостатки:

1. Возможность тахифилаксии.

2. Трудность дозирования, обусловленная несовершенством испарителей, используемых для непрерывной ингаляции.
3. Дерматит кожи лица.

Цель интенсивной терапии больных, находящихся в астматическом статусе, — это не только ослабить бронхоконстрикцию, но и подвергнуть обратному развитию обострение десквамативного эозинофильного бронхита. Следует заметить, что выраженность воспаления стенок бронхов и бронхиол находится в прямой связи с интенсивностью патологической секреции в их просвет как причиной рестриктивных расстройств альвеолярной вентиляции. Наиболее эффективными средствами ослабления воспаления стенок дыхательных путей при астматическом статусе остаются экзогенные кортикостероиды.

Следует учитывать, что для значительного ослабления воспаления стенок дыхательных путей под действием экзогенных кортикостероидов требуются несколько суток. При этом максимум эффективности противовоспалительного действия достигается через неделю терапии. Начальный эффект стероидных противовоспалительных средств проявляется себя снижением тяжести расстройств альвеолярной вентиляции уже через 6 ч от начала терапии.

Если в течение двух часов после поступления больного в стационар действие β_2 -адреномиметиков в повышенных дозах не блокирует прогрессирования расстройств альвеолярной вентиляции, то начинают терапию с использованием противовоспалительного эффекта экзогенных кортикостероидов. Когда, несмотря на использование β_2 -адреномиметиков, наибольшая скорость движения выдыхаемой газовой смеси находится в пределах 50–55% должной величины, прибегают к кортикостероидам: метилпреднизолон вводят внутривенно в дозе 60–120 мг каждые восемь часов вне зависимости от массы тела больного.

Ингаляция кортикостероидов в больших дозах позволяет в меньшей степени опасаться синдрома отмены и прекращать использование данных средств без предварительного постепенного снижения суточной дозы препаратов (преднизона и др.). Ингаляцию паров растворов кортикостероидов прекращают за 48 часов до момента предполагаемого перевода больного из отделения интенсивной терапии.

После перевода больного из отделения интенсивной терапии для предотвращения синдрома отмены больным каждый день назначают внутрь не менее 30 мг преднизона или эквивалентную дозу другого препарата той же группы.

Для контроля эффективности устранения расстройств альвеолярной вентиляции каждые 15–30 мин интенсивной терапии фиксируют наибольшую скорость движения выдыхаемой газовой смеси. Если не наблюдается положительной динамики данного показателя, то продолжают ингаляции паров раствора β_2 -адреномиметика. Ингаляции производят каждые 15–60 мин с использованием стационарного жидкостного испарителя или через такие же интервалы применяют разовое устройство для дозированной ингаляции аэрозоля. Посредством ингаляции кислорода насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови поддерживают на уровне не ниже 92%. Эффективность оксигенотерапии контролируют непрерывной пульсоксиметрией. Показанием к частым определениям напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови и катетеризации артерии служат: напряжение кислорода ниже 60 мм рт. ст. и напряжение углекислого газа в уровне 40 мм рт. ст. и ниже в начале неотложной терапии.

При неотложной терапии больных в астматическом статусе надлежит одновременно производить ингаляцию кислорода и использовать действие β_2 -адреномиметиков. Дело в том, что эффект данных бронходилататоров как неизбирательных агонистов β -адренорецепторов вызовет в легких вазодилатацию, что без обогащения кислородом вдыхаемого воздуха существенно уменьшит его поглощение легкими. Неизбирательное расширение микрососудов повышает поступление смешанной венозной крови в респираторы с низкой вентиляцией. Для роста поглощения кислорода легкими в данных респираторах в ответ на падение парциального давления кислорода в альвеолах происходит спазм легочных микрососудов, что снижает физиологическое шунтирование смешанной венозной крови. Дилатация микрососудов возвратит физиологическое шунтирование смешанной венозной крови на прежний аномально высокий уровень. Лишь определенное увеличение содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси предотвращает данное побочное действие β_2 -адреномиметиков (Inwald D., Roland M., Kuitert L., McKenzie A., Petros A., 2001).

Так как действие β_2 -адреномиметиков может вызвать гипокалиемию, то при интенсивной терапии пациентов в состоянии астматического статуса и обострения бронхиальной астмы следует периодически определять концентрацию калия в сыворотке крови.

Внедрение в неотложную терапию при астматическом статусе противовоспалительных средств из группы хромоглициевой кислоты со свойствами стабилизаторов тучных клеток и блокаторов активации

других клеточных эффекторов воспаления (кромолин натрия и др.), а также антагонистов рецепторов лейкотриенов (Lipworth B.J., 1999) существенно исход лечения не улучшило.

С учетом низкой эффективности непрерывной внутривенной инфузии раствора эуфиллина в устранении астматического статуса и риска аритмий вследствие побочного действия данного средства препараты соответствующего ряда для неотложной терапии больных в астматическом статусе и при обострении бронхиальной астмы не применяют (The British Guidelines on Asthma Management: 1995 review and position statement, 1997).

М-холинолитики при неотложной терапии астматического статуса начинают применять только тогда, когда бронходилатирующее действие адреномиметиков оказывается недостаточным. У такого препарата данной группы как ипратропиум бромид (атровент) есть избирательный эффект на мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток. При терапии больных в астматическом статусе возможно использовать дозированный аэрозоль препарата (последовательная ингаляция 2–4 доз аэрозоля). Следует учитывать, что пика дилатация бронхов, вызванная действием атровента, достигает через 30–90 мин после ингаляции 3–4 доз аэрозоля.

При недостаточном бронходилатирующем эффекте адреномиметиков используют действие экзогенного магния, ослабляющее сокращение гладкомышечных клеток, медиатором которого является свободный кальций. Сначала в течение двадцати минут внутривенно вводят 2 г магния сульфата, после чего начинают непрерывную инфузию препарата со скоростью 2 г в час до получения желаемого эффекта. Наиболее опасными побочными эффектами препаратов магния являются артериальная гипертензия, артериальная гипотензия и угнетение сознания с гипопноэ.

Искусственная вентиляция легких при астматическом статусе и обострении бронхиальной астмы

Обострение бронхиальной астмы и астматический статус служат причинами интубации трахеи и начала ИВЛ у 2% всех больных, поступающих в ОИТ в связи с астматическим статусом и обострением обструктивных заболеваний легких.

Цель искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при астматическом статусе, как и при других критических состояниях, — это поддер-

жание адекватного потребностям организма легочного газообмена без опасных осложнений ИВЛ, в частности без обострения сердечной недостаточности и нарушений структуры респионов высоким давлением в альвеолах и вторичной воспалительной альтерацией.

ИВЛ производят, обогащая вдыхаемый воздух кислородом. При этом целями оксигенации вдыхаемой газовой смеси являются:

1. Поддержание напряжения кислорода в артериальной крови на уровне выше 55 мм рт. ст.
2. насыщение гемоглобина артериальной крови (SaO_2) выше 92% при котором нет респираторной гипоксии.
3. Устранение констрикции легочных микрососудов в ответ на падение парциального давления кислорода в альвеолярной газовой смеси. Снижение парциального давления кислорода в значительном числе гиповентилируемых респионов вызывает легочную артериальную гипертензию посредством действия механизма альвеоло-капиллярного рефлекса¹; легочная артериальная гипертензия обуславливает недостаточность насосных функций правого желудочка и всего сердца.

Острую сердечную недостаточность (ОСН) вследствие астматического статуса, в основном связанную с ростом постнагрузки правого желудочка, обостряют сердечные аритмии. Недостаточность системного кровообращения вследствие ОСН усиливает респираторно-метаболический ацидоз.

При PaO_2 выше 55 мм рт. ст. и SaO_2 больше 92% не следует увеличивать дыхательный объем и объем минутной вентиляции. Рост давления в альвеолах вследствие увеличения дыхательного объема опасен при астматическом статусе пневмотораксом, пневмомедиастиумом и вызывает воспалительную альтерацию структурно-функциональных элементов легких.

Артериальная гипоксемия, связанная с неравномерностью сопротивления дыхательных путей, при астматическом статусе легко устраняется обогащением кислородом вдыхаемого воздуха. Рост содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси обычно сразу выводит PaO_2 на уровень выше 55 мм рт. ст. Это позволяет обеспечи-

¹ Альвеоло-капиллярный рефлекс — спазм микрососудов легких как претак и посткапиллярного уровней в ответ на падение парциального давления кислорода в альвеолярной газовой смеси.

минимально достаточную величину SaO_2 , а также устранить легочную гипоксическую вазоконстрикцию.

При ИВЛ у больных с обострением обструктивных заболеваний легких нередко трудно устранить респираторный ацидоз, возвращая высокое значение PaCO_2 в диапазон нормальных изменений. Тому препятствуют сужение просвета дыхательных путей респионов, экспираторное закрытие дыхательных путей с задержкой части дыхательного объема в альвеолах, рост физиологического мертвого пространства. Поэтому в настоящее время ИВЛ у больных в астматическом статусе производят при *пермиссивной гиперкапнии* (Fiel E, Perget C., 1994). Иными словами, пренебрегая относительно неопасным респираторным ацидозом, не увеличивают дыхательный объем и минутный объем вентиляции, дабы избежать опасного роста давления в альвеолах, интерстиции легких, а также в плевральной полости и средостении на высоте вдоха и во все фазы дыхательного цикла. При пермиссивной гиперкапнии PaCO_2 можно без каких-либо расстройств системного кровообращения и нервной регуляции удерживать на уровне 80 мм рт. ст. при pH артериальной крови на уровне 7,15 и даже несколько ниже.

Содержание интенсивной терапии при критических состояниях отражает иерархию составляющих полезного результата (ПР) функциональной системы, которая без ИТ не в состоянии обеспечить все элементы своего ПР. Если достижение посредством инвазивных элементов ИТ иерархически нижестоящего элемента ПР вызывает критические нарушения регуляции и опасные повреждения эффекторов, то от достижения данного элемента ПР нередко отказываются ради сохранения всей системы организма.

При ИВЛ больным в состоянии астматического статуса отказываются от достижения нормокапнии посредством роста дыхательного объема и среднего давления в альвеолах за дыхательный цикл, которые вызывают прямые повреждения структуры респионов и обуславливают их вторичную воспалительную альтерацию. Иерархически более высший, чем нормокапния, элемент ПР системы внешнего дыхания, то есть достаточное содержание кислорода в артериальной крови, достигают обогащением O_2 вдыхаемой газовой смеси.

Во многом определение режима ИВЛ при астматическом статусе связано с высоким риском ряда осложнений искусственной вентиляции при патологическом росте сопротивлений дыхательных путей. К ним относят:

1. Перерастяжение альвеол респиронов с менее выраженными обструктивными расстройствами альвеолярной вентиляции.
2. Задержка части дыхательного объема в респиронах.
3. Десинхронизация (глава 4).
4. Бронхоспазм.
5. Миопатия мышц, участвующих во внешнем дыхании.

Известно, что при давлении в конце инспираторной фазы в дыхательных путях и системе аппарат-легкие на уровне ниже 35–40 см вод. ст. не происходит повреждений легких и висцеральной плевры (причины пневмоторакса и др.). При таком давлении не возникает вторичной воспалительной альтерации, связанной с перерастяжением альвеол респиронов. При ИВЛ у больных обструктивными расстройствами вентиляции среднее давление в дыхательных путях в конце инспираторной фазы нередко ниже 35–40 см вод. ст., о чем свидетельствуют показания моновакууметра. При этом давление отдельных участков легких с менее выраженными обструктивными расстройствами выше этого уровня и вызывает повреждения легких, висцеральной плевры и вторичную воспалительную альтерацию легочной ткани. В других участках легких с более выраженной обструкцией вентиляции давление в конце инспираторной фазы ниже 35–40 см вод. ст. В этой связи следует указать на следующий императив патогенетически обоснованного подхода к ИВЛ при астматическом статусе: проводить ИВЛ при минимально достаточном поглощении кислорода легкими, максимально возможно снижая уровень давления в дыхательных путях в конце инспираторной фазы.

Обструктивные расстройства обуславливают патологическое экспираторное закрытие дыхательных путей при ИВЛ у больных в состоянии астматического статуса. В результате происходит временный дополнительный рост общего сопротивления дыхательных путей в экспираторную фазу. Рост сопротивления дыхательных путей в фазу выдоха обуславливает задержку части дыхательного объема в респиронах и дыхательных путях, который проявляется ауто-ПДКВ (см. главу 4). Ауто-ПДКВ приводит к следующим следствиям:

1. Рост среднего давления в альвеолах респиронов, который снижает диастолическое наполнение правого и левого желудочков, вызывая недостаточность системного кровообращения.

2. Увеличение функциональной остаточной емкости, которое позволяет легочному газообмену продолжаться в патологически возросшую экспираторную фазу.

Следует заметить, что рост среднего давления в респиронах вследствие ауто-ПДКВ может происходить и без ПДКВ, которое фиксируется моновакууметром аппарата ИВЛ. Об ауто-ПДКВ свидетельствуют:

1. Экспираторный ток выдыхаемой газовой смеси в начале инспираторной фазы.
2. Рост давления в дыхательных путях в начале экспираторной фазы при контролируемой механической вентиляции.
3. Рост максимального давления в дыхательных путях при ИВЛ по объему (см. главу 4).
4. Снижение дыхательного объема при ИВЛ по давлению.

При попытках возобновления самостоятельного дыхания больного после ИВЛ при астматическом статусе ауто-ПДКВ увеличивает работу дыхательных мышц, ускоряя развитие их утомления. Поэтому целесообразен поиск элементов интенсивной терапии, предупреждающих и устраняющих ауто-ПДКВ.

Десинхронизация больного с действиями аппарата ИВЛ (см. главу 4) опасна острым утомлением дыхательных мышц.

При гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и в астматическом статусе травматичная оротрахеальная интубация может индуцировать бронхоспазм. Прямую ларингоскопию и интубацию трахеи у таких больных и в таких критических условиях должны производить опытные анестезиологи-реаниматологи. Обязательными тут можно считать:

1. Денитрогенизацию непосредственно перед интубацией (дыхание чистым кислородом по полужакрытому контуру или максимально возможное обогащение кислородом вдыхаемой газовой смеси).
2. Внутривенное введение 0,5 мг атропина непосредственно перед интубацией для предотвращения и ослабления действия вагальных кардиотропных рефлексов, провоцируемых ларингоскопией и интубацией.
3. Использование большого изогнутого клинка, при котором минимальна травма надгортанника и раздражение рецепторов его рецепторного поля.

4. Быстрое выполнение прямой ларингоскопии и интубации трахеи (в течение 15–20 секунд и быстрее).

Патогенез миопатии вследствие ИВЛ у больных в астматическом статусе остается неясным. Предположительно свою роль тут играют одновременные побочные действия антидеполяризирующих миорелаксантов и экзогенных кортикостероидов, которые нарушают нервно-трофические влияния на скелетные мышцы. Миопатия может быть значительной и проявляется ростом активности в сыворотке крови соответствующей фракции креатинкиназы.

Сразу после интубации трахеи у больных в астматическом статусе начинают контролируемую механическую вентиляцию. Это позволяет прервать кумуляцию последствий утомления дыхательных мышц, создает возможность значительной седатации или даже анестезии больного. Седатация и анестезия позволяют производить предельно интенсивную бронходилатирующую и противовоспалительную терапию.

Вне зависимости от того, какой способ ИВЛ используется для контролируемой механической вентиляции, ИВЛ по объему или по давлению, при астматическом статусе всегда следует ограничивать величины дыхательного объема и давления в дыхательных путях на высоте вдоха. Таким образом, предотвращаются прямые механические повреждения структуры респираторов и висцеральной плевры и вторичная воспалительная альтерация структурно-функциональных элементов легких. Верхним пределом величины дыхательного объема в данном случае считают его значение, составляющее 6–9 мл/кг массы, а верхним пределом значения давления в дыхательных путях на высоте вдоха — 35–40 см H₂O. При таком режиме ИВЛ может развиться гиперкапния, которую игнорируют, обогащая кислородом вдыхаемую газовую смесь (пермиссивная гиперкапния).

При ИВЛ у больных с обострением обструктивных расстройств вентиляции отношение длительности инспираторной фазы к длительности экспираторной фазы (I:E) снижают для уменьшения ауто-ПДКВ. При этом достаточную для снижения ауто-ПДКВ длительность экспираторной фазы обеспечивают безопасным снижением частоты искусственных вдохов. В результате минутный объем вентиляции может снизиться таким образом, что ИВЛ приходится проводить в режиме пермиссивной гиперкапнии. Следует учитывать, что следствием снижения длительности инспираторной фазы вследствие

уменьшения I:E может быть рост давления на высоте искусственного вдоха (при ИВЛ по давлению). Частоту дыхательных циклов при ИВЛ подбирают таким образом, чтобы величины PaCO₂ и pH не превышали предельных для пермиссивной гиперкапнии величин. Использование гелиево-кислородных смесей позволяет снизить пиковое давление, так как, в соответствии с законом Пуазейля, для обеспечения определенной объемной скорости продвижения смеси газов по дыхательным путям, при меньшей вязкости смеси (смесь гелия и кислорода и др.) требуется меньший градиент давлений. Для создания меньшего градиента давления требуется меньшая сила сокращений дыхательных мышц. Таким образом, посредством использования смеси гелия и кислорода предотвращается острое утомление дыхательных мышц во время вспомогательной ИВЛ.

При ИВЛ у больных с обструктивными расстройствами вентиляции обогащение кислородом вдыхаемой газовой смеси должно удерживать напряжение кислорода в артериальной крови на уровне выше 55 мм рт. ст.

При контролируемой механической вентиляции у больных с обструктивными расстройствами заданного ПДКВ не используют. Тому причиной служат ауто-ПДКВ, а также следующие звенья патогенеза обострения обструктивных расстройств альвеолярной вентиляции: рост функциональной остаточной емкости, перерастяжение определенной части респираторов, а также задержка в них фракции выдыхаемого дыхательного объема.

После двух суток контролируемой механической вентиляции утомление дыхательных мышц подвергается обратному развитию у большинства больных в астматическом статусе. Одновременно интенсивная терапия, необходимым условием эффективности которой является глубокая седатация, или даже анестезия, при почти полном отсутствии сокращений дыхательных мышц, устраняет критическое обострение обструктивных расстройств вентиляции. Все это создает условия для возобновления эффективного самостоятельного дыхания. До полного восстановления эффективного самостоятельного дыхания используют периодическую обязательную вентиляцию (см. главу 4) и поддержку вентиляции давлением (см. главу 7).

При периодической обязательной вентиляции к самостоятельному дыханию переходят, постепенно снижая частоту искусственных вдохов и не вызывая тем самым нарастания клинических признаков ост-

рой дыхательной недостаточности: тахипноэ, тахикардии и учащением вспомогательных мышц в дыхательном акте.

При поддержке вентиляции давлением переход к самостоятельному дыханию осуществляют посредством постепенного снижения положительного давления в дыхательных путях на высоте вдоха до уровня в 5–10 см вод. ст. При данном уровне положительного давления искусственный подъем давления на входе в дыхательные пути инспираторную фазу тратится лишь на преодоление сопротивления интубационной трубки. Есть сообщения, что поддержка давлением с использованием герметичных лицевой и назальной масок позволяет избежать интубации трахеи у части больных в астматическом статусе.

Заданное ПДКВ во время восстановления самостоятельного дыхания у больных в астматическом статусе предупреждает патологическое экспираторное закрытие дыхательных путей. В результате снижается общее сопротивление дыхательных путей, которое приходится преодолевать в инспираторную фазу мышцам, участвующим во внешнем дыхании. Работа мышц снижается, и становится меньше риск и повторного острого утомления. О меньшей работе дыхательных мышц свидетельствуют меньшие колебания внутрипищеводного давления за дыхательный цикл при заданном ПДКВ, составляющем 75–85% ауто-ПДКВ.

Интубационная трубка является существенным препятствием для попадания ингаляционным путем в просвет бронхов определенной дозы β_2 -адреномиметика. Обычно эффективную дозу таких аэрозольных препаратов приходится увеличивать в два–четыре раза. При этом эффективность действия бронходилататоров следует оценивать, осуществляя мониторинг сопротивления дыхательных путей. Тахикардия в данном случае выступает первым признаком избыточности дозы β_2 -адреномиметика. Использование стационарных дозаторов-испарителей растворов β_2 -адреномиметиков, которые в течение длительного времени периодически подают определенную дозу препарата во время инспираторной фазы в магистраль вдоха аппарата ИВЛ, — это высокоэффективный способ устранения острой обструкции дыхательных путей. Стационарные испарители — это технически сложные устройства, требующие квалифицированных настройки и ухода.

Следует помнить, что фторотан — это высокоэффективный бронходилататор. Анестезия фторотаном или эфиром, бронхиальный лаваж, экстракорпоральная оксигенация крови, гипотермия — это

лечебные воздействия, которые следует в случае астматического статуса применять только тогда, когда остальные способы неотложного лечения оказались неэффективными. Лечебная бронхоскопия и бронхиальный лаваж — это способы устранения обструктивных и рестриктивных расстройств вентиляции, которые следует применять после нескольких дней неэффективной терапии больных в состоянии астматического статуса.

Перспективы совершенствования терапии при астматическом статусе и обострении бронхиальной астмы

Перспективы совершенствования терапии при астматическом статусе и обострении бронхиальной астмы связаны с определением патогенетического значения цитокинов хелперов Th1 и Th2 (Boushey H.A., Fahy J. V., 2000). Бронхиальную астму давно считают десквамативным эозинофильным бронхитом, но только недавно стали ясными механизмы аккумуляции эозинофильных лейкоцитов в стенках дыхательных путей. Определяющую роль в аккумуляции эозинофилов играют действия Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности антиген кластерной дифференциации CD4+ (Т-клеток CD4+). В стенках дыхательных путей у больных бронхиальной астмой накапливаются Т-клетки CD4+ подкласса Th2, а у здоровых субъектов в стенках дыхательных путей превалирует содержание Т-лимфоцитов CD4+ подкласса Th1. Эти два подкласса Т-лимфоцитов со свойствами хелперов отличаются друг от друга по спектру образуемых и высвобождаемых цитокинов. Между двумя подклассами хелперов существует реципрокное взаимодействие, осуществляемое эффектами цитокинов. Лимфоциты подкласса Th2 образуют и высвобождают интерлейкины 4, 5, 9 и 13, которые служат молекулярными эффекторами защитных реакций, направленных на элиминацию из организма возбудителей паразитарных инфекций. При этом данные биоактивные вещества одновременно являются медиаторами аллергического воспаления. Лимфоциты подкласса Th1 продуцируют интерлейкин-2 и интерферон- γ , которые активируют механизмы защиты от вирусных и бактериальных инфекций.

Во время взаимодействия антиген-презентирующей клетки, антигена и клеток-предшественниц Т-клеток CD4+ эффекты интерлейкинов 12 и 18 обеспечивают дифференциацию предшественниц

до хелперов подкласса Th2. В отсутствие интерлейкинов-12 и 18 в действие антигенов на клетки-предшественники, осуществляемое участием антиген-презентирующей клетки, вызывает дифференциацию предшественников до хелперов подкласса Th1. Присутствие в отсутствие интерлейкина 12 во время презентации и соответственно путь клеточной дифференциации определяется характером сопутствующих инфекций и видом антигена, который попадает в дыхательные пути.

В настоящее время предложены следующие патогенетически обоснованные способы терапии бронхиальной астмы, устранения и предупреждения астматического статуса:

1. Использование действия экзогенного интерлейкина-12 для дифференциации большинства клеток-предшественниц до хелперов подкласса Th1.

2. Блокада действия интерлейкина-5. Интерлейкин-5 (цитокин хелперов Th2) — это ключевой активатор эозинофилов, стимулирующий их клональную экспансию, а также хемоаттрактант эозинофильных лейкоцитов.

В эксперименте была показана эффективность и того, и другого способа терапии в устранении гиперреактивности гладкомышечных клеток стенок бронхов и эозинофилии, которые вызываются действием аллергена.

Моноклональные тела к интерлейкину-5 снижали выраженность эозинофилии у больных бронхиальной астмой, но не уменьшали интенсивность сокращений гладкомышечных элементов бронхов под действием гистамина. Лечение пациентов с использованием интерлейкина-12 вызывало лихорадку, другие признаки системной воспалительной реакции, а также обуславливало кардио- и гепатопатию. Эффект интерлейкина-12 снижал выраженность эозинофилии, но не устранял гиперреактивности гладкомышечных клеток.

Итак, обратное развитие эозинофилии и устойчивость гиперреактивности гладкомышечных клеток дыхательных путей по отношению к блокаде интерлейкина-5 и действию интерлейкина-12, позволил предположить, что эозинофил не является ключевым клеточным эффектором обструктивных расстройств вентиляции при бронхиальной астме. В пользу данного предположения говорят следующие факты:

1. Нередкое отсутствие патологически высокого количества эозинофилов в мокроте больных.

2. Значимая роль в патогенезе бронхиальной астмы цитокинов хелперов Th2, интерлейкинов-13 и 19, которые функционально не связаны с какими-либо лейкоцитами.

По-видимому, патогенез бронхиальной астмы нельзя сводить к недостаточному торможению интерфероном- γ высвобождения медиаторов аллергического воспаления хелперами Th2. Напомним, что интерферон- γ секретируется хелперами Th1.

Осложнения астматического статуса и обострения бронхиальной астмы

Такие осложнения, как медиастинальная и подкожная эмфиземы, не угрожают жизни больных и не требуют неотложного устранения. Пневмоторакс при обострении бронхиальной астмы, если только не произвести неотложного дренирования плевральной полости, всегда станет напряженным пневмотораксом. Вслед за напряженным пневмотораксом развиваются тяжелая артериальная гипоксемия и острая недостаточность системного кровообращения.

Ателектазы небольших участков легочной паренхимы вследствие обтурации дыхательных путей секретом чаще возникают у молодых пациентов с бронхиальной астмой. Дело в том, что в пожилом возрасте развитию астматического статуса предшествует более длительное течение заболевания. За это время происходит усиление коллатеральной вентиляции между респиронами по порам Кона, предотвращающее ателектазирование.

Нозокомиальная пневмония при бронхиальной астме — это следствие колонизации просвета дыхательных путей патогенами или условно болезнетворными возбудителями, попавшими в бронхиальное дерево и ткань легких в результате интубации трахеи и мероприятий, направленных на санацию дыхательных путей (лечебная бронхоскопия и др.).

Психомоторное возбуждение (маркер усиления системных симпатических влияний), побочное действие β_2 -адреномиметиков и эуфиллина, а также гипоксемия — вот причины опасных тахикардий как осложнений астматического статуса.

Наиболее часто артериальная гипотензия как осложнение астматического статуса развивается в период сразу после интубации трахеи. Тому причиной является действие в данный временной интервал ряда факторов:

1. Дефицита объема внеклеточной жидкости, связанного с гипервентиляцией и недостаточным потреблением жидкостей и свободной воды с пищей и напитками.
2. Спонтанного ПДКВ как причины роста среднего давления в параральной полости за дыхательный цикл, снижающего общий венозный возврат к сердцу.
3. Пневмоторакса при начале ИВЛ.
4. Воздушной эмболии (редкое осложнение).

При гиперкапнии вследствие бронхиальной астмы происходит защитное усиление образования бикарбонатных анионов почками с целью уменьшить тяжесть респираторного ацидоза. При быстром устранении гиперкапнии искусственной вентиляцией увеличена концентрация бикарбонатных анионов во внеклеточной жидкости обуславливает метаболический алкалоз. Дело еще в том, что метаболический алкалоз устраняется бикарбонатурией, которая развивается после устранения гиперкапнии, за определенное время и мгновенно. Метаболический алкалоз усиливает связывание ионизированного кальция белками (альбуминами и др.), что снижает содержание свободного кальция во внутренней среде и вызывает артериальную гипотензию.

Артериальная гипотензия сразу после интубации трахеи у пациентов в астматическом статусе служит показанием к неотложной активной диагностике пневмоторакса.

Нередкими осложнениями астматического статуса и обострения бронхиальной астмы являются гипокалиемия (результат усиленной миграции калия в клетку под действием β_2 -адреномиметиков), гипергликемия (следствие действий стимулов патологического стресса, связанных с астматическим статусом), а также лактатный ацидоз (результате респираторно-циркуляторной гипоксии).

Глава 6. Острый инфаркт миокарда

Под инфарктом миокарда традиционно понимают ишемический миокардиальный некроз вследствие острого падения притока артериальной крови к определенному сегменту миокарда (Сыркин А.Л., 1991; Козлов К.Л., Шанин В.Ю., 2002). Данный сегмент миокарда утрачивает сократительную способность не только из-за ишемического цитолиза кардиомиоцитов. Дело в том, что многие клетки в зоне ишемии впадают в состояние гибернации, то есть перестают активно сокращаться и расслабляться, сохраняя минимальные резервы свободной энергии для поддержания жизнеспособности.

При трансмуральном инфаркте зона ишемии простирается от эпикардального к субэндокардиальному слою, что проявляется патологическим зубцом электрокардиограммы Q. При нетрансмуральном и субэндокардиальном инфаркте зона ишемии не пронизывает всю толщину стенки желудочка и проявляется на электрокардиограмме аномалиями ST-сегмента и зубца T. При субэндокардиальном инфаркте в зону ишемии вовлечена внутренняя 1/3 стенки левого желудочка. Так как в субэндокардиальной зоне левого желудочка напряжение стенки в фазу изгнания является наибольшим, то именно эта часть миокарда наиболее подвержена ишемии вследствие блокады тока крови в системе венечных артерий и нарушений системного кровообращения. В частности, субэндокардиальный инфаркт может быть следствием длительной артериальной гипотензии любой этиологии. При обычном клиническом обследовании больного трудно точно определить размеры зоны ишемии. Поэтому предпочтительней пользоваться терминами «острый инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q», «острый инфаркт миокарда без патологического зубца Q». Масса ишемизированного миокарда находится в прямой связи с длительностью и величиной роста активности в сыворотке крови миокардиальной креатинкиназы.

Острый инфаркт — это следствие длительной ишемии миокарда как причины необратимых некробиотических изменений кардиомиоцитов, гибернации и станинга клеток сердца. Наиболее частая причина острого инфаркта — это тромбоз венечной артерии в локусе ее атеросклеротического поражения. В 90% случаев острого инфаркта он является следствием тромбоза венечной артерии. Тромбоз индуцируется деструкцией атеросклеротической бляшки. Деструкцию обуславливает обострение мононуклеарного воспаления, то есть усиление

действия ведущего звена патогенеза атеросклероза. В результате деструкции бляшки ее внутренние тромбогенные структуры обнажаются для контакта с форменными элементами и белками плазмы крови. Кроме того, в индукции тромбоцитарных механизмов гемстаза свою роль играет превращение эндотелиальных клеток в клеточные эффекторы тромбоза. Такая метаморфоза эндотелиоцитов происходит в результате усиления воспаления сосудистой стенки пораженной атеросклерозом.

Кроме тромбоза, инфаркт вызывают кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку, тромбоэмболия венечной артерии, спазм сосудов системы венечных артерий. Деструкция атеросклеротической бляшки обуславливает агрегацию тромбоцитов и тромбогенез в соответствующем сегменте венечной артерии, вызывая расстройства местной регуляции сосудистого тонуса. В результате возникает спазм венечной артерии в ее пораженном атеросклерозом участке. Медиаторами тромбоза и спазма венечной артерии в области поврежденной атеросклеротической бляшки являются аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат, тромбоксан A_2 , фактор активации тромбоцитов, а также фактор быстрого роста активированных тромбоцитов.

Атеросклеротические бляшки могут быть преимущественно фибромышечными или фибролипидными. Фибромышечные бляшки содержат больше гладкомышечных клеток, меньше липидов, и в меньшей степени подвержены деструкции, чем фибролипидные бляшки. Поэтому, несмотря на большие размеры фибромышечных бляшек при данном виде атеросклеротического поражения сосудистой стенки риск острого инфаркта ниже, чем при фибролипидном строении бляшек. Кроме того, следует учитывать, что липиды атеросклеротических бляшек обладают наибольшей среди ее элементов тромбогенной активностью (Fuster V. et al., 1992; 1992b).

Во многом острый инфаркт миокарда — это следствие нарушения микроциркуляции в сегменте с низким притоком артериальной крови. Нарушения микроциркуляции снижают эффективность компенсаторной реакции усиления коллатерального тока крови. Несмотря на эффективную реваскуляризацию¹ в течение часа после возникновения

1. Реваскуляризация — восстановлением проходимости венечной артерии тромболитисом, чрезкожной чрезпросветной пластикой венечной артерии или аортокоронарным шунтированием.

инфаркта, полного восстановления объемного тока крови в ишемизированном сегменте не происходит. Тому препятствуют: а) отек эндотелиальных клеток микрососудов; 2) обтурация микрососудов агрегатами тромбоцитов и лейкоцитов. Во многом расстройства микроциркуляции в зоне ишемии связаны с воспалением, обусловленным аноксией и стазом. Воспаление во многом вызывается активацией системы комплемента по альтернативному пути.

В 90% случаев острый инфаркт миокарда обусловлен тромбозом. В редких случаях острый инфаркт — это следствие эмболизации венечных артерий. Чаще эмболизация обусловлена митральным и аортальным стенозом. У некоторых больных острый инфаркт — это следствие спазма венечных артерий. Спазм венечных артерий как причину инфаркта может вызывать действие кокаина. Спазм венечных артерий, вызванный действием кокаина, происходит как в интактных артериях, так и в сосудах, пораженных атеросклерозом.

Патогенез острого инфаркта во многом зависит от локализации тромбоза и спазма венечной артерии.

Тромботическая окклюзия правой венечной артерии вызывает:

1. Синусовую брадикардию.
2. Атриовентрикулярную блокаду.
3. Инфаркт миокарда правого желудочка.
4. Необширный инфаркт миокарда левого желудочка.

Тромботическая окклюзия левой венечной артерии вызывает:

1. Падение систолической и диастолической функций левого желудочка.
2. Кардиогенные отек легких и шок (признаки обширного инфаркта миокарда левого желудочка и неблагоприятные прогностические признаки).
3. Нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Даже непродолжительное снижение притока артериальной крови снижает сократительную способность ишемизированной части миокарда посредством ее циркуляторной гипоксии и накопления метаболитов. О падении сократимости свидетельствуют дискинезия сегментов, а также снижение ударного объема и фракции изгнания левого желудочка, которые выявляют эхокардиографией и радионуклидной вентрикулографией. Реваскуляризация повышает сократимость ишемизированного сегмента, устраняя гибернацию кардиомиоцитов. Этого не происходит при стойком падении сократительной способ-

ности жизнеспособных клеток сердца. Данное явление получило название «станнинга» (от английского stunning — состояние оглушенности). Через сутки после возникновения острого инфаркта стенки желудка, вовлеченная в ишемию, начинает становиться в тоньше и тоньше. Одновременно расширяется зона постишемических изменений миокарда. У части больных все это заканчивается разрывом стенки желудочка. Факторами риска разрыва являются:

1. Кардиогенный шок.
2. Стойкая аритмия как осложнение острого инфаркта.
3. Патологическая гипертрофия левого желудочка в период ОИМ.

Тяжесть угнетения насосных функций сердца вследствие ОИМ находится в прямой связи с размерами зоны некроза и выраженностью ремоделирования. К расстройствам насосных функций сердца при ОИМ относят:

1. Снижение сократимости сердца при аномальном смещении сегментов стенок желудочка по ходу сердечного цикла (акинезио-дискинезия).
2. Низкая податливость и диастолическая дисфункция левого желудочка.
3. Патологическое снижение ударного объема левого желудочка.
4. Снижение фракции изгнания левого желудочка.
5. Патологический рост конечного диастолического давления левого желудочка.
6. Дисфункции синоатриального водителя ритма.

Острый инфаркт миокарда левого желудочка вызывает падение систолической функции, то есть способности левого желудочка выбрасывать определенный объем крови за единицу времени в аорту. Угнетение систолической функции левого желудочка повышает среднее давление в его камере за время диастолического наполнения. В результате растет диастолическое давление в толще миокарда левого желудочка, что снижает объемную скорость тока крови по сосудам субэндокардиального слоя, который происходит во время диастолических интервалов. Падение тока крови обостряет ишемию субэндокардиального слоя, усиливая угнетение сократимости. Угнетение сократимости еще в большей степени снижает фракцию изгнания левого желудочка и его ударный объем. Прогрессирующее падение систолической функции лево-

желудочка обуславливает несостоятельность аварийной компенсации недостаточности насосных функций сердца посредством констрикции артерий на периферии и емкостных сосудов. Несостоятельность аварийной компенсации служит причиной обострения острой недостаточности минутного объема кровообращения (МОК). В результате компенсаторно растет частота сердечных сокращений. Дело в том, что тахикардия — это основной механизм роста МОК. Тахикардия снижает суммарную длительность диастолических интервалов, в которые происходит приток артериальной крови к наиболее интенсивно потребляющему кислород субэндокардиальному слою миокарда левого желудочка. Таким образом, увеличение частоты сердечных сокращений обостряет ишемию и служит фактором дальнейшего падения сократимости. Тахикардия обостряет ишемию еще и потому, что частота сердечных сокращений — это главная детерминанта потребности клеток сердца в кислороде. Свою роль в падении сократимости может играть недостаточность МОК как причина артериальной гипотензии и падения перфузионного давления миокарда. Обострение ишемии приводит или к нарастанию выраженности патологических изменений электрокардиограммы, или посредством падения сократимости вызывает кардиогенный шок. В ответ на падение сократимости ишемизированной зоны растет сила сокращений тех участков миокарда, где сохранен приток артериальной крови. Через 24–48 часов от возникновения ОИМ, после того, как начинается дилатация сердца, исчезают гиперфункции и соответствующее утолщение стенок участков миокарда с сохраненным притоком артериальной крови.

Острый инфаркт миокарда снижает диастолическую функцию левого желудочка, то есть его способность посредством активного расслабления саркомеров забирать определенный объем крови из системы легочной артерии. Сразу после возникновения острого инфаркта растяжимость ишемизированного миокарда растет, а затем начинает снижаться. В результате эффективное диастолическое наполнение становится возможным только при росте конечного диастолического давления левого желудочка. Рост конечного диастолического давления левого желудочка повышает легочное венозное давление, снижает податливость легких, обуславливает интерстициальный и альвеолярный легочный отек, а также артериальную гипоксемию как возможную причину обострения ишемии.

Действие всех механизмов компенсации недостаточности МОК вследствие инфаркта миокарда повышает потребность клеток сердца

в кислороде, обостряет ишемию и служит причиной дальнейшего падения сократимости. Следует заметить, что при инфаркте активируется не только симпатический отдел автономной нервной системы. Одновременно растёт возбуждение высших парасимпатических центров, что служит причиной соответствующих расстройств сердечного ритма, то есть брадиаритмий вследствие депрессии синоатриального водителя ритма или атриовентрикулярной блокады под действием возросших вагальных влияний на сердце.

Насосная функция сердца находится в обратной связи с массой ишемизированного миокарда. При кардиогенном шоке острый инфаркт и последствия предыдущих инфарктов (миокардиосклероз и др.) выключают из действий для осуществления насосных функций 50% массы миокарда левого желудочка. Инфаркты передней стенки обычно обширнее. Поэтому при них прогноз более неблагоприятен, чем при инфарктах задней стенки. Инфаркты передней локализации обычно являются следствием тромботической окклюзии на уровне левой венечной артерии, в особенности передней нисходящей венечной артерии. Инфаркты нижней и задней локализации — это следствие окклюзии правой венечной артерии или окклюзии доминирующей левой огибающей артерии. Напомним, что при доминировании левой огибающей артерии снабжение артериальной кровью участка миокарда нижней и задней локализации происходит в основном в данном сосуду.

Клеточные повреждения и дисфункции вследствие острого инфаркта миокарда

После наступления полной аноксии клетки сердца остаются жизнеспособными в течение 20 мин. Уже через 30–60 секунд ишемии возникают соответствующие изменения электрокардиограммы (ЭКГ). Если в течение двадцати мин после окклюзии венечной артерии производят эффективную реваскуляризацию (неотложное восстановление проходимости венечной артерии консервативной терапией или оперативным вмешательством), то большинство клеток в зоне ишемии восстанавливают свою структуру и функцию.

Запасы кислорода в миокарде полностью утилизируются в течение восьми секунд после наступления ишемии. Прекращение аэробного обмена в кардиомиоцитах приводит к компенсаторному усилению их анаэробного биологического окисления. Интенсификация анаэробного биологического окисления ведет к истощению резервов гликогена клеток сердца. Гликолиз сопровождается улавливанием свободной энергии, количество которой может удовлетворить потребности кардиомиоцитов лишь на 65–70%. При анаэробном биологическом окислении в клетках сердца растёт концентрация молочной кислоты и протонов. Клетки сердца особенно чувствительны к отрицательным влияниям высокой концентрации свободных ионов водорода в цитозоле и межклеточных пространствах. Ацидоз повышает подверженность клеток сердца повреждающему действию лизосомальных ферментов. Одновременно ацидоз угнетает функционирование проводящей системы сердца и снижает сократимость миокарда, являясь звеном патогенеза острой сердечной недостаточности вследствие ОИМ.

Связанная с ишемией критическая гипоксия клеток сердца нарушает ионный состав клетки, вызывая выход из кардиомиоцитов калия, магния и кальция. Нарушения ионного состава предрасполагают к возникновению эктопических водителей ритма и сердечных аритмий. Лишенные кислорода и нутриентов клетки сердца теряют способность захватывать эндогенные катехоламины, циркулирующие с кровью. Гипоксичные клетки сердца начинают высвобождать катехоламины, концентрация которых в плазме крови начинает расти в первые часы после ОИМ. В результате возникает системный дисбаланс между симпатическими и парасимпатическими эффектами на периферии. На уровне сердца это может вызвать расстройства сердечного ритма, обостряющие сердечную недостаточность вследствие ОИМ. Одновременно гиперкатехоламинемия усиливает гликогенолиз и липолиз. Вследствие усиления гликогенолиза и липолиза в плазме крови растёт концентрация глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот. Избыточная концентрация жирных кислот в циркулирующей крови, их аномально высокое содержание в интерстиции может оказывать повреждающий детергентный эффект на клеточные мембраны. Гиперкатехоламинемия обуславливает снижение секреции инсулина, что ещё в большей степени усиливает гликогенолиз и липолиз. Гипергликемия персистирует в течение 72 часов после возникновения острого инфаркта миокарда.

В патогенезе постишемического цитолиза клеток сердца свои определяющие роли играют:

1. Угнетение аэробного биологического окисления как причина недостатка свободной энергии в клетке (гипоэргоза).

2. Прекращение активного транспорта натрия и калия через наружную клеточную мембрану.

3. Поступление в клетку натрия вместе со свободной водой и причина клеточного отека.

4. Отсоединение рибосом от эндоплазматического ретикулама.

5. Прекращение синтеза клеточных протеинов.

6. Отек митохондрий вследствие накопления в них кальция.

7. Вакуолизация.

8. Деструкция лизосом с высвобождением гидролаз.

9. Лизис клеточных мембран.

10. Свободнорадикальное окисление наиболее в функциональном отношении активных фосфолипидов клеточных мембран.

11. Воспалительная альтерация и, в частности, повреждающие клетки действия провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли — α , интерлейкин — 1).

Клетки сердца в зоне ишемии не находятся в состоянии апоптоза. Они страдают от критической циркуляторной гипоксии. Резко сниженное количество кислорода поступает в ишемизированные кардиомиоциты. Кислород в зону ишемии поступает по коллатералям в системе венечных артерий. Часть клеток в условиях циркуляторной гипоксии впадает в состояние гибернации. Гибернация — это состояние клеток сердца, которое характеризует использование свободной энергии лишь для поддержания жизнеспособности. В состоянии гибернации клетки рабочего миокарда перестают сокращаться. После возобновления тока крови по обтурированной венечной артерии (реваскуляризации) гибернация подвергается обратному развитию. Станнинг от гибернации отличает устойчивое угнетение функции дифференцированных клеток сердца, несмотря на эффективную реваскуляризацию. Постишемический цитолиз, станнинг и гибернация обуславливают падение насосных функций сердца вследствие острого инфаркта миокарда. Цель ранней реваскуляризации при ОИМ — это не только предотвращение цитолиза, но и обратное развитие гибернации. Чем раньше производят реваскуляризацию, тем меньше вероятность станнинга.

В течение нескольких часов после тромботической обтурации венечной артерии изменения миокарда не являются необратимыми, несмотря на то, что уже через 30–60 секунд после тромботической обтурации венечной артерии на электрокардиограмме появляются признаки ишемии. Ишемизированные клетки в перинекротической

зоне могут стать на путь цитолиза, но могут и подвергнуться значительным структурным изменениям, оставшись жизнеспособными (ремоделирование). Медиаторам ремоделирования являются ангиотензин II и эндогенные катехоламины. Чем меньше выраженность ремоделирования, тем благоприятнее прогноз. Чем в меньшей степени ремоделирование отрицательно сказывается на насосных функциях сердца, тем длительнее живут больные после ОИМ. Ремоделирование характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, образованием аномальных сократительных белков, а также отложением коллагена между клетками сердца. В настоящее время для предотвращения ремоделирования в остром периоде инфаркта применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β_1 -адренолитики.

Связь признаков острого инфаркта миокарда и звеньев его патогенеза

Ишемия миокарда проявляется внезапной стенокардией, интенсивность которой выше, чем во время привычных для больного приступов грудной жабы. Стенокардия не устраняется отдыхом и действием обычно эффективной дозы нитратов. При крайне интенсивности стенокардия вызывает чувство страха смерти, иррадируя в шею, нижнюю челюсть, спину, плечо или левую руку. У некоторых больных ОИМ не проявляется стенокардией. Особенно часто такие «молчащие инфаркты» выявляют у пожилых больных и у пациентов, страдающих от сахарного диабета (предположительное следствие диабетической нейропатии). Нередко при ОИМ больные предъявляют жалобы на тяжесть под ложечкой, как признак (по их словам) острого расстройства пищеварения. Как висцеральная боль стенокардия нередко сопровождается тошнотой и рвотой. Вазовагальные рефлексы в ответ на возникновение ишемизированного участка миокарда вызывают диарею и кишечные колики у части больных в остром периоде ОИМ.

У двух третей пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в течение дней и недель до его возникновения возникает ряд продромальных признаков ОИМ:

- Учащение приступов грудной жабы, усиление стенокардии и увеличение длительности ее пароксизмов (нестабильная стенокардия).
- Возникновение или усиление одышки при повседневной физической нагрузке.

- Повышенная утомляемость.

У 20% больных ощущения дискомфорта как проявления ОИМ могут быть минимальными, что затрудняет диагностику острого инфаркта. Обычно при инфаркте с патологическим зубцом Q больной испытывает страх смерти. При тяжелом инфаркте, который вызывает кардиогенный шок, клиническую картину составляют артериальная гипотензия, аритмия, симптомы легочной венозной гипертонии и отека легких. Частыми элементами клинической картины являются психомоторное возбуждение и бледность кожных покровов (следствие компенсаторной вазоконстрикции на периферии). Вазоконстрикция и усиленное потоотделение — это следствия усиленной адренергической стимуляции на периферии в ответ на падение насосной функции левого желудочка. Пульс обычно частый и пониженнонаполненный. Сразу после инфаркта артериальное давление может снижаться, что является следствием компенсаторной констрикции артериальных сосудов.

В первые сутки после возникновения ОИМ о вызванном ишемическом воспалении миокарда может свидетельствовать лихорадка. Если воспаление вызывает локальный острый перикардит, то у части больных выслушивается шум трения перикарда. Кроме того, о воспалении миокарда свидетельствуют нейтрофилия и увеличение скорости оседания эритроцитов.

При выслушивании сердца в остром периоде ОИМ выслушиваются третий и четвертый патологические тоны как проявления дисфункций левого желудочка.

Связанная с патологической болью и нарушениями насосных функций левого желудочка избыточная активация симпатической части автономной нервной системы вызывает гипергликемию, которая может персистировать в течение трех суток после развития острого ОИМ.

Ишемический цитолиз кардиомиоцитов приводит к высвобождению из клеток сердца ферментов креатинкиназы и лактатдегидрогеназы. Если серологическое исследование выявляет патологически высокую активность в сыворотке крови миокардиальных изоэнзимов креатинкиназы (СК — МВ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ₁), то можно констатировать высокую вероятность ОИМ. Более специфичным признаком ОИМ является рост активности в сыворотке СК — МВ. Величина активности в сыворотке крови СК — МВ находится в пр

мой связи с размерами зоны инфаркта. Следует учитывать, что активность данного изоэнзима креатинкиназы в сыворотке крови растет при следующих заболеваниях и патологических состояниях:

1. Мышечная дистрофия.
2. Гипотермия.
3. Обострение хронических обструктивных заболеваний легких, связанное с угнетением насосных функций левого желудочка и эмболией легочной артерии.
4. Ожоговая болезнь.
5. Инфаркт тонкой кишки.

Результаты исследования содержания в сыворотке крови тропонина I с использованием моноклональных антител к данному маркеру цитолиза клеток сердца более специфичны при диагностике ОИМ, чем определение активности в сыворотке СК — МВ.

Результаты исследований активностей в сыворотке крови СК — МВ и лактатдегидрогеназы ЛДГ₁ могут быть доступными не раньше, чем через 12 часов от момента забора пробы крови. Поэтому данную пробу крови следует забирать как можно раньше при подозрении на ОИМ. Если в течение трех суток нет соответствующего роста активности СК — МВ в плазме крови, то диагноз ОИМ считают неподтвержденным.

Выделяют следующие возможные локализации инфаркта:

1. Переднюю.
2. Заднюю.
3. Боковую.
4. Субэндокардиальную.

Электрокардиография в двенадцати отведениях посредством идентификации зубцов Q, а также анализа патологических изменений зубцов T и сегментов ST позволяет выявить локализацию зоны инфаркта и размеры инфаркта (с некоторой вероятностью). Патологические изменения зубцов T и сегментов ST представляют собой следствия аномальных изменений процессов деполяризации и реполяризации клеток сердца в зоне ишемии и прилежащих к ней участках миокарда, пребывающих в состоянии обратимых постгипоксических изменений (табл. 6.1). По мере их обратного развития исчезают патологические изменения зубцов T и сегментов ST. Зубцы Q нередко персистировать, свидетельствуя об организации зоны ишемии.

Таблица 6.1. Связи патологических изменений клеток сердца при ОИМ с изменениями электрокардиограммы (Anderson S.T., Wilkins M., Weaver W.D. et al., 1992)

Патологические изменения клеток сердца при ОИМ	Изменения ЭКГ
Ишемия	Инверсия зубца Т
Гипоксическое повреждение кардиомиоцитов	Подъем сегмента ST с характерной деформацией комплекса QRS
Ишемический некроз	Патологический зубец Q

Кинетика таллия в жидкостных секторах организма аналогична кинетике калия. Изотоп таллия-201 захватывается жизнеспособными клетками, как калий. То же самое характеризует изотоп технеция-99m. В зоне инфаркта вставшие на путь некробиотических изменений ишемизированные клетки сердца захватывают данные изотопы в меньшей степени, чем жизнеспособные кардиомиоциты. Это явление визуализируется при рентгенологическом радионуклидном исследовании, что используется не только для диагностики ОИМ в остром периоде, но и для определения жизнеспособности миокарда в зоне инфаркта в отдаленном периоде ОИМ с целью определения рациональности плановой реваскуляризации.

Патогенетически обоснованная терапия острого инфаркта миокарда

Как способы снижения потребности всего организма и сердца в кислороде использование действия седативных средств без опасения угнетения внешнего дыхания и системного кровообращения, а также постельный режим следует считать патогенетически обоснованными способами терапии при ОИМ в его остром периоде. При условии отсутствия осложнений инфаркта на третьи-шестые сутки после возникновения ОИМ начинают постепенно повышать суточную физическую активность. В противном случае гиподинамия может быть причиной патологического превалирования активности симпатической части автономной нервной системы над активностью парасимпатической ее части (причина возрастания потребности сердца в кислороде), а также нарушающего микроциркуляцию в системе венечных артерий снижения текучести крови.

Патологическая боль при ОИМ — это причина роста потребности клеток сердца в кислороде, спазма венечных артерий и патологическое

увеличения вязкости крови. В этой связи патологическую боль следует считать фактором расширения зоны ишемии вследствие тромботической окклюзии венечных артерий. Препаратом выбора мы считаем фентанил в дозе 100 мкг внутримышечно. В такой дозе опиоид, практически не угнетая внешнее дыхание и не расстраивая системного кровообращения, вызывает состояние эффективной анальгезии, которое длится 2–3 часа. Патологическая боль служит одной из причин аномальной variability вентиляционно-перфузионных отношений респираторов как причины артериальной гипоксемии. Для устранения артериальной гипоксемии производят обогащение кислородом вдыхаемой газовой смеси при концентрации в ней O₂ на уровне 30–40%.

В течение первых трех суток после возникновения ОИМ показанным является непрерывный мониторинг ЭКГ.

Действие гепарина в обычных для профилактики тромбоэмболических осложнений дозах (см. главу, посвященную тромбоэмболии легочной артерии) предотвращает повторный ОИМ (в особенности после тромбоза), тромбоз глубоких вен нижних конечностей, а также образование внутрисердечного тромба. Если учесть, что наиболее высок риск образования внутрисердечного тромба при инфаркте передней локализации (40%), то при таком ОИМ действие гепарина является показанным в особенности. Дело еще в том, что после образования внутрисердечного тромба тромбоэмболические осложнения возникают у 50% больных.

Эффект ацетилсалициловой кислоты как средства предотвращения агрегации тромбоцитов снижает вероятность повторного инфаркта у больных, которым противопоказана тромболитическая терапия, на 49%. Известно, что сочетание тромболитической терапии и действия ацетилсалициловой кислоты благоприятно сказывается на летальности и выживаемости после ОИМ.

Действие нитроглицерина снижает размеры инфаркта и предотвращает ремоделирование посредством уменьшения среднего напряжения саркомеров миокарда за сердечный цикл. Одновременно действие нитроглицерина снижает риск фибрилляции желудочков как осложнения ОИМ.

При инфаркте миокарда правого желудочка его камера превращается в пассивный контур, ток крови по которому во многом определяется компенсаторной реакцией веноконстрикции. Поэтому действие нитроглицерина, расслабляющее гладкомышечные элементы венозной стенки, обуславливает несостоятельность данной компенсаторной

реакции. В результате может развиваться тяжелая артериальная гипертонзия. В этой связи можно считать, что при острых инфарктах нижней локализации и ОИМ правого желудочка, а также при артериальной гипотензии использование действия нитроглицерина является противопоказанным.

При лечении ОИМ в его остром периоде в начале в одном шприце вводят внутривенно 15 мкг нитроглицерина. Затем начинают внутривенную инфузию раствора нитроглицерина со скоростью 10 мкг/мин. Каждые 5–10 мин скорость внутривенного введения нитроглицерина повышают, пока среднее артериальное давление не снизится на 10–15% от исходной величины. При этом среднее артериальное давление должно находиться на уровне выше 80 мм рт. ст. Через 24 ч после начала непрерывной инфузии инсулина возможно развитие непереносимости действия нитратов.

В остром периоде инфаркта миокарда действие β_1 -адренолитиков снижает размеры зоны ишемии и летальность в стационаре, связанную с ОИМ. В отдаленном периоде эффект данных средств снижает частоту повторных инфарктов, повышая выживаемость. В остром периоде ОИМ 5 мг метопролола вводят внутривенно в одном шприце три раза подряд через пятиминутные интервалы, после чего назначают 100 мг препарата внутрь два раза в день. Посредством снижения потребности клеток сердца в кислороде эффект β_1 -адренолитиков снижает вероятность фибрилляции желудочков и силу стенокардии. Снижение адренергической стимуляции миокарда под действием β_1 -адренолитиков обуславливает меньшую агрегацию тромбоцитов в просвете микрососудов системы венечных артерий. Чем больше размеры зоны инфаркта, тем эффективнее действие β_1 -адренолитиков предотвращает осложнения ОИМ. Данные средства снижают частоту повторных тромбозов венечных артерий после тромболитической и интервенционной пластики венечных артерий. Особенно благотворен эффект β_1 -адренолитиков у больных с патогенным возрастанием МОК в остром периоде ОИМ. У таких пациентов МОК растет посредством роста частоты сердечных сокращений и сократимости сердца, то есть сопровождается значительным ростом потребности клеток сердца в кислороде с расширением зоны инфаркта.

Действие блокаторов кальциевых каналов не оказалось эффективным элементом терапии в остром периоде ОИМ. Более того, использо-

вание верапамила и нифедипина повышает летальность, связанную с инфарктом миокарда в его остром периоде.

До сих пор не доказанным является благотворное действие препаратов магния на организм больных в остром периоде ОИМ.

Если инфаркт миокарда осложняется аритмией вследствие действий эктопического водителя ритма желудочковой локализации (политопная желудочковая тахисистолия, множественная желудочковая экстрасистолия), то прибегают к эффекту лидокаина с целью повысить порог спонтанной деполяризации клеток эктопического пейсмейкера. При симптоматической брадикардии, которая сопровождается сужением комплекса QRS, эффект атропина повышает частоту сердечных сокращений. Дело в том, что данная брадикардия связана с избыточными вагальными влияниями на сердце при общей активации автономной нервной системы в ответ на действие стимулов, связанных с ОИМ. При таком осложнении острого инфаркта задней локализации, как атриовентрикулярная блокада, действия атропина нередко достаточно для устранения расстройства сердечного ритма. Если брадикардия с расширением комплексов QRS осложняет ОИМ передней локализации, то проведение возбуждения заблокировано на уровне ниже пучка Гиса. Усиление спонтанной активности синоатриального водителя ритма под действием атропина в данном случае не может устранить брадикардию. Дело в том, что при нарушениях проводимости ниже пучка рост активности нормотопического водителя ритма под действием холинолитика приведет к увеличению отношения не дошедших до желудочков импульсов возбуждения из синоатриального водителя к числу дошедших импульсов из нормотопического пейсмейкера. Причина данного явления — усиление рефрактерности элементов проводящей системы на уровне выше блока проведения вследствие более частой деполяризации импульсами из нормотопического водителя ритма. Посредством увеличения рефрактерности проводящей системы сердца действие атропина может обострить брадикардию при данном расстройстве сердечного ритма, обусловленном ОИМ передней локализации. В таких случаях брадикардию устраняют электрокардиостимуляцией. Абсолютными показаниями к постоянной электрокардиостимуляции в связи с расстройствами ритма, вызванными ОИМ, являются: а) временная атриовентрикулярная блокада, после которой развивается устойчивая блокада ножки пучка Гиса; б) атриовентрикулярная блокада второй-третьей степени при нарушениях проводимости дистальнее атриовентрикулярного узла.

Ключевой момент терапии в остром периоде ОИМ — это восстановление проходимости обтурированной тромбом венечной артерии, то есть реваскуляризация. Чем раньше производят реваскуляризацию в остром периоде ОИМ, тем быстрее восстанавливаются насосные функции левого желудочка и всего сердца в отдаленном периоде. Поэтому время восстановления насосных функций левого желудочка при инфаркте миокарда с патологическим зубцом Q находится в обратной связи с выживаемостью больных после обширного инфаркта. Кроме того, ранняя реваскуляризация является наиболее действенным способом предупреждения таких осложнений ОИМ, как кардиогенный шок и сердечные аритмии. Одним из способов реваскуляризации является использование действия тромболитических средств с последующим активным предотвращением ретромбоза.

Патогенетические принципы тромболизиса и дезагрегационной терапии в остром периоде инфаркта миокарда

Артериальный тромбоз — это следствие повреждений сосудистой стенки:

1. Разрыва атеросклеротической бляшки.
2. Травм сосудистой стенки, которые могут быть следствием чрезкожной чрезпросветной пластики венечных артерий.

Повреждения сосудистой стенки обнажают субэндотелиальную структуру (коллаген, гладкомышечные клетки, соединительная ткань) а также внутренние тромбогенные элементы бляшки для контакта циркулирующей кровью и тромбоцитами. В результате происходит адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным структурам. С адгезии тромбоцитов начинаются как нормальный гемостаз, так и патологический тромбоз. Адгезия происходит через взаимодействие гликопротеинов поверхности тромбоцитов с адгезивными белковыми молекулами субэндотелиальных клеток (гладкомышечных, мононуклеаров и др.) клеток соединительной ткани. Свою роль в адгезии тромбоцитов играет находящийся на поверхности кровяных пластинок фактор фон Виллебранда. Особое значение тромбогенное действие данного фактора приобретает при высоких силах трения клеток крови об эндотелий, которые характеризуют ток крови по микрососудам. Нормальное взаимодействие фактора фон Виллебранда с белковыми адгезивными молекулами субэндотелиальных клеток — это необходимое условие опти-

мальной для гемостаза, а также для индукции тромбоза адгезии тромбоцитов. При меньших силах трения клеток крови об эндотелий, то есть в просвете макрососудов при их повреждениях, тромбогенное действие фактора фон Виллебранда имеет меньшее значение. При повреждениях стенок макрососудов действие фибронектина (протеин со свойствами адгезивной молекулы) играет в адгезии тромбоцитов роль более значимую, чем действие фактора фон Виллебранда.

Известно, что поверхность тромбоцитов содержит рецепторные молекулы, обладающие сродством к фибриногену. Их экспрессия вызывается действием тромбоксана А₂. Экспрессия данных рецепторов происходит как этап тромбогенеза в результате активации тромбоцитов. Рецептор фибриногена состоит из двух субъединиц. Полиморфизм гена одного из них (GPIIb) связан с повышенным риском острого инфаркта миокарда (острого тромбоза венечной артерии) (Weiss E.J. et al., 1996).

После адгезии тромбоциты активируются. Активированные тромбоциты высвобождают содержимое своих гранул, и в особенности интенсивно аденозиндифосфат (АДФ). Кроме того, в активированном состоянии тромбоциты образуют и высвобождают тромбоксан А₂ (ТКСА₂) и усиливают образование тромбина. Каждое из тромбогенных веществ (тромбин, АДФ, ТКСА₂) обладает свойством вызывать образование рецептора фибриногена из гетеродимера поверхности тромбоцитов GPIIb/IIIa. В результате становится возможным формирование фибринового скелета тромба.

Известно, что определенная активация тромбоцитов может происходить под действием серотонина, адреналина и фактора активации тромбоцитов. Фактор клеточного роста тромбоцитов, который высвобождается при дегрануляции кровяных пластинок, вызывает пролиферацию клеток сосудистой стенки в месте ее повреждения. Таким же свойством обладает и тромбин. Артериальный тромбоз как следствие первичной альтерации сосудистой стенки связан с воспалением.

Ключевой фермент тромбогенеза — это тромбин. Тромбин является катализатором конечных этапов тромбоза (превращение фибрина в перекрестно-связанный фибрин и активация фактора XIII свертывания крови). Активированный тромбином фактор XIII стабилизирует ступок фибрина. Тромбин представляет собой высокоспецифичную свороточную протеазу, обладающую разносторонней биологической активностью. Так, относительно моноцитов и нейтрофилов тромбин выступает в качестве хемоаттрактанта и флогогена. Первичная альтерация тканей и стенок сосудов через образование тромбина вызывает

воспаление, элиминирующие продукты некроза клеток и деструкции межклеточного матрикса. Одновременно в очаге воспаления тромб действует как фактор ангиогенеза и пролиферации клеток.

Выделяют внешний (по отношению к плазме крови) и внутренний пути гемостаза. Первой реакцией внешнего пути является активация клеточной поверхности седьмого фактора свертывания крови. Начальная реакция внутреннего пути — активация на мембранной поверхности одиннадцатого фактора. И тот, и другой пути сходятся на активации десятого фактора свертывания. Активация десятого фактора так происходит на поверхности плазматических мембран. Активированный десятый фактор свертывания крови — это интегрирующий компонент молекулярного комплекса, который отщепляет тромбин от протромбина. Данный молекулярный комплекс состоит из активированного десятого и пятого факторов свертывания крови, а также ионизированного кальция и фиксирован на поверхности клеточных мембран.

Кроме того, образование тромбина усиливают активированные факторы свертывания крови V и VIII. Фактором, действие которого усиливает активацию факторов V и VIII, является тромбин. В этой связи можно считать, что образование тромбина усиливается активацией факторов V и VIII в соответствии с принципом «положительная обратная связь». Тромбин не только отщепляет фибрин от фибриногена, но и является фактором активации тромбоцитов.

Фибринолиз — это превращение нерастворимого фибрина в растворимые фрагменты его молекулы. Ключевым моментом фибринолиза является превращение пламиногена в активный фермент пламин (активация пламиногена). Стрептокиназа, тканевой активатор пламиногена вызывают фибринолиз через активацию пламиногена. Тканевой активатор пламиногена отличается тем, что после связывания с фибрином его способность активировать пламиноген возрастает в 1000 раз.

Хирургическое восстановление тока крови по венечной артерии производится при противопоказаниях к тромболитическому (Fuster Verstrate M., 1992). Если таких противопоказаний нет, то в отделении специализированной (кардиологической) интенсивной терапии начинают тромболитическую терапию (тромболитическую).

Тромболитическую терапию (табл. 6.2) начинают при отсутствии противопоказаний в течение первых 4–6 часов от момента возникновения стенокардии или ее обострения, а также при электрокардиографических признаках острой ишемии миокарда, сохраняющихся

течение более тридцати минут. Такими признаками могут быть подъем сегмента ST, составляющий более 0,1 милливольт, в двух последовательных грудных отведениях электрокардиограммы при нижней, передней и боковой локализации инфаркта миокарда или депрессия сегмента S–T в правых грудных отведениях при инфаркте миокарда задней стенки левого желудочка.

Таблица 6.2. Дозы фибринолитических средств для тромболитической терапии при тромбозе венечных артерий

Препарат	Доза и порядок введения
Стрептокиназа	1,5 млн единиц в течение 60 мин внутривенно
Анистреплаза	30 единиц внутривенно одним шприцом в течение 2 мин
Альтеплаза	100 мг внутривенно в течение трех часов (сначала внутривенно одним шприцом вводят 6 мг, затем непрерывно в вену в течение одного часа инфузируют 60 мг препарата в разведении, после чего в течение двух часов непрерывно внутривенно в разведении инфузируют 40 мг препарата)

Абсолютными противопоказаниями к тромболитической терапии являются:

1. Продолжающееся кровотечение.
2. Тяжелая сочетанная травма (в особенности черепно-мозговая).
3. Состояние в течение шести недель после тяжелой сочетанной травмы.
4. Состояние после высокотравматичной полостной операции (в течение десяти дней).
5. Опухоль головного мозга, сосудистая аневризма, внутричерепное кровоизлияние в анамнезе.
6. Ишемический, геморрагический инсульт головного мозга.
7. Аневризма аорты или подозрение на нее.
8. Любое из расстройств системы гемостаза.
9. Активный туберкулез легкого с туберкулезными кавернами.
10. Беременность.
11. Продолжающееся действие стрептокиназы и других тромболитических средств (препараты были введены и продолжают действовать непосредственно перед развитием ишемии миокарда).

Относительными противопоказаниями к тромболитическому лечению служат:

1. Систолическое артериальное давление не меньше 180 мм рт. ст. (особенно при таком длительном возрастании систолического артериального давления).
2. Диастолическое артериальное давление не меньше 100 мм рт. ст. (особенно при таком длительном возрастании диастолического артериального давления).
3. Продолжавшееся перед возникновением приступа стенокардии действие антикоагулянтов.
4. Состояние (в течение шести месяцев) после ишемического и геморрагического инсульта (преходящей ишемической атаки головного мозга, острых расстройств мозгового кровообращения).
5. Геморрагическая ишемическая ретинопатия или внутриглазное кровоизлияние в анамнезе.
6. Клиническая смерть в течение не более десяти минут, успешная реанимация.
7. Тяжелая почечная или печеночная недостаточность.
8. Патологическая менструальная кровопотеря.
9. Бактериальный эндокардит.

Тромболитические средства разнятся по способности специфически активировать пламиноген, который в составе тромба связан фибрином. Например, стрептокиназа такой специфичностью в достаточной мере не обладает. Поэтому действие стрептокиназы может вызвать системный фибринолиз с усиленным разрушением фибрина, а также ростом содержания в крови токсичных продуктов его деградации. Кроме того, побочный системный эффект стрептокиназы характеризуется истощением резервов ингибиторов плазмينا. Алтеплаза как тромболитическое средство на основе рекомбинантного тканевого активатора пламиногена в меньшей степени обладает таким побочным системным действием и более избирательно действует на фибрин, находящийся в составе тромба.

Наиболее известным средством предотвращения артериального тромбоза является ацетилсалициловая кислота.

Активация и агрегация тромбоцитов — это необходимое звено патогенеза тромбоза венечных артерий как причины острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Кроме того, активация и агрегация тромбоцитов — это необходимые звенья патогенеза тромбоза мозговых артерий. К ингибиторам агрегации и активации тромбо-

цитов относят нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, индометацин и др.), дипиридабол (курантил) и тиклопидин. Эти средства называют дезагрегантами.

Известна эффективность аспирина (ацетилсалициловой кислоты) в дозах 300 — 1500 мг/день для предупреждения проходящей ишемии головного мозга, инсультов и связанной с ними смерти. Кроме того, известно, что ацетилсалициловая кислота — это эффективное средство предупреждения острого инфаркта миокарда и сердечной смерти при нестабильной стенокардии. При этом аспирин снижает частоту повторных инфарктов миокарда, в частности сохраняя проходимость аортокоронарных шунтов.

Ацетилсалициловая кислота ацетирует и инактивирует циклооксигеназу в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. В результате в тромбоцитах падает образование эндогенного индуктора активации и агрегации тромбоцитов, а также вазоконстриктора, тромбосана А2. Одновременно в эндотелиоцитах падает экспрессия и высвобождение простаглицлина. Простаглицлин — это эндогенный блокатор активации тромбоцитов, который расширяет микрососуды. Так как тромбоциты не синтезируют циклооксигеназы, то аспирин подавляет в них синтез тромбосана А2 на весь период существования кровяной пластинки. Так как эндотелиоцит, обладая ядром и геномом, образует (ресинтезирует) циклооксигеназу, то угнетение образования эндотелиальными клетками простаглицлина подвергается обратному развитию в течение 24–36 часов. В результате начинают преобладать эффекты простаглицлина эндотелиоцитов.

Патогенетическая цель терапии аспирином — это блокада образования тромбосана А2 тромбоцитами при сохранении образования простаглицлина эндотелиальными клетками. Это идеал, которого не удается достигнуть на практике.

Следует помнить о побочных эффектах аспирина:

1. Эрозивный гастрит и пептические язвы желудка.
2. Гипокоагулемия.

В этой связи рекомендуют следующую дозу ацетилсалициловой кислоты — 325 мг внутрь один раз в день после еды.

Из всех остальных дезагрегантов по эффективности с ацетилсалициловой кислотой может сравниться лишь тиклопидин. Тиклопидин, воздействуя на мембрану тромбоцитов, блокирует взаимодействие фибриногена и фактора Фон Виллебранда с тромбоцитами, тем самым блокируя действие одного из главных механизмов тромбоза.

В настоящее время уже доступны для клинического использования блокаторы агрегации тромбоцитов, которые оказывают специфический эффект на уровне взаимодействий адгезивных молекул со своими рецепторами и лигандами на поверхности тромбоцитов (интегрилины и прочие).

Пути повышения эффективности терапии больных в состоянии острого инфаркта миокарда

Внедрение тромболитика в практику неотложной терапии при ОИМ существенно снизило летальность у соответствующего контингента больных. Тем не менее, можно считать, что доступные в настоящее время тромболитические средства не всегда своим действием полностью восстанавливают проходимость венечной артерии обтурированной тромбом при ОИМ. Известно, что чем в большей степени восстанавливается проходимость венечной артерии (табл. 6.3), тем меньше летальность в остром периоде ОИМ и выше выживаемость в отдаленном периоде (Gershlick A.H., More R.S., 1998).

Наиболее эффективное из доступных тромболитических средств — ускоренный активатор тканевого плазминогена, восстанавливает

Таблица 6.3. Степени восстановления проходимости обтурированной тромбом венечной артерии под действием тромболитических средств

Степень восстановления	Рентгенографическая характеристика
1	Минимальное восстановление проходимости артерии при крайне низком токе крови в дистальном относительно локуса тромбоза сегменте (контраст не полностью затемняет контур артерии дистальнее места тромбоза в течение всего исследования)
2	Частичное восстановление тока крови в дистальном сегменте (контраст полностью затемняет дистальный сегмент, но скорость поступления в него контраста или скорость очищения дистального сегмента от рентгенконтрастного вещества ниже, чем в близлежащих артериях того же диаметра)
3	Скорость поступления в дистальный сегмент контраста или скорость очищения дистального сегмента от рентгенконтрастного вещества такие же, как в интактном участке ранее окклюзированной артерии и в близлежащих артериях того же диаметра

крови по венечной артерии до третьей степени ее проходимости лишь у 54% больных. В этой связи можно считать, что тромболитическая терапия еще ждет результатов исследований, которые могут существенно повысить ее действенность. К новым тромболитическим средствам относят мутанты или варианты тканевого активатора плазминогена. Недостатки данных лекарственных средств связаны с тем, что для их активации необходимо связывание с фибрином в составе сгустка, а также подверженность инактивации под действием эндогенных ингибиторов (ингибитора активатора плазминогена — 1 и др.). Одним из направлений повышения эффективности тромболитических средств являются модуляции строения «крингл-2» участка молекулы экзогенного активатора тканевого плазминогена, с целью замедления очищения от него плазмы.

В первые часы после ревазуляризации действуют звенья патогенеза повторного тромбоза (рис. 6.1).



Рис. 6.1. Патогенез ретромбоза

Некоторое время назад внимание исследователей привлекло такое естественное тромболитическое средство как активатор плазминогена кровососущих летучих мышей. Данный экзогенный тромболитик, во многом идентичный эндогенному активатору тканевого плазминогена, по-видимому, не инактивируется ингибитором активатора плазминогена — 1.

Известно, что эффективная ревазуляризация при третьей степени восстановления проходимости венечной артерии еще не гарантирует сохранения ее проходимости в течение нескольких часов, дней или лет после тромболитического или пластики венечных артерий. Потерю проходимости венечной артерией после эффективной ревазуляризации определяют как реокклюзию. В течение трех месяцев после восстановления проходимости обтурированной тромбом венечной артерии действием тромболитических средств или интервенционной пластикой реокклюзия возникает в 30% случаев. При этом выживаемость и восстановление насосных функций левого желудочка находятся в зависимости от сохранения проходимости венечной артерии (Meijer A, Verheugt F.W., Werter C.J., Lie K.I. et al., 1993).

Длительное применение ацетилсалициловой кислоты как дезагреганта или кумадина (непрямого антикоагулянта) не приводит к снижению частоты реокклюзии после эффективной ревазуляризации в остром периоде ОИМ. В этой связи внимание было обращено на средства со свойствами прямых ингибиторов тромбина. Дело в том, что у гепарина как альтернативного по отношению к ацетилсалициловой кислоте и непрямым антикоагулянтам противосвертывающего средства есть ряд недостатков:

1. Необходимость взаимодействия с эндогенными кофакторами (антитромбином III и кофактором гепарина II) для реализации противосвертывающих свойств.
2. Отсутствие у гепарина способности действовать на тромбин, связанный с фибрином.
3. Неспособность гепарина выводить тромбин из состояния связывания с тромбоцитами.
4. Нейтрализация гепарина продуктами активированных тромбоцитов (фактором тромбоцитов 4 и др.).

В этой связи особый интерес был проявлен к антикоагулянтам со свойствами прямых ингибиторов тромбина. В частности, к ним относятся гирудин, антикоагулянт, образуемый медицинскими пиявками

Рекомбинатный продукт, по биологическим свойствам аналогичный гирудину (десульфатогирудин), уже прошел ограниченные клинические испытания. Данные, полученные в результате испытаний, свидетельствуют о преимуществах гирудина в сравнении с гепарином. Гирудин был более эффективен для предотвращения повторного тромбоза после ревазуляризации с использованием ускоренного активатора тканевого плазминогена, чем гепарин. Препятствием для широкого использования гирудина с целью профилактики реокклюзии служит ассоциация его действия с высоким риском кровоизлияний в мозговую ткань. Небольшая терапевтическая широта препаратов на основе гирудина — это основная причина их осторожного внедрения в клиническую практику.

Тромбоциты — это основной эффектор тромбоза после повреждения артериальной стенки и деструкции атеросклеротической бляшки. Действие ацетилсалициловой кислоты захватывает лишь один путь метаболизма, вовлеченный в тромбогенез, путь арахидоновой кислоты. Благодаря исследованиям Colten, произведенным в начале восьмидесятых годов, стала ясной определяющая роль рецепторов фибриногена (гликопротеина IIb/IIIa) на поверхности кровяных пластинок в агрегации тромбоцитов, а также в превращении фибрино-тромбоцитарной сети в зрелый тромб. Только одно действие ацетилсалициловой кислоты не в состоянии блокировать стимулирующие эффекты коллагена и тромбина в высокой действующей концентрации на рецепторы фибриногена тромбоцитов. Поэтому было предпринято экспериментальное изучение действий различных антагонистов гликопротеина IIb/IIIa с целью изыскания способов предотвращения реокклюзии.

Образованные в организме человека моноклональные антитела к гликопротеину IIb/IIIa показали себя в клинических испытаниях эффективным средством предотвращения реокклюзии после использования для тромболитического активатора плазминогена. При этом действие их препарата (7E3) не приводило к каким-либо кровотечениям и обуславливало низкую частоту повторной ишемии (Rubsamen K., Hornberger W., Kirchengast M. et al., 1995).

Пептид интегрелин и такие непептидные соединения, как тирофибан и ламифибан, блокируют рецептор фибриногена тромбоцитов таким образом, что надежно предотвращают реокклюзию и повторную ишемию. Одновременное действие 7E3 и интегрелина эффективно снижает частоту повторной ишемии после тромболитического в остром периоде инфаркта. Не исключено, что данные синтетические антаго-

нисты гликопротеина IIb/IIIa являются наиболее эффективными средствами предотвращения реокклюзии.

Действием лучших тромболитических средств третьей степени проходимость после реваскуляризации достигают у 70–80% больных ОИМ. Чрезпросветная чрезкожная (интервенционная) пластика венечных артерий — это альтернатива тромболитическому лечению, которая снижает летальность в остром периоде инфаркта и частоту его осложнений. Даже в том, что посредством интервенционной пластики достигают третьей степени проходимости венечной артерии более чем у 90% больных. Интервенционная пластика венечных артерий — это способ существенного повышения эффективности терапии в остром периоде ОИМ. С этим свидетельствуют (Stone G.W., Grines C.L., O'Neil W.W., 1997).

1. Меньшая частота патологического роста в плазме крови миокардиальных энзимов после интервенционной пластики, чем после реваскуляризации действием тромболитических средств.
2. Меньшее время восстановления насосных функций левого желудочка после пластики венечных артерий, чем после восстановления проходимости венечной артерии эффектом тромболитиков.
3. Более низкая частота повторных инфарктов у больных, которые реваскуляризацию в остром периоде осуществляют посредством интервенционной пластики венечных артерий.
4. Меньшая летальность у больных с ОИМ, которым реваскуляризацию в остром периоде производили посредством чрезкожной чрезпросветной пластики венечных артерий.

Следует заметить, что в особенности положительные свойства интервенционной пластики венечных артерий проявляются при ОИМ у больных пожилого возраста, при обширных инфарктах с патологическим зубцом Q и при инфарктах передней локализации, то есть при высоком риске осложнений ОИМ (Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators, 1997). При полностью неэффективном тромболитическом лечении первой степени реваскуляризации после действия тромболитических средств интервенционная пластика является абсолютно показанной для спасения зоны инфаркта и предупреждения его осложнений.

Глава 7. Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность и дисфункции левого желудочка

Сердечная недостаточность — это неспособность сердца забирать кровь из емкостных сосудов, вызывать легочное кровообращение и выбрасывать кровь в аорту в соответствии с потребностями организма при нормальном общем венозном возврате. Иными словами, сердечная недостаточность — это падение производительности сердца как насоса системного кровообращения при нормальных объеме циркулирующей крови и тоне емкостных сосудов, то есть при оптимальных величинах и состоянии детерминант общего венозного возврата.

Наиболее частая причина сердечной недостаточности — это систолическая дисфункция левого желудочка. Систолическая дисфункция левого желудочка — это снижение способности левого желудочка выбрасывать кровь из своей полости в аорту. Систолическую дисфункцию вызывает падение сократимости левого желудочка, снижающее его ударный объем. Систолическая дисфункция обуславливает недостаточность минутного объема кровообращения (МОК), то есть обуславливает несоответствие относительно низкой величины МОК потребностям всего организма.

Систолическая дисфункция вызывает компенсаторную дилатацию левого желудочка. В результате дилатации растет конечный систолический объем левого желудочка. Рост конечного систолического объема демпфирует рост конечного систолического давления левого желудочка, обусловленный падением его фракции изгнания и ударного объема. Таким образом, дилатация предотвращает застой крови в легких, обусловленный систолической дисфункцией. Когда данная компенсаторная реакция становится несостоятельной, возникает вторичная легочная венозная гипертензия. Легочная артериальная гипертензия (следствие легочной венозной гипертензии) повышает постнагрузку правого желудочка. Его ударный объем падает. Падение ударного объема повышает давления крови в правом желудочке (конечное систолическое, конечное диастолическое). Рост конечного диастолического давления правых желудочка и предсердия вызывает общую венозную гиперемию.

Диастолическая дисфункция левого желудочка — это падение его способности перекачивать кровь из системы легочной артерии в свою

полость, то есть активно обеспечивать свое диастолическое наполнение (Grossman W., 1991). Диастолическая дисфункция проявляется ростом отношения конечного диастолического давления левого желудочка к его конечному диастолическому объему. Патогенез диастолической дисфункции во многом составляется падением податливости стенок левого желудочка.

Выделяют три главных этапа диастолического наполнения левого желудочка:

1. Релаксация.
2. Пассивное заполнение.
3. Заполнение посредством сокращения предсердий.

В основе релаксации лежит активное выведение кальция из нитроактина-миозина, которое расслабляет сокращенные саркомеры миокарда и увеличивает их длину. В результате длина саркомеров возвращается на конечный диастолический уровень. При ишемии гипоксия клеток сердца угнетает активное выведение кальция, и релаксация становится недостаточной. Снижение релаксации уменьшает диастолическое наполнение. Снижение диастолического наполнения вызывает легочные вторичные венозную и артериальную гипертензии соответствующие симптомы (одышку, кашель и пароксизмальное ночное диспноэ).

После релаксации происходит пассивное наполнение полости левого желудочка кровью, которое происходит под действием градиента давлений между полостями левого предсердия и левого желудочка. Детерминантой объема крови, поступающей при пассивном наполнении в желудочек, является податливость его стенок. Связанный с ишемией гипоксоз угнетает выведение кальция из нитроактина-миозина и снижает податливость. Снижение податливости уменьшает пассивное наполнение.

В физиологических условиях 15–20% конечного диастолического объема левого желудочка поступает в его полость посредством активного сокращения стенок левого предсердия. При ригидности стенок левого желудочка посредством сокращения стенок левого предсердия в левый желудочек поступает 45–50% конечного диастолического объема. У больных с ишемией и патологической ригидностью стенок левого желудочка мерцательная аритмия резко повышает вероятность кардиогенного отека легких. Дело в том, что мерцательная аритмия нарушает согласованность сокращений саркомеров миокарда левого

предсердия. В результате снижается диастолическое наполнение посредством сокращения левого предсердия. При этом, несмотря на компенсаторную дилатацию левого предсердия, в нем растет среднее давление. Рост среднего давления в левом предсердии вызывает легочную венозную гипертензию и кардиогенный отек легких.

Чаще всего острая сердечная недостаточность — это быстро развившаяся систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка. При острой систолической дисфункции ударный объем левого желудочка снижается в такой степени, что падение МОК обуславливает артериальную гипотензию и циркуляторную гипоксию. При острой диастолической дисфункции вторичная легочная венозная гипертензия обуславливает отек легких.

Кардиогенный шок

Наиболее часто кардиогенный шок связан с острым инфарктом миокарда. Выделяют три вида причин кардиогенного шока, обусловленного ишемией и острым инфарктом миокарда (ОИМ) (Alpert J.S., Becker R.C., 1994):

- Падение сократимости рабочего миокарда левого желудочка и его систолической функции;
- Ишемия сосочковых мышц и нарушения целостности стенок сердечных камер как осложнения инфаркта миокарда;
- Обширный инфаркт миокарда левого желудочка.

Падение сократимости рабочего миокарда левого желудочка и его систолической дисфункцию и кардиогенный шок обуславливают:

- Инфаркт миокарда при сократимости сердца, сниженной его ишемической болезнью. Инфаркт снижает сократимость от исходно низкого уровня;
- Обширный инфаркт миокарда (трансмуральный, с обширным зубцом Q);
- Повторный инфаркт миокарда в зоне, прилегающей к обширному очагу некробиотических изменений и фиброза вследствие предыдущего ОИМ;
- ОИМ без патологического зубца Q при системных нарушениях обмена веществ и ритма сердца, снижающих его насосную функцию.

К нарушениям целостности стенок сердечных камер, которые возникают как осложнения ОИМ и вызывают кардиогенный шок относятся:

- Разрыв межжелудочковой перегородки, вызывающий шунтирование крови из левых в правые отделы сердца;
- Разрыв сосочковых мышц как причина острой недостаточности двухстворчатого клапана;
- Инфаркт миокарда сосочковых мышц, обуславливающий их дисфункцию и недостаточность двухстворчатого клапана;
- Разрыв стенки желудочка, который обуславливает тампонаду сердца.

Наиболее частая причина кардиогенного шока вследствие ОИМ — это ишемия, гибернация и станнинг, вызывающие акинезию, то есть прекращение активного сокращения и расслабления 0,4 и более массы миокарда левого желудочка.

Тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка вызывает критическое снижение МОК, которое резко угнетает поглощение кислорода легкими. Падение поглощения кислорода легкими вызывает опасное снижение напряжения кислорода в артериальной крови, тяжелую артериальную гипоксемию. Тяжелая артериальная гипоксемия служит фактором еще большего угнетения сократимости сердца.

Падение минутного объема кровообращения, обусловленное тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка, вызывает артериальную гипотензию и падение перфузионных давлений миокарда. В результате прогрессирует снижение сократимости. При кардиогенном шоке фракция изгнания левого желудочка, как правило, меньше 0,2, может быть меньше 0,2. При этом сердечный индекс (МОК, отнесенный к площади тела) находится на уровне более низком, чем 2,2 л/мин/м².

У большинства больных в состоянии кардиогенного шока давления в правых камерах сердца находятся в диапазоне среднестатистической нормы или незначительно повышены. Небольшое повышение связано с ростом постнагрузки правого желудочка (вторичной легочной артериальной гипертензией). Вторичная легочная артериальная гипертензия развивается вследствие падения диастолической функции левого желудочка. Дело в том, что диастолическая дисфункция левого желудочка — это неизбежное следствие его систолической дисфункции. Рост постнагрузки правого желудочка существенно повышает давления в правых камерах сердца из-за того, что карди-

огенный шок, снижая МОК, уменьшает общий венозный возврат к сердцу.

Недостаточность ударного объема левого желудочка обуславливает низкий уровень возбуждения механорецепторов стенок сосудов транспортно-демпферного отдела системного кровообращения. В результате активируются высшие симпатические центры и ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм. Таким образом, систолическая дисфункция левого желудочка запускает системную патологическую реакцию (Packer M., 1992; Jacon G., Gibbs C.R., 2000). Системная патологическая реакция повышает потребность клеток сердца в кислороде, расширяет зону инфаркта и придает необратимость состоянию шока (рис. 7.1).

Недостаточность митрального клапана как осложнение острого инфаркта миокарда и причина кардиогенного шока

Острая недостаточность митрального клапана — это наиболее частое осложнение инфаркта миокарда. Острая недостаточность митрального клапана влечет за собой шок и отек легких.

Острая недостаточность митрального клапана вследствие ОИМ может возникать из-за нарушений смещения подклапанных сегментов миокарда по ходу сердечного цикла. Подклапанные сегменты не сокращаются в достаточной мере из-за ишемии и цитолиза миокарда, составляющего данные отделы сердца. В результате не происходит полного смыкания створок клапана во время изоволемиического сокращения, а также во время фазы изгнания. Неполное закрытие створок обуславливает поступление во время изоволемиического сокращения и изгнания части конечного диастолического объема из левого желудочка в левое предсердие, то есть митральную регургитацию. Регургитация снижает насосные функции левого желудочка, и без того низкие вследствие ишемической болезни сердца и ОИМ. У части больных недостаточность митрального клапана данного генеза вызывает шок и отек легких. У большей части пациентов шок и отек не развиваются. Недостаточность митрального клапана вследствие акинезии подклапанных сегментов называют «функциональной». Она не проявляется грубым систолическим шумом и, как правило, не служит причиной шока и отека легких. Шок и отек легких обычно составляют «синдром разрыва сосочковых мышц» (табл. 7.1).



Рис. 7.1. Порочный круг патогенеза при острой сердечной недостаточности

Таблица 7.1. Синдром «разрыва сосочковых мышц»

Звенья патогенеза и механизмы	Симптом
Системная адренергическая стимуляция в ответ на падение возбуждения механорецепторов артериальных сосудов, обусловленное снижением ударного объема левого желудочка. Констрикция сосудов сопротивления кожи и подкожной клетчатки. Стимуляция потоотделения	Бледные, холодные и влажные кожные покровы
Систолическая дисфункция левого желудочка. Рост адренергической стимуляции сердца и сосудистой стенки в ответ на ослабление возбуждения механорецепторов стенки артериальных сосудов, обусловленное систолической дисфункцией	Артериальная гипотензия при тахикардии и росте общего периферического сосудистого сопротивления
Митральная регургитация при турбулентном токе крови из желудочка в предсердие. Ретроградное распространение волны V* с ветвей легочной артерии на саму легочную артерию	Грубый систолический шум в течение всего систолического интервала. Рост амплитуды волны V, который определяют при непрерывной фиксации легочного давления заклинивания. Появление двух пиков на кривой давления в легочной артерии

* Волна V, которую в физиологических условиях фиксируют только на кривой легочного давления заклинивания, при острой митральной регургитации распространяется на легочную артерию. Ее амплитуда растет из-за ретроградного тока крови из желудочка в предсердие. Соответственно увеличивается ретроградное распространение волны в пределах системы легочной артерии.

Более редкая причина недостаточности митрального клапана вследствие ОИМ — это разрыв сосочковых мышц.

Разрыв сосочковых мышц вызывается ишемическим некрозом их миокарда. Он возникает в период от четвертых до седьмых суток после ОИМ. Чаще всего разрыв сосочковых мышц связан с острым инфарктом с патологическим зубцом Q и обусловлен окклюзией левой огибающей венечной артерии или (реже) правой венечной артерии. Окклюзия данных артерий ишемизирует заднебоковые сосочковые мышцы.

Нередко до возникновения разрыва сосочковых мышц нет значительных расстройств системного кровообращения. Посредством сокращения сосочковых мышц обеспечивается смещение вниз и друг к другу

створок митрального клапана для их смыкания. Смыкание створок изолирует левое предсердие от левого желудочка. Это обуславливает возможность создания посредством изоволевического сокращения градиента давлений, открывающего аортальный клапан. При ослаблении сокращения сосочковых мышц (следствие их инфаркта и разрыва) полного смыкания не происходит, и часть конечного диастолического объема во время изоволевического сокращения и фазы изгнания возвращается в левое предсердие. Иными словами, происходит митральная регургитация. Регургитация повышает среднее давление в полости левого предсердия. Кроме того, митральная регургитация снижает фракцию изгнания левого желудочка и его ударный объем. В результате возникают отек легких и кардиогенный шок.

Разрыв межжелудочковой перегородки как причина кардиогенного шока

У 3% больных с обширным ОИМ перегородочной локализацией возникает разрыв межжелудочковой перегородки. Особенно часто разрыв возникает при ОИМ передней стенки, который захватывает перегородку. По характеру расстройств внутрисердечного и системного кровообращения, а также клинической картине разрыв межжелудочковой перегородки не отличается от острой недостаточности митрального клапана. Разрыв перегородки чаще возникает в период с четвертых до седьмых суток после ОИМ. Дефект перегородки обуславливает внутрисердечное шунтирование крови слева направо. В результате определенный объем крови из левого желудочка попадает в правый желудочек, чтобы затем по сосудам системы легочной артерии вернуться в левые отделы сердца. Это повышает преднагрузку левого желудочка, обостряя угнетение его насосных функций. Рост преднагрузки левого желудочка при его систолической дисфункции вызывает острую дилатацию левого желудочка. Острая дилатация левого желудочка не снижает конечного диастолического давления левого желудочка. Наоборот, сочетание роста преднагрузки со снижением фракции изгнания вызывает рост давления в левом желудочке в конце диастолического наполнения. Рост давления служит причиной вторичной легочной венозной гипертензии и может обуславливать кардиогенный отек легких. Падение фракции изгнания левого желудочка выброс части его конечного диастолического объема в правый желудочек резко снижают ударный индекс. Снижение ударного объема

левого желудочка усиливает адренергическую стимуляцию резистивных сосудов посредством падения уровня возбуждения механорецепторов транспортно-демпферного отдела. В результате происходят констрикция сосудов сопротивления и рост общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Рост ОПСС еще в большей степени снижает фракцию изгнания и ударный объем левого желудочка. В результате продолжают расти конечное диастолическое давление левого желудочка и, соответственно, снижаться перфузионное давление субэндокардиального слоя миокарда левого желудочка. Снижение перфузионного давления усиливает падение сократимости левого желудочка. Падение сократимости обостряет артериальную гипотензию, перфузионное давление миокарда падает, и кардиогенный шок может стать необратимым (рефрактерным).

Патогномичными признаками разрыва межжелудочковой перегородки являются отек легких и сердечный шум, занимающий весь систолический интервал.

Ишемия и инфаркт миокарда правого желудочка как причины кардиогенного шока

Систолическая функция правого желудочка обеспечивает поступление крови в легочную артерию и соответственно диастолическое наполнение левого желудочка. Диастолическая функция правого желудочка состоит в заборе крови из правого предсердия и емкостных сосудов.

Следует заметить, что рост диастолической функции левого желудочка может компенсировать снижение его преднагрузки, обусловленное падением насосных функций правого желудочка.

Декомпенсированное падение насосных функций правого желудочка возникает у 25% больных при инфаркте нижнезадней локализации с патологическим зубцом Q (обширным, трансмуральным). Вследствие декомпенсированного падения насосных функций правого желудочка снижаются преднагрузка левого желудочка и его ударный объем. В результате падает МОК, что у большинства больных происходит без легочной венозной и артериальной гипертензии. Дело в том, что падение систолической функции правого желудочка снижает объемную скорость тока крови в системе легочной артерии, что обуславливает невозможность роста давления в системе легочной артерии.

Снижение объемной скорости тока крови из емкостных сосудов правое предсердие вызывает синдром правожелудочковой недостаточности (табл. 7.2).

Таблица 7.2. Синдром правожелудочковой недостаточности

Этиопатогенеза, механизмы	Симптом и данные специальных исследований
Рост венозного давления Общая венозная гиперемия	Набухание и заметная пульсация наружных яремных вен Рост амплитуды венозного пульса
Рост присасывающего действия плевральной полости на вдохе при диастолической дисфункции правого желудочка	Набухание наружных яремных вен на вдохе при частом и глубоком дыхании (симптом Куссмауля)
Компенсаторный рост силы сокращений интактного миокарда правого желудочка	Увеличение амплитуды волны А кривой давления в правом предсердии
Снижение силы сокращений миокарда правого предсердия, обусловленное ишемией и инфарктом	Снижение амплитуды волны А кривой давления в правом предсердии
Снижение преднагрузки левого желудочка и диастолическая дисфункция правого желудочка	Сердечный индекс меньше, чем $2,5 \text{ л/мин/м}^2$ Среднее давление в правом предсердии выше 10 мм рт. ст.
Снижение диастолической функции правого желудочка как причина увеличения времени его диастолического заполнения	Третий патологический сердечный тон

Синдром Куссмауля — это набухание наружных яремных вен на вдохе. При вдохе давление в плевральной полости снижается, и растет градиент давлений между экстраторакальными и интраторакальными венами. В данном контексте под интраторакальными венами следует понимать емкостные сосуды, давление в которых снижается вследствие снижения давления в плевральной полости. Рост градиента повышает объемную скорость тока крови по полым венам и общий венозный возврат к сердцу. Из-за диастолической дисфункции правого желудочка рост общего венозного возврата обуславливает перенапряжение центральных вен на вдохе кровью и соответствующий рост центрального венозного давления. В результате на вдохе набухают наружные яремные вены.

Если у больного с ишемической болезнью сердца еще до ОИМ правого желудочка возникает гипокинезия (недостаточность сокращений) сегментов переднеперегородочной локализации, то вероятность кардиогенного шока особенно велика. Дело в том, что компенсация падения насосных функций правого желудочка происходит во многом посредством усиления сокращений переднеперегородочных сегментов левого желудочка.

Гипертрофическая кардиомиопатия как причина кардиогенного шока

Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется патологически выраженной врожденной гипертрофией миокарда. Гипертрофическая кардиомиопатия может быть следствием мутации генов, кодирующих структуры элементов миозиновых нитей. Гипертрофическая кардиомиопатия наследуется по аутосомно-доминантному типу при неполной пенетрантности гена.

У 60–80% больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГК) в фазу изгнания возникает проходящее механическое препятствие выбросу крови в аорту. Основной метод диагностики гипертрофической кардиомиопатии — это ультразвуковое исследование сердца, которое выявляет массивную гипертрофию или увеличение массы миокарда при отсутствии одной из ее причин:

1. Артериальной гипертензии.
2. Хронической почечной недостаточности.
3. Патологической инфильтрации сердца.

Расстройства системного кровообращения у больных с идиопатической ГК вызываются:

1. Диастолической дисфункцией левого желудочка.
2. Механическим препятствием выбросу крови из левого желудочка в аорту в самой левой сердечной камере.
3. Недостаточностью митрального клапана.
4. Сердечными аритмиями при эктопическом водителе ритма, находящемся в левом желудочке.

Диастолическая дисфункция левого желудочка (падение его способности перекачивать кровь из системы легочной артерии и левого предсердия в полость левого желудочка) вызывается действием следующих причин:

1. Снижением податливости стенок левого желудочка, обусловленным гипертрофией. Снижение податливости повышает отношение конечного диастолического давления к конечному диастолическому объему.
2. Угнетением обратной миграции кальция из цитозоля кардиомиоцитов. Угнетение миграции связано с генетическими дефектами строения нитей миозина. В результате активное расслабление стенок левого желудочка происходит недостаточно, что обуславливает диастолическую дисфункцию левого желудочка.
3. Ростом сопротивления выбросу крови из левого желудочка в аорту, который повышает конечный систолический объем. Рост конечного систолического объема левого желудочка служит причиной его недостаточного диастолического заполнения.
4. Ростом конечного диастолического давления левого желудочка, который снижает перфузионное давление его субэндокардиального слоя, вызывая ишемию и стенокардию.

Динамическая обструкция выбросу крови из левого желудочка — это временное и резкое возрастание сопротивления выбросу крови из левого желудочка, которое происходит в фазу изгнания. У многих больных, страдающих от гипертрофической кардиомиопатии, динамическую обструкцию обуславливает смещение гипертрофированной межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка в фазу изгнания. В результате данного смещения происходит изменение конфигурации и положения передней створки митрального клапана в фазу изгнания, которое вызывает динамическую обструкцию. Смещение межжелудочковой перегородки тем больше, чем меньше среднее давление крови в полости левого желудочка во время систолы. С увеличением частоты изгнания и сократимостью смещение находится в прямой связи. Смещение усиливают падение конечного диастолического объема и давления левого желудочка, снижающее среднее давление в левом желудочке в фазу изгнания. Снижение постнагрузки, повышающее фракцию изгнания левого желудочка, также увеличивает смещение и обструкцию. Кроме того, фактором роста смещения и усиления обструкции является повышение сократимости.

ГК обычно выявляют в два периода онтогенеза, от 15 до 25 лет и с 50 до 60 лет. Если ГК выявляют в первый из этих двух периодов, то это характеризует предрасположенность к обморокам и высокий риск внезапной сердечной смерти. ГК часто развивается у молодых атлетов

У таких субъектов во время углубленного обследования перед соревнованиями выявляют систолический шум и электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка

ГК может быть причиной кардиогенного отека легких в послеоперационном периоде, у больных в возрасте от 50 до 60 лет. Если при этом рутинно используют диуретики для снижения преднагрузки и средства с положительным инотропным действием для роста сократимости, то вызывают отек легких и шок, чреватые терминальным состоянием.

У некоторых пациентов с гипертонической болезнью гипертрофия стенок левого желудочка вторичная по отношению к артериальной гипертензии может быть причиной динамической обструкции. У таких пациентов масса левого желудочка всегда меньше, чем при моногенной болезни гипертрофической кардиомиопатии. У таких больных с гипертонической болезнью риск внезапной сердечной смерти вследствие фибрилляции желудочков меньше, чем у больных истинной ГК.

Смещение митрального клапана в фазу изгнания, связанное с ГК, обуславливает его недостаточность. Митральная регургитация обостряет систолическую дисфункцию левого желудочка у больных с ГК и проявляется систолическим сердечным шумом.

Гипертрофия левого желудочка у больных с ГК имеет патологический характер. Рост массы кардиомиоцитов не сопровождается расширением сети микрососудов, а также адекватным изменением нейротрофических влияний на клетки сердца. В результате возникают циркуляторная гипоксия и дистрофия клеток сердца как причины расстройств локальной нервной регуляции сердечной деятельности. Это создает условия для возникновения в миокарде левого желудочка эктопических водителей ритма. Кроме того, к возникновению желудочковых аритмий у больных с ГК предрасполагает «дисперсность» проводящей системы сердца, то есть большая, чем в физиологических условиях, отдаленность друг от друга ее элементов.

При гипертрофической кардиомиопатии рост массы миокарда левого желудочка вызывает изменения кривой артериального пульса, соответствующие повышенному среднему давлению в аорте во время фазы изгнания. Рост среднего давления в левом желудочке и аорте в фазу изгнания проявляется симптомом «неослабевающего сердечного толчка». При пальпации сердечного толчка возникает ощущение, что верхушка сердца, смещаясь, вызывает выпячивание передней

грудной стенки, которое сохраняется до следующего сердечного толчка. При этом возрастает общая длительность сердечного толчка, фиксируемая при его графической регистрации.

Динамическая обструкция вызывает расщепление второго сердечного тона.

Тампонада сердца

Тампонада — это сдавление сердца вследствие избытка жидкости (экссудат, кровь и др.) в сердечной сорочке.

Тампонада сердца может быть следствием ранений и травм грудной клетки, экссудации в полость перикарда, разрыва стенок камер сердца, осложнения ОИМ, а также расслаивающейся аневризмы сердца в отдаленном периоде после инфаркта. Тампонада сердца вызывает кардиогенный шок, ограничивая диастолическое наполнение желудочка сердца. В результате падения диастолического наполнения снижается ударный объем желудочков сердца, и возникает острая недостаточность МОК. Возникновение кардиогенного шока зависит от количества жидкости, поступившей в полость перикарда и от скорости накопления в околосердечной сумке. Быстрое накопление жидкости в сердечной сорочке обуславливает острое снижение общего венозного возврата. О снижении поступления крови из емкостных сосудов в сердце свидетельствует переполнение кровью наружных яремных вен, также рост амплитуды кривой венозного пульса. При этом МОК падает, несмотря на тахикардию. Падение МОК вызывает артериальную гипотензию, несмотря на компенсаторный рост ОПСС. ОПСС растёт в ответ на падение уровня возбуждения механорецепторов стенок артериальных сосудов, обусловленное систолической дисфункцией левого желудочка. Рост ОПСС сразу становится звеном патогенеза кардиогенного шока, снижая фракцию изгнания левого желудочка.

Устранить тампонаду сердца как причину кардиогенного шока можно только хирургическим путем.

Эмболия легочной артерии

Массивная эмболия легочной артерии, при которой теряется более 60% суммарной площади поперечных сечений сосудов на определенном уровне системы легочной артерии, снижает преднагрузку левого желудочка в такой степени, что развивается кардиогенный шок. При

этом рост преднагрузки правого желудочка повышает конечные систолическое и диастолическое давления правого желудочка. Патологический рост вентиляционно-перфузионного отношения респираторов в преобладающей части легочной паренхимы вызывает артериальную гипоксемию, которая может стать фактором необратимости кардиогенного шока вследствие тромбоэмболии легочной артерии.

Напряженный пневмоторакс

При напряженном пневмотораксе рост давления в плевральной полости вызывает компрессию интраторакальных вен. В результате общий венозный возврат к сердцу снижается в такой степени, что развивается кардиогенный шок.

Миксома

Миксома левого и правого предсердий может смещаться таким образом, что возникает обструкция току крови через правое и левое атриовентрикулярное отверстие как причина кардиогенного шока.

Аортальный стеноз и патологическая гипертрофия левого желудочка как причины кардиогенного шока

Причина кардиогенного шока, связанного с аортальным стенозом — это не только рост преднагрузки сердца, снижающий фракцию изгнания и ударный объем левого желудочка. Звеном патогенеза кардиогенного шока в данном случае является падение сократимости сердца, обусловленное ишемией. Причиной ишемии, связанной с патологической гипертрофией левого желудочка в ответ на аортальный стеноз, являются:

1. *Рост среднего давления в левом желудочке во время фазы изгнания.* Рост среднего давления в фазу изгнания увеличивает напряжение саркомеров миокарда левого желудочка. Усиление напряжения повышает потребность миокарда левого желудочка в кислороде. Увеличение потребности в кислороде вызывает ишемию. В особенности ишемии такого происхождения подвержен субэндокардиальный слой левого желудочка, который наиболее интенсивно сокращается и потребляет кислород.
2. *Усиление окклюзии небольших по диаметру артерий и артериол во время сокращения гипертрофированного желудочка.* Гипертрофия

усиливает окклюзию посредством: а) усиления смещения стенок сосудов при сокращении и расслаблении саркомеров; б) повышения среднего давления в интерстиции из-за роста среднего набухания саркомеров за все фазы сердечного цикла.

3. *Увеличение диффузионного расстояния между просветом капилляров сердца и цитозолем кардиомиоцитов.* Соотношение между клетками сердца и его капиллярами при гипертрофии не меняется и составляет 1:1. Несмотря на гипертрофию кардиомиоцитов, размеры капилляров остаются на прежнем уровне. В результате данной диспропорции растёт диффузионное расстояние.
4. *Рост конечного диастолического давления левого желудочка.* Напомним, что перфузионное давление субэндокардиального слоя левого желудочка — это градиент давлений между аортой и левым желудочком во время диастолы. Рост конечного диастолического давления левого желудочка снижает перфузионное давление субэндокардиального слоя и вызывает ишемию.
5. *Увеличение среднего давления в интерстиции субэндокардиального слоя.* Субэндокардиальный слой миокарда левого желудочка снабжается артериальной кровью во время диастолы. Рост конечного систолического давления, связанный с гипертрофией, повышает среднее давление в левом желудочке во время диастолы. Рост среднего давления в левом желудочке во время диастолы повышает среднее давление в интерстиции субэндокардиального слоя. Рост среднего давления в интерстиции за время диастолы обуславливает окклюзию артерий небольшого диаметра субэндокардиального слоя и вызывает его ишемию.

Рост постнагрузки левого желудочка как фактор снижения фракции изгнания и ударного объема левого желудочка, патологическая гипертрофия левого желудочка, а также ишемия миокарда и падение сократимости — вот основные звенья патогенеза кардиогенного шока при коарктации аорты.

Митральные стеноз и недостаточность служат причинами кардиогенного отека легких.

Дилатационная кардиомиопатия

Дилатационная кардиомиопатия может быть связанной с ишемической болезнью сердца или быть идиопатической (наследственно-врожденной). Патогенез дилатационной кардиомиопатии характер-

зуют низкие фракция изгнания и ударный объем левого желудочка, его систолическая и диастолическая дисфункции, рост конечного диастолического объема и конечного диастолического давления левого желудочка, а также вторичная легочная венозная гипертензия. Дилатационную кардиомиопатию можно считать совокупностью непрерывно прогрессирующих расстройств насосных функций сердца. Дело в том, что патологический рост давлений в левом желудочке служит фактором апоптоза кардиомиоцитов и соответствующего прогрессирования систолической и диастолической дисфункции. Можно считать, что патогенез дилатационной кардиомиопатии любого происхождения составляет тенденцией кардиогенных шока и отека легких.

Кардиогенный отек легких

Отек легких — это быстрое и значительное увеличение содержания ультрафильтрата в интерстиции легких, которое нарушает легочный газообмен, угнетает сократимость сердца, вызывает сердечные аритмии и нарушает системное кровообращение.

Выделяют два вида отека легких:

- Кардиогенный.
- Некардиогенный.

Кардиогенный отек — это следствие роста гидростатического давления в микрососудах легких, обусловленного диастолической дисфункцией левого желудочка.

Некардиогенный отек возникает вследствие роста проницаемости стенки микрососудов.

В легких постоянно происходит перемещение жидкости из сосудистого сектора в интерстиций, то есть ультрафильтрация. В физиологических условиях лимфатическое дренирование интерстиция предотвращает избыточное накопление ультрафильтрата в легких.

Лимфатическое дренирование интерстиция легких отличается особой эффективностью. В физиологических условиях в интерстиций легких поступает больше ультрафильтрата, чем возвращается в плазму крови. Часть ультрафильтрата остается в межклеточных пространствах легких, чтобы затем подвергнуться лимфатическому дренированию. Особенность строения лимфатического капилляра заключается в том, что его эндотелиальные клетки неплотно связаны друг с другом. Эндотелиоциты лимфатических сосудов могут менять свое положение отно-

сительно друг друга таким образом, что между ними образуются «зазоры» («поры» и т.д.). К эндотелиоцитам присоединяются волокна межклеточного матрикса. Когда в интерстиции растёт содержание ультрафильтрата, то увеличивается его давление на элементы межклеточного матрикса. Рост давления на элементы матрикса обуславливает смещение. Смещающиеся элементы матрикса как бы тянут за собой прикрепленные к эндотелиоцитам. Их края отходят друг от друга, и раскрываются «поры» лимфатических микрососудов. Ультрафильтрат устремляется в просвет лимфатических капилляров через открытые поры. В просвете лимфатических капилляров увеличивается гидростатическое давление, что смыкает прилежащие друг к другу края эндотелиальных клеток. Так осуществляется функционирование периферической системы, полезный результат которой — это предотвращение накопления ультрафильтрата в интерстиции легких. Речь идет о патологическом накоплении ультрафильтрата, которое расстраивает внешнее дыхание, нарушая легочное и системное кровообращение. В определенном диапазоне роста объема интерстициальной жидкости легкого лимфатическое дренирование предотвращает аккумуляцию ультрафильтрата в легочной паренхиме как причину расстройств легочного газообмена, нарушений тока крови в системе легочной артерии и респираторной гипоксии. При достижении предела накопления внеклеточной жидкости лимфатическое дренирование начинает опасно уступать ультрафильтрации. В результате ультрафильтрат не только накапливается в интерстиции, но, исключая респироны из газообмена, выходит в просвет альвеол. Это частный случай общепатологической закономерности возникновения экстремальных состояний: *они развиваются через преодоление системными дисфункциями местных механизмов защиты целостности и жизнеспособности клетки, а также сохранения физиологических структурно-функциональных отношений между дифференцированными клетками и межклеточным матриксом.*

Действие детерминант объема ультрафильтрата, поступающего в интерстиций легких, описывает уравнение Старлинга:

$$Q = K [(P_{mv} - P_{mv}) - (M_{mv} - M_{mv})],$$

где Q — объем ультрафильтрата; коэффициент K характеризует проницаемость стенки микрососудов; P_{mv} — гидростатическое давление в просвете микрососудов; P_{mv} — гидростатическое давление в интерстиции; M_{mv} — коллоидно-осмотическое давление крови; M_{mv} — коллоидно-осмотическое давление в интерстиции легких.

Гидростатическое давление в интерстиции легких соответствует давлению в альвеолах, и его можно считать нулевым. Следовательно, основной детерминантой ультрафильтрации является гидростатическое давление в микрососудах легких. Его величина варьирует в легких, достигая под действием земного притяжения максимума в нижележащих отделах. Кроме того, на гидростатическое давление в микрососудах влияет местное соотношение между прекапиллярным и посткапиллярным сосудистым сопротивлением. Давление «заклинивания» ветвей легочной артерии кончиком плавающего катетера Свана-Ганца принято считать соответствующим гидростатическому давлению в легочных капиллярах и среднему давлению в левом предсердии.

Диастолическая дисфункция левого желудочка как звено патогенеза острой левожелудочковой недостаточности повышает среднее давление в левом предсердии. Рост среднего давления увеличивает гидростатическое давление в микрососудах легких. В результате усиливается ультрафильтрация, и, когда среднее давление в левом предсердии становится выше 20 мм рт. ст., начинается кардиогенный отек легких. Его основными признаками являются:

1. Диспноэ и тахипноэ.
2. Психомоторное возбуждение.
3. Влажные хрипы, выслушиваемые над всеми или преимущественно над базальными отделами легких, где гидростатическое давление в микрососудах является наибольшим.
4. Хлопьевидное затемнение легочных полей на рентгенограмме, локальное или диффузное.
5. Артериальная гипоксемия, устойчивая по отношению к обогащению кислородом вдыхаемой газовой смеси.

Неотложная терапия при кардиогенном отеке легких в частности преследует цель снижения ультрафильтрации в легких (табл. 7.3).

Рост среднего давления в альвеолах (а значит и в интерстиции респиронов) за дыхательный цикл в соответствии с уравнением Старлинга снижает ультрафильтрацию в легких и препятствует развитию и обострению кардиогенного отека. Острый кардиогенный отек легких — это частая причина острой дыхательной недостаточности. В последнее десятилетие результаты ряда исследований показали эффективность постоянного положительного давления в дыхательных путях (ППД) как способа улучшения легочного газообмена и предотвращения интубации трахеи у больных с кардиогенным отеком

Таблица 7.3. Снижение ультрафильтрации в легких и устранение гипоксемии при кардиогенном отеке легких

Цель терапии	Лечебные воздействия
Снижение общего венозного возврата	<p>Действие диуретиков, выводящее внеклеточную жидкость из организма и нормализующее микроциркуляцию в легких (фуросемид)</p> <p>Вазодилатация вен посредством миотропного действия нитратов и парасимпатомиметического эффекта наркотических анальгетиков (морфин и фентанил в дозах, не вызывающих опасной гиповентиляции)</p> <p>Перевод больного в положение сидя</p> <p>Бинтование голеней эластичными бинтами</p>
<p>Усиление систолической функции левого желудочка для снижения его конечного диастолического давления</p> <p>Усиление систолической функции правого желудочка</p>	<p>Средства с положительным инотропным действием (допамин, добутамин и др.)</p>
Рост среднего гидростатического давления в интерстиции легких	Положительное давление в конце выдоха
Рост парциального давления кислорода в вентилируемых альвеолах	Обогащение кислородом вдыхаемой газовой смеси

(Bersten A.D., Heikkla J., Downs J. et al., 1991; Lin M., Yang Y.F., Chia H.T. et al., 1995). Постоянного положительного (выше атмосферного) давления достигают при помощи герметичной маски с экспираторным клапаном. Экспираторный клапан позволяет поддерживать определенное положительное давление в конце выдоха и ППД за весь дыхательный цикл. Для снижения мертвого пространства системы маски легкие используют специальный наполнитель, которым заполняют пространство под маской.

При неинвазивной вентиляции легких с поддержкой давления (НВ с ПД) используют аналогичную маску, назальную или лицевую. Во время каждого вдоха аппарат ИВЛ подает под давлением в дыхательные пути определенный объем вдыхаемой газовой смеси, но давление в дыхательных путях не достигнет заданного уровня. В результате на кривой давления в дыхательных путях появляются участки, соответствующие подъему давления в инспираторную фазу

положительному давлению, которое не исчезает в конце экспираторной фазы. Их называют двумя уровнями положительного давления в дыхательных путях. Два уровня давления достигаются посредством одновременного применения ППД и НВ с ПД (Hoffman B., Welte T., 1999). Полагают, что одновременные ППД и НВ с ПД особенно эффективны в снижении работы для внешнего дыхания и потребления кислорода всем организмом, а также для устранения артериальной гипоксемии, предотвращения интубации трахеи и снижения летальности у больных с острым кардиогенным отеком легких (Masip J.L., Betbese A.J., Paez J., 2000).

Патогенетически обоснованные подходы к устранению острой недостаточности системного кровообращения и насосной функции сердца

Непосредственными причинами острого несоответствия МОК потребностям организма в большинстве случаев являются:

1. Систолическая дисфункция левого желудочка, чаще связанная с ОИМ, а также с дилатационной кардиомиопатией, обусловленной ишемической болезнью сердца.
2. Гиповолемия и дефицит объема внеклеточной жидкости.
3. Инфаркт миокарда правого желудочка как причина падения его насосной функции.

Содержание терапии острой недостаточности системного кровообращения разнится в зависимости от ведущих звеньев его патогенеза (табл. 7.5).

Электрокардиографическая и ультразвуковая диагностика ОИМ выявляют причины шока, отека легких и артериальной гипотензии у большинства больных с острой недостаточностью системного кровообращения. Величины показателей насосных функций сердца становятся возможным непрерывно фиксировать после катетеризации конечных ветвей легочной артерии плавающим катетером Свана-Ганца (табл. 7.4). При этом величину сердечного индекса непрерывно фиксируют методом термодилуции. При использовании способа термодилуции можно получить неверные результаты, когда разрыв межжелудочковой перегородки обуславливает шунтирование крови в сердце слева направо. Кроме того, данный способ становится неточным при сердечном индексе ниже 1,5 л/мин/м². В таких случаях вели-

Таблица 7.4. Показатели, величины которых позволяет мониторировать катетеризация легочной артерии плавающим катетером*

Показатель	Информация и звенья патогенеза острой сердечной недостаточности
Среднее давление в правом предсердии (СДПП)	Патологический рост показателя характеризует кардиогенный шок вследствие ОИМ правого желудочка
Конечное диастолическое давление правого желудочка (КДДПЖ)	Патологический рост показателя характеризует кардиогенный шок вследствие ОИМ правого желудочка
Давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)	Рост ДЗЛА свидетельствует о диастолической дисфункции левого желудочка, снижении его фракции изгнания и является косвенным свидетельством роста конечного диастолического давления левого желудочка
Сердечный индекс (СИ)	Падение СИ свидетельствует об острой недостаточности системного кровообращения. Величина падения характеризует его тяжесть
Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС)	Непрерывное слежение за ОПСС позволяет осуществлять его безопасное (без падений перфузионных давлений миокарда) снижение, которое уменьшает потребность клеток сердца в кислороде, препятствует расширению зоны инфаркта, а также повышает фракцию изгнания левого желудочка и СИ
Ударный индекс (УИ)	Непрерывная фиксация величины показателя является мониторингом систолической функции левого желудочка
Напряжение кислорода в смешанной венозной крови	Рост величины показателя может свидетельствовать о шунтировании крови в сердце слева направо при кардиогенном шоке вследствие разрыва межжелудочковой перегородки как осложнения ОИМ

* Примечания: а) о нахождении кончика катетера или определенной его части в правом предсердии судят по наличию на кривой колебания давления как волны *a*, *T* и волны *v*; б) волны *a* и *v* присутствуют на кривой колебаний ДЗЛА; в) величина ДЗЛА определяют в точке кривой, непосредственно предшествующей волне *g* патологического возрастание амплитуды и длительности волны *v* на кривой давления заклинивания может быть признаком недостаточности митрального клапана

чину сердечного индекса определяют прямым способом, основанным на принципе Фика. Различие в содержании кислорода между смешанной венозной и артериальной кровью определяют, забирая пробы крови из легочной артерии по катетеру Свана-Ганца и пунктир

Таблица 7.5. Содержание терапии при острой сердечной недостаточности и величины показателей системного кровообращения и насосных функций сердца

Величины показателей и симптомы недостаточности системного кровообращения	Ведущие звенья патогенеза расстройств системного кровообращения	Содержание терапии
Давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) — 18 мм рт. ст. Сердечный индекс (СИ) — 2,5 л/мин/м ² Систолическое АД меньше 100 мм рт. ст.	Систолическая дисфункция левого желудочка	При систолическом АД в пределах от 100 до 90 мм рт.ст. начинают непрерывную инфузию добутамина в дозе 2,5 мкг/кг/мин. Дозу повышают в диапазоне 2,5–40 мкг/кг/мин, пока СИ не станет больше 2,5 л/мин/м ² , а систолическое АД не превысит уровень в 100 мм рт. ст. Непрерывную инфузию добутамина производят одновременно с непрерывной инфузией допамина в дозе меньшей 5 мкг/кг/мин. В такой дозе допамин нормализует микроциркуляцию, снижая общее периферическое сосудистое сопротивление. Вместо непрерывной инфузии допамина больной может принять внутрь половину разовой дозы ингибитора ангиотензинпревращающего фермента Если положительное инотропное действие фармакологических средств не повышает артериального давления, то начинают аортальную контрпульсацию или используют механическое устройство для помощи левому желудочку
ДЗЛА меньше 15 мм рт.ст. СИ меньше 2,5 л/мин/м ² Артериальная гипотензия Синусовая тахикардия и другие симптомы шока	Гиповолемия Дефицит объема внеклеточной жидкости	Внутривенная инфузия изосолеяльного относительно плазмы крови раствора (Рингера и др.), растворов альбумина, декстранов, гидроксизилкрахмала. Внутривенную инфузию прекращают при ДЗЛА выше 18 мм рт. ст. Если при росте ДЗЛА не исчезает артериальная гипотензия, то начинают непрерывную внутривенную инфузию добутамина

Таблица 7.5. Содержание терапии при острой сердечной недостаточности и величины показателей системного кровообращения и насосных функций сердца (Продолжение)

Величины показателей и симптомы недостаточности системного кровообращения	Ведущие звенья патогенеза расстройств системного кровообращения	Содержание терапии
СИ меньше 2,5 л/мин/м ² Среднее диастолическое давление в правом предсердии больше 10 мм рт. ст. ДЗЛА в пределах от 8 до 12 мм рт. ст.	Инфаркт миокарда правого желудочка как причина падения его сократимости и систолической функции	При систолическом АД на уровне 90–100 мм рт. ст. начинают внутривенную инфузию изотонического раствора плазмы крови со скоростью 1–2 л/40 мин. Инфузию приостанавливают, когда ДЗЛА возвращается в диапазон 15–18 мм рт. ст. Если артериальную гипотензию устранить не удается, то начинают непрерывную инфузию допамина

периферическую артерию. Существует возможность мониторинга показателей насосной функции сердца посредством доплеровской эхокардиографии.

На кончике катетера Свана-Ганца находится баллончик, который наполняют газом после катетеризации правых отделов сердца. Таким образом, кончик катетера становится плавающим. Ток крови последовательно перемещает плавающий кончик из правого предсердия в правый желудочек, а затем в легочную артерию. В положении катетера в верхней полой вене, правых отделах сердца и легочной артерии суды непрерывно регистрируя кривую колебаний давления крови. Катетеры продолжают заводить все дальше и дальше, пока баллончик не закупорит одну из конечных ветвей легочной артерии. После закупорки конечной ветви давление в просвете катетера (давление заклинивания в легочной артерии) становится практически равным гидростатическому давлению в микрососудах легких и среднему давлению в левом предсердии. Кончик катетера оставляют в просвете ветви легочной артерии, а его баллончик раздувают только при определении давления заклинивания легочной артерии. В зависимости от его величины проводят неотложную терапию больных в состоянии острой сердечной недостаточности (табл. 7.4).

При любой этиологии кардиогенного шока резко падает минутный объем кровообращения. В результате во всех респиронах легких об-

емная скорость тока смешанной венозной крови становится недостаточной относительно минутной альвеолярной вентиляции. Это обуславливает критическое снижение напряжения кислорода в смешанной венозной крови и артериальную гипоксемию, которую не всегда возможно устранить обогащением вдыхаемой газовой смеси кислородом. Дело в том, что поглощение кислорода легкими из-за критического снижения минутного объема кровообращения падает в такой степени, что предельное насыщение кислородом гемоглобина в респиронах уже не может существенно повысить транспорт O₂ от легких на периферию. Кроме того, фактором расстройств легочного газообмена при кардиогенном шоке выступают нарушения микроциркуляции в легких. Их обуславливает преобладание системных и местных вазоконстрикторных влияний над вазодилатирующими эффектами агентов местных стресс-лимитирующих систем.

Неотложные обследование и лечение больного с острой сердечной недостаточностью

У больного с острой сердечной недостаточностью (ОСН) следует быстро установить ее непосредственную причину. В результате становится возможным ослабить действие ведущего звена патогенеза ОСН. Например, идентификация стеноза аортального клапана позволяет посредством оперативного вмешательства восстановить насосные функции левого желудочка.

Наиболее частыми симптомами *ОСН и обострения хронической сердечной недостаточности* являются психомоторное возбуждение, тахикардия, а также одышка. Психомоторное возбуждение обусловлено циркуляторной гипоксией, падением возбуждения механорецепторов артериальной стенки, повышением уровня возбуждения симпатических центров под действием ангиотензина-II при активации ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма и др. Напомним, что уровень возбуждения механорецепторов падает в ответ на систолическую дисфункцию левого желудочка. Тахикардия связана с усилением адренергической стимуляции сердца в силу действия разнообразных причин, связанных с падением насосных функций левого желудочка. Во многом причиной одышки является повышение возбуждения юкстакапиллярных рецепторов легких, обусловленное увеличением в них объема интерстициальной жидкости. Рост ультрафильтрации в легких связан с диастолической дисфункцией левого желудочка.

При тяжелой систолической дисфункции левого желудочка к симптомам острой сердечной недостаточности присоединяются бледность и снижение температуры кожных покровов как следствие спазма резистивных сосудов, а также снижение систолического артериального давления до уровня менее высокого, чем 90 мм рт. ст. Артериальная гипотензия является результатом недостаточности минимального объема кровообращения. Кроме того, о тяжелой систолической дисфункции левого желудочка свидетельствует олигурия вследствие преренальной острой почечной недостаточности. Острая сердечная недостаточность, о которой свидетельствуют все ее перечисленные симптомы, обычно является следствием:

- Обширного инфаркта миокарда;
- Устойчивых сердечных аритмий (мерцательной аритмии, желудочковой тахикардии и др.);
- Таких осложнений острого инфаркта миокарда, как разрыв сосуда и разрыв межжелудочковой перегородки.

Острая сердечная недостаточность (ОСН) является показанием к неотложной терапии, а также к экстренной диагностике и мониторингу насосных функций сердца. Диагностика и лечение при ОСН должны достигать следующие цели: а) выявление ее непосредственной причины (ведущего звена патогенеза); б) повышение систолической функции левого желудочка; в) снижение давления в системе легочной артерии и ультрафильтрации в легких; б) восстановление системного транспорта кислорода в клетку.

Данные рентгенологического исследования и результаты клинического обследования больных позволяют выявить четыре степени тяжести ОСН (классификация Killip, табл. 7.6).

При неотложном лечении острой сердечной недостаточности пациент должен находиться в положении сидя, откинувшись на подушки, при непрерывном обогащении вдыхаемой воздушной смеси кислородом. Это снижает преднагрузку сердца и поступление смешанной венозной крови в систему легочной артерии. В результате одновременно снижается потребность клеток сердца в кислороде и растет его доставка в цитозоль кардиомиоцитов.

Неотложный мониторинг насосных функций сердца, в том числе с использованием катетера Свана-Ганца, — это императив для неотложной терапии при ОСН. Рекомендуют катетеризировать артерию для

Таблица 7.6. Классификация тяжести ОСН (Killip)

Функциональный класс	Признаки расстройств насосных функций сердца	Летальность в стационаре, %
I	Нет признаков систолической и диастолической дисфункций левого желудочка	6
II	Патологический третий сердечный тон, признаки застоя крови в легких (единичные влажные хрипы, жесткое дыхание, появление линий Керли на рентгенограмме)	30
III	Все признаки кардиогенного отека легких	40
IV	Синдром кардиогенного шока	80–90

частого определения величин показателей внешнего дыхания (газов крови). Кроме того, частый забор проб артериальной крови необходим для частого определения величин показателей кислотно-основного состояния. Особое значение имеет слежение за анионным пробелом плазмы (АПП), который растет при диссоциации в клетках и внеклеточном секторе молочной кислоты. Таким образом, обеспечивается контроль за тенденцией лактатного метаболического ацидоза типа А. Тяжесть лактатного ацидоза типа А и соответственно рост АПП находятся в прямой связи с выраженностью расстройств системного кровообращения и микроциркуляции (Millane T., Jackson G., Gibbs C.R. et al., 2000). При этом следует помнить, что устранять метаболический лактатный ацидоз следует нормализацией системного и периферического кровообращения. Внутривенная инфузия раствора бикарбонатного аниона — это крайняя мера. К ней прибегают только при терминальном состоянии.

Действия диуретиков, оказывающих свои эффекты в области петли Генле, используются при отеке легких и кардиогенном шоке часто и патогенетически оправданно. Действия данных лекарств подвергают обратному развитию расстройства насосных функций сердца еще до усиления диуреза. Дело в том, что эффект «петлевых» диуретиков повышает синтез простагландинов как молекулярных агентов местных стресс-лимитирующих систем. Это системное действие особенно выражено в почках. В результате эффекта фуросемида и других препаратов данной группы в почках, легких нормализуется микроциркуляция. Это отчасти устраняет преренальную почечную недостаточность

и расстройства легочного газообмена, которые при кардиогенном шоке связаны не только с падением МОК. Недостаточность внешнего дыхания при кардиогенном шоке отчасти является причиной обусловленных патологическим стрессом расстройств легочной микроциркуляции. В этой связи становится понятным, почему при кардиогенном шоке противопоказаны нестероидные противовоспалительные средства, которые снижают синтез простагландинов как агентов местной стресс-лимитирующих систем. Парентерально вводимые опиоиды (морфин) и опиоиды (диаморфин) обладают рядом благотворных действий при ОШН, кардиогенном шоке и отеке легких высокого давления:

- Снижение тревожности как фактора роста потребности сердца всего организма в кислороде.
- Устранение стенокардии как звена патогенеза острого инфаркта миокарда и кардиогенного шока.
- Расширение вен, снижающее преднагрузку сердца и гидростатическое давление в капиллярах легких.

Нитраты при кардиогенном шоке назначают под язык, вводят внутривенно. Осторожное (без артериальной гипотензии и падения перфузионного давления миокарда) применение действия нитратов приводит к снижению преднагрузки и уменьшает ультрафильтрацию в легких.

При устойчивой артериальной гипотензии, связанной с кардиогенным шоком, применяют бета-одинадреномиметики и другие средства с положительным инотропным действием (добутамин, допамин). Ингибиторы фосфодиэстеразы в настоящее время при ОШН не применяют. Их использование для поддержания системного кровообращения при кардиогенном шоке связано с ростом летальности. Следует помнить, что допамин и другие подобные средства (добутамин, добутекс) в дозах, обеспечивающих положительное инотропное действие, повышают потребность сердца в кислороде, расширяют зону инфаркта и, обостряя гипоксию клеток сердца, повышают риск аритмий. Эти средства применяют для предотвращения терминального состояния до ревазуляризации, то есть устранения тромботической окклюзии венечной артерии (тромболизис, чрезкожная чрезпросветная пластика венечных артерий, аортокоронарное шунтирование) (Ryan T. 1999). Если таким образом выиграть время не удастся, то прибегают к аортальной баллонной контрпульсации или используют механическое

устройство помощи левому желудочку. Цель их использования — сохранение жизни больного до хирургического устранения причины кардиогенного шока при таких осложнениях ОИМ как разрыв межжелудочковой перегородки и митральная регургитация (вследствие инфаркта или разрыва сосочковых мышц и др.).

В настоящее время для выведения из кардиогенного шока используют действие концентрированных растворов глюкозы, инсулина и калия. Одновременное действие глюкозы, калия и инсулина может увеличить содержание в клетках сердца гликогена, а также усилить в кардиомиоцитах аэробный и анаэробный гликолиз. Это устраняет критический гипоксоз клеток сердца, восстанавливая сократимость рабочих кардиомиоцитов (Apstein C.S., 1998). Полагают, что в первые 30–69 мин кардиогенного шока следует признать внутривенную инфузию 400 мл 30% раствора глюкозы, в который следует добавить 60 единиц инсулина (1 единица на 2 г глюкозы с учетом резистентности клеток-мишеней к действию инсулина при патологическом стрессе) и две–три ампулы (по 10 мл) аспаркама.

Аортальная контрпульсация регулируется действием электронного устройства, синхронизированного с электрокардиограммой и фазами сердечного цикла. В диастолу в аорте резко, путем инъекторной подачи инертного газа (гелия и др.) раздувается баллон устройства. Таким образом, обеспечивается рост диастолического давления и перфузионного давления миокарда. В фазу изгнания газ стремительно выходит из баллона. Баллон спадается, и преднагрузка сердца резко падает. Таким образом, увеличивается фракция изгнания левого желудочка и его ударный объем.

Механическое устройство помощи левому желудочку запускается после канюляции полости левого желудочка и аорты. В результате канюляции аорта и полость левого желудочка становятся связанными друг с другом через электронную помпу. Электронный насос, синхронизированный с электрокардиограммой, перекачивает кровь из левого желудочка в аорту, отчасти протезируя ударный объем и снижая фракцию изгнания левого желудочка.

Глава 8. Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность всегда связана с угрозой летального исхода. При этом звеньями танатогенеза выступают гиперкалиемия, метаболический ацидоз и отек нейронов головного мозга. Наиболее частыми непосредственными причинами острой почечной недостаточности являются:

1. Низкая объемная скорость тока крови по почечным артериям.
2. Острая деструкция клубочков с потерей их приносящих и выносящих артериол, а также клубочковых капилляров.
3. Повреждения канальцев нефронов и интерстиция почек.
4. Механическое препятствие оттоку канальцевой жидкости и мочи на уровне мочевыводящих путей.

Острую почечную недостаточность характеризует олигурия.

Олигурия — это снижение объема мочи, выделяемой организмом за сутки, до уровня ниже 400 мл. В результате олигурии падает экскреция с мочой калия, протонов и азотистых шлаков (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Отрицательные следствия олигурии

Следствие олигурии	Механизм	Звено патогенеза критических состояний
Гиперкалиемия	Низкая объемная скорость жидкости в дистальных сегментах нефрона	Расстройства сердечного ритма
Метаболический ацидоз	Недостаточная секреция протонов в просвет канальцев Недостаточное образование аммиака и бикарбонатного аниона клетками канальцев нефрона	Снижение сократимости сердца Падение общего периферического сосудистого сопротивления
Гипонатриемия (состояние избыточного содержания воды в клетках и внеклеточном секторе)	Недостаточная доставка воды и натрия в сегменты нефрона, осуществляющие разведение мочи	Отек нейронов головного мозга и клеток сердца

Преренальные острая почечная недостаточность и азотемия

Преренальная острая почечная недостаточность — это состояние опасного летальным исходом снижения скорости клубочковой фильтрации, обусловленного падением результирующего фильтрующего давления в клубочках без структурных изменений и снижения числа нефронов (Шейман Д.А., 1997).

Результирующее фильтрующее давление в почечных клубочках — это алгебраическая сумма гидростатического давления в капиллярах клубочков, онкотического давления плазмы крови и гидростатического давления в капсуле Боумена (Valtin H., Schafer J.A., 1995) (рис. 8.1).

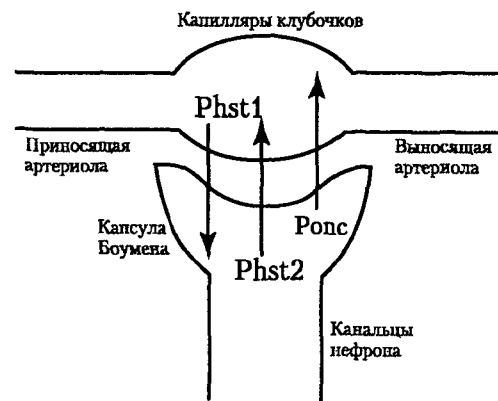


Рис. 8.1. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) находится в прямой связи с общим числом интактных нефронов, гидростатическим давлением в капиллярах клубочков (Phst1), а также с сосудистым сопротивлением выносящей артериолы. СКФ находится в обратной связи с гидростатическим давлением в капсуле Боумена (Phst2), онкотическим давлением плазмы крови (Ponc), а также с сосудистым сопротивлением выносящей артериолы

Благодаря действию систем местной регуляции, объемная скорость тока крови в почках остается стабильной при колебаниях среднего давления в почечных артериях от 80 до 160 мм рт. ст. Поэтому артериальная гипотензия редко вызывает преренальную почечную недостаточность.

Напомним, что гиповолемия и систолическая дисфункция левого желудочка компенсируются адренергической стимуляцией сосудов сопротивления, в том числе и приносящих артериол почечных клубоч-

ков. Рост возбуждения α -адренорецепторов сосудистой стенки служит причиной констрикции резистивных сосудов и роста общего периферического сосудистого сопротивления. Рост общего периферического сосудистого сопротивления направлен на поддержание среднего артериального давления, несмотря на гиповолемию и низкий ударный объем левого желудочка. В соответствии с законом компенсации нарушенных функций акад. П.К. Анохина, данная реакция избыточна относительно вызвавших ее стимулов. Избыточность констрикции приносит артериол повышает сопротивление данных микрососудов в такой степени, что падение гидростатического давления в капиллярах клубочка обуславливает преренальную почечную недостаточность.

Стимулами для избыточной констрикции приносящих артериол ее причинами служат:

1. *Дефициты объемов внеклеточной жидкости, циркулирующей плазмы и крови*, которые развиваются в результате: а) кровопотери; б) обезвоживания (гипернатриемии); в) потерь внеклеточной жидкости при поносе, частой рвоте, по желудочному зонду у больных перитонитом и кишечной непроходимостью; г) секвестрации части внеклеточной жидкости в желудке и кишечнике из-за острой кишечной непроходимости; д) ожоговой болезни, сепсиса и системной воспалительной реакции, патогенез которых составляет интерстициальный отек вследствие высокой проницаемости стенок микрососудов; е) нефротического синдрома, при котором отек интерстиция обусловлен гипоальбуминемией (Kaysen G.A., 1994).
2. *Систолическая дисфункция левого желудочка* (хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, сердечные аритмии и др.). Систолическая дисфункция левого желудочка обуславливает снижение возбуждения барорецепторов стенок сосудов артериального русла. В результате снижения активности барорецепторов растормаживаются симпатические эфференты, иннервирующие приносящие артериолы. Растет адренергическая стимуляция стенок данных микрососудов и возникает их патологическая констрикция.
3. *Адренергическая стимуляция сосудистой стенки, связанная с патологической болью.*
4. *Дефицит эндогенных простагландинов-вазодилаторов* из-за действия нестероидных противовоспалительных средств, нарушающего обмен арахидоновой кислоты.

Констрикция приносящих артериол, активация иннервирующих ткань почек симпатических эфферент при гиповолемии и систолической дисфункции левого желудочка (причины роста уровня возбуждения β -адренорецепторов почечной паренхимы) – все это обуславливает вторичный альдостеронизм. При вторичном альдостеронизме в плазме крови растет концентрация ангиотензина-II. Действие ангиотензина-II повышает образование и высвобождение эндотелиальными клетками эндотелинов, то есть наиболее мощных эндогенных вазоконстрикторов. Высокие действующие концентрации в крови ангиотензинов и эндотелинов усиливают констрикцию приносящих артериол и обостряют преренальную почечную недостаточность.

Рост действующей концентрации в плазме крови ангиотензина-II снижает скорость клубочковой фильтрации и вызывает преренальную почечную недостаточность посредством констрикции мезангиальных клеток, которая снижает общую площадь мембраны, через которую осуществляется клубочковая фильтрация.

Причинами роста сопротивления приносящих артериол и преренальной почечной недостаточности могут быть атеросклероз и тромбоз.

Рост вязкости крови повышает сопротивление приносящих артериол и может обусловить острую почечную недостаточность. Повышение вязкости крови из-за обезвоживания, полицитемии (рост содержания в крови эритроцитов, связанный и не связанный с гипоксией), макроглобулинемии (патологический рост содержания в сыворотке крови белков с молекулярной массой больше 1 млн дальтон) может вызывать тенденцию преренальной острой почечной недостаточности.

О преренальной острой почечной недостаточности свидетельствует преренальная азотемия. *Преренальная азотемия — это патологический рост содержания в плазме крови креатинина и азота мочевины крови вследствие падения скорости клубочковой фильтрации, не связанного с патологическими структурными изменениями нефронов и аномальным снижением их числа.* Снижение скорости клубочковой фильтрации уменьшает клиренс азота мочевины крови. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), обусловленном преренальной почечной недостаточностью, возрастает фракция мочевины в составе ультрафильтрата почечных клубочков, которая реабсорбируется в циркулирующую кровь из просвета канальцев нефрона. Дело в том, что действие причин преренальной почечной недостаточности (гиповолемия, дефицит объема внеклеточной жидкости, патологическая боль, систолическая дисфункция левого желудочка и др.) активирует ренин-ангиотен-

зин-альдостероновый механизм и вызывает вторичный альдостеронизм. При вторичном альдостеронизме растет реабсорбция натрия из просвета канальцев нефрона в перитубулярный интерстиций. Вслед за катионами натрия в интерстиций устремляется канальцевая жидкость. Это разводит мочевины в почечном интерстиции. В результате увеличивается градиент концентраций мочевины между перитубулярным интерстицием и просветом канальцев. Рост градиента обуславливает увеличение реабсорбции мочевины. Активация ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма посредством роста концентрации в циркулирующей крови ангиотензина-II и усиления эффекта данного полипептида на уровне головного мозга повышает секрецию антидиуретического гормона. В результате растет реабсорбция свободной (без катионов натрия) воды в дистальных сегментах нефрона. Это разводит мочевины в интерстиции, что также усиливает ее реабсорбцию при преренальной острой почечной недостаточности.

При преренальной острой почечной недостаточности действуют два фактора снижения клиренса мочевины. Первый – это уменьшение скорости клубочковой фильтрации, а второй – это усиление реабсорбции мочевины. При этом падение скорости клубочковой фильтрации снижает клиренс креатинина, но его реабсорбция из просвета канальцев, как и в физиологических условиях, не происходит. Поэтому клиренс креатинина (К) падает в меньшей степени, чем клиренс азота мочевины крови (АМК). Иными словами, при преренальной острой почечной недостаточности кровь в меньшей степени очищается от мочевины, чем от креатинина. Поэтому острую преренальную почечную недостаточность характеризует рост отношения концентрации сыворотке мочевины к концентрации в ней креатинина (АМК/К). В физиологических условиях данное отношение составляет 10/1.

Ренальная острая почечная недостаточность и азотемия. Этиология и патогенез

Ренальная почечная недостаточность – это следствие потери количества нормальных нефронов, а также их патологических структурных изменений (Agmon Y., Brezis M., 1993).

Самая частая причина острой ренальной почечной недостаточности – это канальцевый некроз (Douglas S., 1992).

Непосредственной причиной острой почечной недостаточности вследствие циркуляторной гипоксии почек и действия нефротоксинов

является некроз клеток почечных канальцев. В результате почечные канальцы обтурируются остатками погибших эпителиоцитов, что блокирует продвижение жидкости по почечным канальцам и вызывает ее перемещение в почечный интерстиций, что называют *утечкой* или *обратным током гломерулярного фильтрата*. Утечку обуславливают:

1. Рост гидростатического давления в просвете почечных канальцев.
2. Дефекты эпителия канальцев вследствие острого канальцевого некроза.

Действие патогенетических механизмов преренальной острой почечной недостаточности может обусловить ишемию почки как причину острого канальцевого некроза (табл. 8.2).

Таблица 8.2. Факторы развития острого некроза канальцев

Ишемия, в том числе и как следствие особого усиления вазоконстрикторных нервных влияний после операций на сердце, аорте и желчных протоках
Побочное нефротоксическое действие антибиотиков (аминогликозиды, амфотерицин В)
Нефротоксическое действие тяжелых металлов (препаратов их содержащих: цисплатин и др.)
Побочное нефротоксическое действие рентгенконтрастных веществ
Действие эндогенных нефротоксинов (миоглобин, гемоглобин, легкие цепи иммуноглобулинов).

Кроме того, ренальную острую почечную недостаточность могут обуславливать некоторые виды гломерулонефритов и острый интерстициальный нефрит.

Отличить ренальную острую почечную недостаточность от преренальной позволяет одновременное определение концентраций в сыворотке крови и моче азота мочевины крови и креатинина, осмоляльности мочи и содержаний в них натриевых катионов (табл. 8.3). При преренальной острой почечной недостаточности активирован ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм. В результате растет реабсорбция натрия из просвета канальцев нефрона и снижается его концентрация в конечной моче. При этом снижение водного диуреза, обусловленное падением скорости клубочковой фильтрации, и рост секреции антидиуретического гормона максимально повышают осмоляльность конечной мочи. Напомним, что при преренальной острой почечной недостаточности действуют стимулы секреции антидиуре-

Таблица 8.3. Различия между преренальной и ренальной острой почечной недостаточностью

Показатель	Омолярность мочи, мОсмоль/кг	Содержание натрия в моче, ммоль/л	Отношение концентрации креатинина в моче к его содержанию в плазме крови	Отношение концентрации азота мочевины в сыворотке крови к концентрации в ней креатинина
Преренальная острая почечная недостаточность	Больше 500	Меньше 20	Больше 40	Больше 10
Ренальная острая почечная недостаточность	Меньше 350	Больше 40	Меньше 20	В среднем 10

тического гормона: недостаточное наполнение кровью артериального русла как причина снижения уровня возбуждения барорецепторов стенок артериальных сосудов (результат падения ударного объема левого желудочка или снижения общего периферического сосудистого сопротивления), дефицит объема внеклеточной жидкости, респираторно-циркуляторная гипоксия и др. Снижение экскреции с мочой внеклеточной жидкости и свободной воды значительно повышает содержание в конечной моче не реабсорбируемого креатинина.

При ренальной острой почечной недостаточности повреждаются клетки-мишени альдостерона и антидиуретического гормона. Кроме того, ренальная почечная недостаточность обычно не связана с действием факторов активации ренин-ангиотенин-альдостероновой системы. Поэтому при ренальной почечной недостаточности моча менее концентрирована и содержит меньше креатинина, чем у больных с преренальной почечной недостаточностью. При этом концентрация в конечной моче натрия при ренальной почечной недостаточности всегда больше, чем у больных с преренальной почечной недостаточностью (следствие вторичного альдостеронизма у больных с преренальной почечной недостаточностью). Вследствие обтурации канальцев нефрона при остром канальцевом некрозе и утечки канальцевой жидкости креатинин реабсорбируется и возвращается в кровь. Одновременно, из-за падения скорости клубочковой фильтрации снижается масса креатинина, попадающая в просвет канальцев нефрона.

Одной из причин падения результирующего фильтрующего давления в данном случае является рост гидростатического давления в капсуле Боумена, вызванный обтурацией канальцев нефрона. Обтурацию канальцев нефрона обуславливает острый канальцевый некроз. Поэтому ренальную острую почечную недостаточность характеризует низкий уровень отношения концентрации креатинина в моче к его содержанию в плазме крови. Из-за действия тех же причин у больных с ренальной недостаточностью меньше отношение содержания азота мочевины в сыворотке крови к концентрации в ней креатинина, чем при острой преренальной почечной недостаточности. Вследствие одинаковой интенсивности реабсорбции креатинина и мочевины у больных с ренальной почечной недостаточностью АМК/К находится в физиологических пределах.

Обструктивная уропатия. Этиология и патогенез

Острая почечная недостаточность может быть следствием закупорки или сдавления мочевыводящих путей на каком-либо уровне выведения мочи (обструктивная уропатия). Ведущее звено патогенеза обструктивной уропатии – это рост гидростатического давления в капсуле Боумена. Следует заметить, что патогенетические механизмы обструктивной уропатии действуют и при ренальной острой почечной недостаточности, обусловленной острым некрозом почечных канальцев, когда остатки погибших эпителиоцитов формируют конгломераты, обтурирующие канальцы нефронов.

При лечении цитолитическими средствами пациентов с миело- и лимфолейкозами деструкция злокачественных клеток приводит к высвобождению дезоксирибонуклеиновой кислоты, фрагменты которой на путях метаболизма превращаются в мочевую кислоту. Когда концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови становится выше 200 мг/л, ее содержание в ультраfiltrате клубочков становится столь высоким, что в канальцах начинается формирование уратных кристаллов. Кристаллы мочевой кислоты обтурируют почечные канальцы, что может обусловить острый канальцевый некроз и ренальную острую почечную недостаточность.

Обструктивная уропатия может вызываться механическим препятствием оттоку мочи на различных уровнях вне почек (таб. 8.4).

Избыточная симпатическая стимуляция сфинктера мочевого пузыря может быть причиной его спазма и обструктивной уропатии.

Таблица 8.4. Механические препятствия оттоку мочи вне почек как причины обструктивной уропатии

Уровень препятствия оттоку мочи или ее блокады	Причины препятствия оттоку мочи
Почечная лоханка	Камень, отторгающийся сосочек, уретеролоханочное сращение
Мочеточник	Лимфома. Опухоли мочеточника, предстательной железы, мочевого пузыря и органов малого таза, мочевой камень, некротизированный почечный сосочек, беременность, стриктура
Мочепускающий канал и шейка мочевого пузыря:	Гипертрофия предстательной железы, опухоли предстательной железы и мочевого пузыря, нейрогенный мочевой пузырь, обтурация мочевым камнем

Такое происходит вследствие патологической боли, побочного действия адреномиметиков, из-за активации симпатических эфферентов диабетической нейропатии и др.

Патогенетические принципы неотложной терапии при острой почечной недостаточности

Прежде всего, следует выявить причину острой почечной недостаточности. Наиболее частыми причинами острой почечной недостаточности являются:

1. Обструктивная уропатия.
2. Гломерулонефрит.
3. Атеросклероз, тромбоз и другие причины расстройств почечного кровотока.
4. Гломерулонефрит.
5. Интерстициальный нефрит.
6. Кристаллизация в просвете почечных канальцев.

Если больным с дефицитами внеклеточной жидкости и свободной воды (тяжелые раненые, состояния после травматических хирургических вмешательств и др.) внутривенно вливают коллоидные растворы (декстранов и др.), то после попадания молекул действующей основы растворов в ультрафильтрат клубочков создаются условия для формирования соответствующих кристаллов в просвете канальцев. В это заключается так называемое нефротоксическое действие декстранов

При преренальной недостаточности стремятся устранить причины снижения результирующего фильтрующего давления в почечных клубочках (табл. 8.5).

Напомним, что в основном летальные исходы, связанные с острой почечной недостаточностью, обусловлены гиперкалиемией и метаболическим ацидозом как причинами сердечных аритмий и расстройств системного кровообращения.

При концентрации калия в сыворотке крови выше 7 ммоль/л показан гемодиализ (табл. 8.6).

Элементы неотложной терапии при острой почечной недостаточности направлены на предотвращение опасных летальным исходом последствий действий звеньев патогенеза острой почечной недостаточности (табл. 8.7).

С целью предупреждения азотемии и голодания при острой почечной недостаточности применяют диету обычной энергетической ценности с низким содержанием белка и высоким содержанием углеводов. Одновременно целенаправленно устраняют дефицит незаменимых аминокислот, назначая соответствующие препараты внутрь или внутривенно (Ikizler T.A., Hakim R.M., 1996).

Адекватное поступление в организм углеводов как источников свободной энергии предотвращает протеолиз с целью утилизации аминокислот как субстратов глюконеогенеза. Напомним, что усиленный протеолиз всегда сопровождается избыточным высвобождением калия из клеточных депо. Таким образом, достаточная по своей энергетической ценности диета с повышенным содержанием углеводов является одним из средств предотвращения критической гиперкалиемии вследствие острой почечной недостаточности.

Альтернативой периодическому гемодиализу при лечении острой почечной недостаточности являются непрерывные гемофильтрация и гемодиализация. При гемофильтрации кровь активно под давлением прокачивают через фильтр крови, отчасти составляемый полупроницаемыми мембранами. Посредством фильтрации через полупроницаемые мембраны при гемофильтрации из крови удаляется излишек жидкости, мочевины, натрия и калия. Гемофильтрация служит показанием к мониторингу концентраций во внеклеточной жидкости калия, натрия. При непрерывной гемодиализации, то есть комбинации гемофильтрации и гемодиализа, подлежащие экскреции осмолы уходят из крови в раствор для диализа через полупроницаемые мембраны под действием диффузионных градиентов. Непрерыв-

Таблица 8.5. Лечебные воздействия, направленные на устранение и предупреждение действия факторов преренальной почечной недостаточности

Фактор преренальной почечной недостаточности	Звенья патогенеза	Лечебные воздействия
Гиповолемия	Вазоконстрикция вплоть до спазма приносящих артериол клубочков	Гемодилюция, то есть инфузия коллоидных и кристаллоидных растворов устраняющая дефицит внеклеточной жидкости и снижающая вязкость крови Регионарная и центральная анальгезия, уменьшающая активацию симпатических эфферент, регулирующих тонус приносящих артериол
Систолическая дисфункция левого желудочка	Снижение ударного объема левого желудочка Рост уровня возбуждения барорецепторов артериальной стенки Активация симпатических эфферент, регулирующих тонус приносящих артериол Вазоконстрикция приносящих артериол клубочков Активация ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма Рост содержания в крови вазоконстрикторов: ангиотензинов, эндотелинов, вазопрессина	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), снижающие постнагрузку, выраженность венозного альдостеронизма и повышающие фракцию изгнания левого желудочка* β ₁ -адренолитики, предотвращающие ишемию миокарда как причину обострения систолической дисфункции левого желудочка Сердечные гликозиды, снижающие дефицит насосных функций сердца посредством роста сократимости Устранения мерцательной аритмии Мочегонные средства, восстанавливающие систолическую функцию желудочков посредством устранения избыточного содержания в организме натрия и внеклеточной жидкости

* при тяжелой сердечной недостаточности констрикция выносящих артериол повышает гидростатическое давление в капиллярах почечных клубочков. Действие ингибиторов АПФ снижает констрикцию выносящих артериол посредством снижения содержания в плазме ангиотензина – II (Koeppen В.М., Stanton В.А., 1997), может вызвать острую почечную недостаточность.

Таблица 8.6. Показания к гемодиализу

Показание к гемодиализу	Звенья патогенеза ОПН
Концентрация калия в сыворотке крови выше 7 ммоль/л, несмотря на консервативную терапию	Критическое падение тока жидкости в дистальных сегментах нефрона Патологическое изменение трансмембранного потенциала кардиомиоцитов
Отек легких	Задержка в организме натрия из-за падения скорости клубочковой фильтрации. Патологический рост объема внеклеточной жидкости
Перикардит	Уремия
Метаболический ацидоз (рН артериальной крови ниже 7,1 при концентрации в плазме бикарбонатного аниона меньше 12 ммоль/л)	Потеря тубулярных эпителиоцитов, секретирующих протоны, образующих аммиак и бикарбонатный анион
Расстройства когнитивных функций, угнетение сознания вплоть до комы, мышечные подергивания, судороги	Интоксикация вследствие падения экскреторных функций почек при уремии (концентрация в сыворотке крови азота мочевины крови более высокая, чем 45 ммоль/л)

Таблица 8.7. Патогенетическая терапия при острой почечной недостаточности

Составляющие синдрома острой почечной недостаточности	Звенья патогенеза	Показания	Элементы терапии
Гиперкалиемия	Критическое падение сократимости сердца как причина стойкой артериальной гипотензии	Патологические изменения электрокардиограммы как признаки гиперкалиемии (см. соответствующую главу)	Внутривенное введение в течение 2–5 минут 10% раствора глюконата кальция* Дозированная ингаляция бета-одн-адренолитика (например, 5–10 мг альбутерола 1 раз в два часа)** Медленное внутривенное введение 50 мл 50% глюкозы с 10 единицами инсулина (под действием инсулина растет системный вход калия в клетку)

Таблица 8.7. Патогенетическая терапия при острой почечной недостаточности

Составляющие синдрома острой почечной недостаточности	Звенья патогенеза	Показания	Элементы терапии
Метаболический ацидоз	Отрицательные инотропное и аритмогенное действия метаболического ацидоза Снижение общего периферического сосудистого сопротивления, обуславливающее стойкую артериальную гипотензию	pH артериальной крови на уровне ниже 7,2	Внутривенная инфузия в течение 15–30 мин 0,2–0,4% раствора бикарбоната натрия***
Патологическое увеличение объема внеклеточной жидкости	Системный интерстициальный отек Патологическое усиление ультрафильтрации в легких	Появление предвестников отека легких (влажные хрипы, выслушиваемые над легкими, мозаичные затемнения легочных полей при рентгенографии)	Мочегонные. Фуросемид (120 мг внутривенно) для усиления натрийуреза Допамин (непрерывная внутривенная инфузия со скоростью 2,5 мкг/кг/мин) – для ослабления констрикции преносящих артериол Нитроглицерин (непрерывная внутривенная инфузия со скоростью 2–10 мкг/кг/мин) – для дилатации вен с целью снижения общего венозного возврата к сердцу Эксфузия 250–500 мл крови

* Действие кальция может усилить кардиотоксический эффект сердечных гликозидов. При одновременных внутривенном введении растворов солей кальция и бикарбоната натрия в плазме образуются комплексные соединения. Общая доза раствора бикарбоната кальция не должна превышать 50 мл.

** Системное возбуждение β-адренорецепторов усиливает вход калия в клетку.

*** При признаках гипокальциемии, обусловленной связыванием бикарбонатных анионами катионов кальция (судороги, расстройств сознания, положительный симптом Хвостека), внутривенно медленно вводят 10 мл 10% раствора глюконата кальция; при необходимости введение раствора глюконата кальция повторяют; суточная доза 10% раствора глюконата кальция не должна превышать 30 мл.

ные гемофильтрация и гемодиализация повышают эффективность всей системы терапии больных в состоянии острой почечной недостаточности, создавая условия для достаточного лечебного питания. Кроме того, данные способы интенсивной терапии больного в состоянии острой почечной недостаточности (ОПН) сокращают длительность ОПН, снижая риск связанной с ней множественной системной недостаточности (Alkhunazi A.M., Schrier R.W., 1996).

Глава 9. Расстройства обмена воды и натрия как причины критических состояний

Патологические изменения объемов внеклеточной жидкости и циркулирующей крови

Предотвращение критических дефицитов объема циркулирующей крови (ОЦК) и объема внеклеточной жидкости (ОВнЖ) — это высший полезный результат систем поддержания оптимального содержания в теле человека натрия и воды. Реакции сохранения ОВнЖ и ОЦК реализуются, несмотря на то, что их результатам являются нарушения постоянства внутренней среды. Например, вторичный альдостеронизм как реакция на потери содержимого желудка задерживает в организме натрий, но вызывает метаболический алкалоз и гипокалию (Halperin M.L., Goldstein M.B., 1994).

Защитными реакциями, предотвращающими критические дефициты ОЦК и ОВнЖ, а также их опасные следствия являются:

1. Изменения системной гемодинамики:
 - а) рост минутного объема кровообращения посредством:
 - констрикции вен для увеличения преднагрузки сердца;
 - роста частоты сердечных сокращений;
 - повышения сократимости сердца;
 - б) увеличение тонуса сосудов сопротивления для поддержания среднего артериального давления, несмотря на дефициты ОВнЖ и ОЦК.
2. Модуляции периферического кровообращения:
 - а) избирательный рост сосудистых сопротивлений прекапиллярного уровня для перераспределения МОК с целью поддержания тока крови в головном мозге, сердце и легких, несмотря на дефициты ОВнЖ и ОЦК;
 - б) спазм прекапиллярных сфинктеров для снижения гидростатического давления в капиллярах, мобилизующего интерстициальную внеклеточную жидкость в сосудистый сектор.
3. Задержка в организме воды и натрия посредством альдостеронизма, а также усиления секреции и действия антидиуретического гормона.

Гормонами медиаторами защитных реакций, направленных на предотвращение критических дефицитов ОЦК и ОВнЖ, являются:

1. Альдостерон.
2. Антидиуретический гормон.
3. Эндогенные катехоламины.
4. Ангиотензин II.
5. Эндотелиальные гормоны, то есть эндотелин 1, тромбоксан А₂, простагландин Н₂.

Медиаторами реакций, ослабляющих действия систем для сохранения ОЦК и ОВнЖ, а также устраняющих их патологическое увеличение, являются:

1. Простагландин Е₂.
2. Атриопептин (предсердный натрийуретический пептид).
3. Оксид азота.

Тахикардия, рост тонуса резистивных сосудов, а также констрикция вен (нейрогенные реакции) происходят в течение минут после значительных потерь внеклеточной жидкости. Задержка натрия и воды почками начинается через 12–24 ч после развития соответствующего дефицита ОВнЖ. Хотя реакция снижения натрийуреза и выделения свободной воды вместе с мочой более отсрочена, афферентное звено реализующей ее системы можно считать высокочувствительным. Снижение ОВнЖ на 2–3% приводит почти к полной элиминации натрия из состава мочи. Такое снижение ОВнЖ происходит вследствие потерь 40–60 мэкв натрия. Если учесть, что внеклеточная жидкость содержит 2500–3000 мэкв натрия, то можно признать, что реакция снижения экскреции натрия и воды вместе с мочой является результатом действия действительно высокочувствительной системы.

Состояние патологического снижения ОВнЖ и ОЦК

Объемы внеклеточной жидкости и циркулирующей крови могут быть патологически снижены в результате низкого потребления с пищей и напитками воды и натрия или в результате потерь натрия и воды во внешнюю среду (внешние потери внеклеточной жидкости). Внешние потери могут происходить посредством экскреции натрия и воды вместе с мочой, или быть внепочечными. Кроме того, часть внеклеточной жидкости может быть недоступной функциональным сис-

темам для достижения полезных результатов, оставаясь в пределах тела больного, в его полостях, интерстициальном и клеточном жидкостных секторах (внутренние потери внеклеточной жидкости (табл. 9.1).

Таблица 9.1. Наиболее частые причины дефицита объема внеклеточной жидкости

Вид дефицита ОВНЖ	Патологические состояния и болезни, звенья патогенеза
В результате низкого поступления натрия и воды во внутреннюю среду с пищей и напитками, а также при проведении интенсивной и другой терапии	Старение как причина угнетения чувства жажды, анорексии и расстройств глотания Патогенный суточный водный баланс Недостаточное поступление натрия и свободной воды во внутреннюю среду у пациентов в тяжелом и бессознательном состоянии (посредством внутривенных инфузий, по гастроэнтеральным зондам, через энтеростомы и др.)
Вследствие почечных потерь	Вследствие побочного действия мочегонных средств, угнетающих реабсорбцию натрия в нефронах (фуросемид и др.). Вода задерживается в составе конечной мочи вслед за натрием В результате осмотического диуреза (гипергликемия) Калий и натрий высвобождаются вместе с мочой вследствие высокой объемной скорости тока канальцевой жидкости в сегментах нефрона. Натрий теряется мочой, несмотря на вторичный альдостеронизм, усиливающий почечные потери калия При центральном несахарном мочеизнурении (потери свободной воды из-за дефицита секреции и действия антидиуретического гормона) При нефрогенном несахарном мочеизнурении (следствие низкой чувствительности клеток-мишеней к антидиуретическому гормону) Вследствие эндокринопатий как причин недостаточной действующей концентрации минералкортикоидов в циркулирующей крови, то есть болезни Аддисона и др. (натрий и вода теряются в результате гипоальдостеронизма, вызывающего тенденции гиперкалиемии и метаболического ацидоза)

Таблица 9.1. Наиболее частые причины дефицита объема внеклеточной жидкости (Продолжение)

Вид дефицита ОВНЖ	Патологические состояния и болезни, звенья патогенеза
Вследствие внепочечных потерь во внешнюю среду	Из-за роста неощутимых потерь, то есть посредством испарения с кожи и при легочном газообмене: <ul style="list-style-type: none"> При компенсаторной гипервентиляции в ответ на артериальную гипоксемию Из-за роста вентиляции при патологической боли, экстремальном отрицательном стрессе (результат регуляции внешнего дыхания по возмущению) Вследствие лихорадки С раневых поверхностей (при тяжелых ранениях и травмах, ожоговой болезни, во время длительных травматичных вмешательств) Из-за кровопотери (внешней или внутренней)
В результате внутренних потерь внеклеточной жидкости	При военно-травматическом шоке из-за несостоятельности компенсаторной реакции аутогемодилуции под действием роста гидростатического давления в капиллярах (см. главу, посвященную патогенезу шока) При сепсисе и системной воспалительной реакции (вследствие вызванного действием флогогенов роста проницаемости стенок микрососудов) При гипоальбуминемии как причине падения коллоидно-осмотического давления плазмы крови (нефротический синдром, алиментарная дистрофия, белковая недостаточность после травматичных операций и тяжелых ранений и др.) Перемещение натрия и воды в некробиотически измененные клетки в результате прекращения активного выведения натрия из клетки (синдром длительного сдавливания, минно-взрывные ранения и травмы)

Следует заметить, что в чистом виде изолированный дефицит в организме натрия и внеклеточной жидкости или недостаточное содержание в нем свободной воды, то есть воды без натрия, — это относительно редкие патологические состояния обмена воды и ионов. Гораздо чаще возникают дефициты натрия и свободной воды при преобладающих тенденциях недостаточности объема внеклеточной жидкости или роста ее осмоляльности (следствие потерь свободной воды). Недостаточное содержание в теле воды — это всегда состояние обезвоживания клеток. Дело в том, что вода незатрудненно мигрирует через наружную клеточ-

ную мембрану под действием градиентов осмотических концентраций. Общий дефицит в организме воды как бы распределяется между внеклеточным и клеточным секторами: 2/3 его приходится на клеточный, а одна треть на внеклеточный жидкостной сектор. Поэтому при недостаточном содержании в теле свободной воды и гипернатриемии (см. ниже в данной главе) первыми симптомами гиперосмолярности выступают не признаки дефицита объема внеклеточной жидкости и гиповолемии, а проявления обезвоживания клеток головного мозга: спутанное сознание, повышенная раздражительность, гиперрефлексия, судороги, кома. Одним из надежных признаков недостаточного содержания в организме свободной воды является сухая и горячая кожа в подмышечных впадинах и паховой области.

Преобладающая тенденция низкого содержания в организме натрия, дефицита объема внеклеточной жидкости и гиповолемии вызывает признаки патологического снижения объемов внеклеточной жидкости и циркулирующей крови. Первыми признаками, которые возникают уже при незначительном дефиците внеклеточной жидкости, являются снижение тургора кожи и напряжения глазных яблок. Следует заметить, что оценка выраженности данных признаков находится в большой зависимости от субъективного фактора. Когда дефицит объема внеклеточной жидкости достигает 5% нормальной величины и более, то возникают ортостатические тахикардия и гипотензия. Под ортостатической гипотензией понимают снижение систолического артериального давления не менее чем на 10 мм рт. ст. при переводе больного из горизонтального положения в вертикальное. Одновременно с возникновением ортостатической гипотензии снижается центральное венозное давление (ЦВД, то есть давление крови в правом предсердии). В настоящее время все чаще для мониторинга отделений интенсивной терапии используют непрерывную регистрацию давления в правом предсердии. Следя за ЦВД, следует помнить, что угнетение насосных функций сердца при тампонаде полости перикарда, рестриктивном перикардите, а также при дисфункциях трехстворчатого клапана и левожелудочковой недостаточности, связанной с острым инфарктом миокарда, вызывает патологический рост ЦВД вне зависимости от изменений объема внеклеточной жидкости. При левожелудочковой недостаточности более надежным показателем соответствия насосной функции сердца объему внеклеточной жидкости является легочное капиллярное давление заклинивания (см. главу, посвященную острой сердечной недостаточности). Из

точное содержание в организме натрия может обусловить периферические отеки. Периферические отеки развиваются после того, как избыток объема внеклеточной жидкости достигнет 3 л. Если исключить действие местных причин отека, то его развитие — это надежный признак патологического избытка внеклеточной жидкости. Кроме периферических отеков о патологическом избытке внеклеточной жидкости говорят симптомы начинающегося или развившегося кардиогенного отека легких, признаки общей венозной гиперемии, а также компенсаторного усиления насосной функции сердца и др.

Внутривенные инфузии при дефиците объема внеклеточной жидкости

Посредством внутривенных инфузий кристаллоидных растворов преследуют две основные цели:

1. Восполнение потерь воды и ионов.
2. Удовлетворение потребности организма в экзогенных воде, натрии, калии, микроэлементах и др.

Если почечные функции не нарушены, то обеспечить нормальное содержание в теле натрия и воды довольно просто. Дело в том, что почки будут задерживать в организме натрий и воду при дефиците их содержания в теле или усиливать натрийурез и выделение воды при избытке объема внеклеточной жидкости и гипонатриемии (см. ниже). При расстройствах почечных функций и аномально высоких потерях натрия и воды следует тщательно рассчитывать величины потерь. Для этого следует знать содержание в теряемых во внешнюю среду жидкостях катионов калия, натрия и хлоридного аниона (табл. 9.2).

У больных в критических состояниях дефицит в теле натрия находится в прямой связи с его массой. Если у больного выявляют неуклонное снижение массы тела, то следует заподозрить дефициты натрия и объема внеклеточной жидкости. Косвенными критериями содержания натрия в организме являются величины центрального венозного давления (давления в правом предсердии), легочного капиллярного давления заклинивания, частоты сердечных сокращений и показателя гематокрита. Особенно к избыточному содержанию в организме натрия и росту объема внеклеточной жидкости у больных с сердечной недостаточностью чувствителен такой показатель, как легочное капиллярное давление заклинивания (см. главу, посвященную острой сердечной недостаточности). Осмолярность раствора,

Таблица 9.2. Содержания в жидкостях теряемых во внешнюю среду катиона натрия, калия и хлоридного аниона

Вид потерь	Состав	Объем жидкости, теряемой за сутки
Физиологические Неощутимые	Свободная вода	12 мл/кг массы тела
С потом	Натрий — 18–97 мэкв/л Калий — 1–15 мэкв/л Хлоридный анион — 18–97 мэкв/л	В тропических и пустынных климатических условиях могут составлять несколько литров в день
С мочой	Суточные потери: Натрий — 75–170 мэкв Калий — 40–60 мэкв Хлоридный анион — 115–145 мэкв	300–1500 мл в день
Патологические Желудочное содержимое	Натрий — 30–90 мэкв/л Калий — 5–12 мэкв/л Хлоридный анион — 50–124 мэкв/л	Определяется посредством тщательного измерения
Со стулом при диарее	Натрий — 50–100 мэкв/л Калий — 20–40 мэкв/л Хлоридный анион — 40–80 мэкв/л	Определяется посредством тщательного измерения

который используют для внутривенных инфузий с целью устранения дефицитов в организме натрия, внеклеточной жидкости и свободной воды зависит от признаков дефицита свободной воды в клетках головного мозга (спутанное сознание, повышенная раздражительность, гиперрефлексия, судороги, кома) и от концентрации натрия в сыворотке крови. Следует заметить, что признаки избыточного наводнения клеток головного мозга почти идентичны симптомам дефицита в свободной воды. Поэтому возможность быстрого определения концентрации натрия в сыворотке крови — это повседневная необходимость в отделениях интенсивной терапии. При тяжелой гипонатриемии, то есть при концентрации натрия в сыворотке крови в диапазоне 115–120 мэкв/л, прибегают к внутривенной инфузии 3–5% раствора натрия хлорида; кроме того, при тяжелой гипонатриемии потреблен

экзогенной свободной воды ограничивают 1 л в сутки (см. ниже о лечении гипонатриемии). При гипернатриемии и гиперосмоляльности сыворотки крови дефициты в организме натрия и воды устраняют внутривенной инфузией гипоосмоляльных растворов (0,45% раствор NaCl и др.).

Общий объем инфузионной терапии и регидратации энтеральным путем при восполнении дефицитов натрия и воды составляют:

1. Величина дефицита.
2. Величина физиологических потерь.
3. Величина патологических потерь (см. табл. 9.2).

При интенсивной терапии за сутки производят инфузию 1/2 данного объема, а 1/4 его вливают (вводят по назогастроэнтеральному зонду и др.) в течение первых восьми часов. При шоке скорость инфузии должна быть выше. При интенсивной терапии тщательно следят за тем, чтобы вместе с жидкостями для регидратации (устранения дефицита натрия и воды) во внутреннюю среду поступало достаточное количество калия.

Гипонатриемия

Гипонатриемия — это патологическое состояние избыточной задержки в организме свободной воды, о которой свидетельствует снижение концентрации натрия в сыворотке крови до уровня ниже 136 ммоль/л. Гипонатриемия может развиваться как при дефиците объема внеклеточной жидкости, так и при его патологическом увеличении. Чаще гипонатриемия развивается у пожилых людей и стариков (Kokko J.P., Tannen R.L., 1996).

Дефицит ОВнЖ (табл. 9.1) служит причиной усиления секреции антидиуретического гормона (АДГ). В результате в организме растет содержание свободной воды. Это снижает концентрацию натрия во внеклеточной жидкости при дефиците ее объема. Инфузии осмоляльных относительно внеклеточной жидкости растворов (Рингера и др.) устраняют дефицит ОВнЖ. В результате элиминируется стимул секреции АДГ. Таким образом, устраняется задержка воды во внутренней среде и клетках, обусловленная избыточным действием антидиуретического гормона. У части больных с гипонатриемией патологическое снижение концентрации натрия в сыворотке крови является одним из признаков синдрома неадекватно повышенной секреции

антидиуретического гормона. Кроме гипонатриемии, синдром характеризуют (Наускок G.B., 1995):

1. Рост осмоляльности мочи.
2. Рост экскреции натрия вместе с мочой.
3. Разведение плазмы крови свободной водой как причина снижения концентрации в сыворотке крови азота мочевины и креатинина.
4. Отсутствие отеков.

Чаще синдром развивается у пожилых больных.

Усиленная секреция антидиуретического гормона — это все элемент стресса, вызванного патологической болью, гипоксией и другими критическими состояниями. *Можно считать, что патогенез критических состояний всегда составляется тенденцией гипонатриемии.*

При состояниях, характеризующихся низкой скоростью клубочковой фильтрации (сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени, острый гломерулонефрит и др.), падает доставка натрия и воды в сегменты нефрона, осуществляющие водный диурез (разведение мочи). В результате водный диурез падает, и начинают действовать патогенетический механизм гипонатриемии. Кроме того, при некоторых из данных состояний снижено наполнение артериального русла. При сердечной недостаточности тому причиной является систолическая дисфункция левого желудочка. У больных с нефротическим синдромом низкое наполнение артериального русла — следствие перемещения части внутрисосудистого объема в интерстициальный сектор из-за падения коллоидно-осмотического давления плазмы. При циррозе печени вследствие роста сопротивления кровотоку из системы воротной вены в нижнюю полую вену падает общий венозный возврат. Кроме того, цирроз обуславливает секвестрацию части внеклеточной жидкости вследствие асцита. Дефицит объема внеклеточной жидкости у больных с циррозом служит одной из причин снижения преднагрузки сердца и недостаточного наполнения артериального русла. При циррозе эндотелиальные клетки синусоид отвечают на рост силы трения об эндотелиоциты клеток крови усиленным высвобождением окиси азота. Системное действие окиси азота снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, что уменьшает артериальное наполнение артериального русла (Martin P.Y. et al., 1998).

Недостаточное наполнение артериального русла вследствие падения общего венозного возврата (дефицит объема внеклеточной жидкости и др.), систолической дисфункции левого желудочка и падения общего периферического сосудистого сопротивления всегда вызывает вторичный альдостеронизм и усиливает секрецию антидиуретического гормона (Schrier R.W., Abraham T., 1999). В результате при болезнях и патологических состояниях, патогенез которых составляется данными дисфункциями (сердечная недостаточность, цирроз печени и др.), возникают тенденции патологического роста объема внеклеточной жидкости и гипонатриемии (следствие задержки в теле человека свободной воды из-за избыточного действия антидиуретического гормона).

При гипергликемии, обусловленной сахарным диабетом первого типа, вода выходит из мышечных клеток и адипоцитов во внеклеточный сектор, где выше осмотическая концентрация глюкозы. В результате натрий разводится во внеклеточной жидкости и развивается гипонатриемия.

При концентрации натрия в сыворотке крови на уровне ниже, чем 115 ммоль/л, развивается терминальное состояние вследствие отека клеток головного мозга.

Гипонатриемия — это маркер отека всех клеток организма, который особенно быстро приводит к критическому росту давления именно в нейронах головного мозга, заключенных в ригидные стенки полости черепа.

При концентрации натрия во внеклеточной жидкости ниже 120 мэкв/л возникают симптомы изменений состояния и дисфункций клеток головного мозга: головная боль, тошнота, рвота, изменения ментального статуса, повышенная раздражительность, гиперрефлексия, судороги, кома, дыхание Чейн-Стокса. Симптомы дисфункций ЦНС вследствие гипонатриемии служат показанием к ее неотложной коррекции посредством инфузии гиперосмоляльных растворов. Целью инфузионной терапии в данном случае служит подъем концентрации натрия в сыворотке на 1–2 мэкв/л. Этого обычно достигают посредством инфузии 200–300 мл 3% раствора хлорида натрия в течение 4–6 часов. При концентрации натрия в сыворотке на уровне ниже 105 мэкв/л прибегают к действию диуретиков (фуросемид и др.).

Симптомы дисфункций ЦНС исчезают при возвращении концентрации натрия в сыворотке в диапазон 120–125 мэкв/л. При быстром возвращении концентрации натрия на уровень выше 140 мэкв/л

нередким является такая ятрогения, как миелинолиз в области головного мозга, повреждающий центры, регулирующие дыхание и кровообращение. Особенно часто миелинолиз в области мостика встречается у алкоголиков и пациентов, страдающих от экзогенного интоксикация.

Гипернатриемия

Гипернатриемия — это состояние вследствие потерь организмом свободной воды, которые преобладают над потерями натрия. Основным признаком гипернатриемии свидетельствует рост концентрации натрия в сыворотке крови до уровня выше 145 ммоль/л (Rose D.B., 1994).

Обычно гипернатриемия является результатом потерь свободной воды, преобладающих над потерями натрия, при недостаточном поступлении свободной воды из внешней среды во внутреннюю. Потери воды во внешнюю среду как причины гипернатриемии обычно связаны с избыточным выведением свободной воды вместе с мочой, увеличенными внепочечными потерями свободной воды.

Особенно часто гипернатриемия развивается у пожилых больных. У 43% пациентов старше 60 лет при поступлении в стационар выявляют гипернатриемию. Наиболее частыми причинами гипернатриемии у пожилых больных являются:

1. Неспособность стариков обслуживать себя.
2. Угнетение чувства жажды.
3. Низкая концентрационная способность почек вследствие:
 - осмотического диуреза при гипергликемии и других патологических состояниях;
 - побочного действия петлевых диуретиков;
 - потери нефронов в результате заболеваний почек и похворности старения.
4. Рост неощутимых потерь свободной воды в результате лихорадки и тахипноэ.

По мере старения растет секреция антидиуретического гормона в ответ на увеличение осмоляльности внеклеточной жидкости и плазмы крови, но снижается реакция усиления высвобождения аргинина вазопрессина на дефицит объема внеклеточной жидкости и недостаточное наполнение артериального русла. Кроме того, у стариков снижается образование ангиотензина-II. Сниженное образование ангиотен-

зина-II в пожилом возрасте обусловлено низкой активностью ренина в плазме крови и ослабленной конверсией ангиотензина-I в ангиотензин-II. Недостаточное системное действие ангиотензина-II служит причиной недостаточно выраженного чувства жажды, ослабленной секреции антидиуретического гормона, а также низкой концентрационной способности почек.

Ятрогенная гипернатриемия — это следствие недостаточного поступления воды во внутреннюю среду посредством интенсивной и поддерживающей терапии. Ятрогенная гипернатриемия чаще развивается у больных, которым производят искусственное парентеральное и энтеральное питание. Нередко данное патологическое состояние обмена воды и натрия развивается у больных в коматозном состоянии.

Летальность при гипернатриемии колеблется в пределах 42–70% и не зависит от ее тяжести. Летальность меньше в том случае, когда гиперосмоляльность внеклеточной жидкости выявляют при поступлении в стационар. Дело в том, что в таком случае обычно сразу начинают регидратацию внутривенным или энтеральным путем.

У значительной части пациентов с циррозом печени гипернатриемия является осложнением терапии печеночной энцефалопатии с использованием эффекта лактулозы, побочное действие которой вызывает осмотический диурез. Осложнением полного парентерального питания у части пациентов является гипергликемия, обуславливающая осмотический диурез как причину гипернатриемии.

Гипернатриемия у части больных вызывается поступлением во внутреннюю среду натрия без потерь свободной воды. Такой может быть причина гипернатриемии у больных с нарушениями умственных функций и у детей, когда плохой уход обуславливает недостаточное потребление свободной воды с пищей и напитками. При терминальном состоянии или при метаболическом ацидозе со снижением концентрации бикарбонатного аниона до уровня ниже 8 ммоль/л возникают показания к внутривенной инфузии гипертонических растворов натрия бикарбоната. В результате после реанимационных мероприятий и терапии ацидоза выявляют гипернатриемию.

Гипернатриемия характеризует центральный несахарный диабет, являясь следствием недостаточных секреции и действия антидиуретического гормона. Чаще всего центральный несахарный диабет развивается в связи с операциями на гипофизе или черепно-мозговыми травмами. Кроме того, центральное несахарное мочеизнурение возникает вследствие: а) послеродового некроза нейрогипо-

физа; б) интракраниальных опухолей; в) инфильтративных заболеваний центральной нервной системы (саркоидоза или гистиоцитоз); г) в некоторых случаях центральный несахарный диабет может быть наследственным или идиопатическим. В зависимости от уровня режидений гипофиза центральное несахарное мочеизнурение может быть постоянным или временным. У некоторых больных выявляется недостаточную секрецию антидиуретического гормона в ответ на осмоляльность плазмы крови. У части пациентов образование антидиуретического гормона (АДГ) растет в соответствии с увеличением осмоляльности, но снижено высвобождение АДГ из депо нейрофизина. У таких пациентов сохраняется реакция роста высвобождения АДГ в ответ на дефицит объема циркулирующей крови, составляющей 10% нормального значения, и действие карбамазепина.

Нефрогенный несахарный диабет может быть врожденным. У части больных развивается вследствие побочного действия ингаляционных анестетиков (метоксифлюран, фторотан), амфотерицина, лития карбоната. Преходящее нефрогенное несахарное мочеизнурение связано с беременностью. Состояние неадекватности нефронов к действию антидиуретического гормона может быть следствием: а) осмотического диуреза; б) потери концентрации способности почек вследствие патологических изменений их паренхимы (нефропатия при серповидноклеточной анемии, хроническая интерстициальная болезнь почек); в) гипокалиемии; г) гипокальциемии.

В основном клиническая картина синдрома гипернатриемии складывается из следствий обезвоживания церебральных нейронов: спутанного сознания, судорог и комы. Аутопсийные исследования нередко выявляют очаги некроза головного мозга, субкортикальные и субарахноидальные кровоизлияния, а также венозный тромбоз различной локализации. При хронической гипернатриемии в нейронах головного мозга и межнейрональных пространствах компенсируется содержание осмолей, которые удерживаются в нервной ткани задерживая в ней воду. Поэтому летальность при хронической гипернатриемии меньше, чем при остром обезвоживании с ростом концентрации натрия в сыворотке крови.

Выделение больших объемов гипотоничной мочи является признаком центрального или нефрогенного несахарного мочеизнурения. Причинами потерь свободной воды могут быть: а) частая рвота; б) интенсивное потоотделение при лихорадке; в) диарея; г) р

неощутимых потерь при гипервентиляции (патологическая боль, отрицательный психоэмоциональный стресс, искусственная вентиляция легких, в ответ на артериальную гипоксемию и др.); д) усиление перспирации посредством роста испарения воды с раневых поверхностей (травматические вмешательства, тяжелые ранения и травмы, ожоговая болезнь и др.). Все причины усиленных потерь свободной воды являются признаками высокого риска гипернатриемии. При гипернатриемии вследствие усиленных потерь свободной воды внепочечными путями, преобладающих над потерями натрия, компенсаторно снижается объем диуреза и концентрация натрия в моче (следствия вторичного альдостеронизма и роста секреции антидиуретического гормона).

У части больных в состоянии гипергликемической гиперосмолярной некетотической комы нередко развивается гипернатриемия. Ее причины в данном случае — это осмотический диурез и вторичный альдостеронизм в ответ на дефицит объема внеклеточной жидкости. Вторичный альдостеронизм обуславливает преобладание потерь свободной воды над потерями натрия у больных в состоянии гипергликемической гиперосмолярной некетотической комы.

При неотложной терапии гипернатриемии питьем, по гастроэнтеральному зонду или внутривенными инфузиями устраняют дефицит в организме свободной воды. Для внутривенных инфузий используют 5% раствор глюкозы. Слишком быстрая инфузия раствора глюкозы вызывает глюкозурию и осмотический диурез, обуславливающий потери натрия и воды. При дефиците объема внеклеточной жидкости как причине шока прибегают к внутривенным инфузиям кристаллоидных и коллоидных растворов. Скорость снижения осмоляльности внеклеточной жидкости и плазмы крови посредством регидратации не должна превышать 2 мосм/л/ч. При большей скорости снижения осмоляльности возникает тенденция отека клеток головного мозга. Гипернатриемия, которая развилась за сутки, как правило, устраняется регидратацией в течение 24 ч. Хроническую гипернатриемию не устранить быстрее, чем за 48 часов. Общий дефицит в организме свободной воды рассчитывают по формуле:

$$\text{Дефицит (л)} = \text{ОСВ (л)} - 140 (\text{мэкв/л}) \times \text{ОСВ (л)} / [\text{Na}^+] (\text{мэкв/л}),$$

где ОСВ — нормальное общее содержание воды в теле; $[\text{Na}^+]$ — концентрация катиона натрия в сыворотке крови.

При центральном несахарном мочеизнурении прибегают к действию препаратов экзогенного антидиуретического гормона. Если кон-

центрация натрия в сыворотке ниже 155 мэкв/л, а сознание пациента ясное, то один раз в сутки интраназально вводят 0,1–0,4 мл препарата десмопрессина ацетата. Если концентрация натрия в сыворотке ниже 155 мэкв/л, а сознание спутанное или развилась кома, то подкожно вводят 5–10 единиц водорастворимого вазопрессина.

При нефрогенном несахарном мочеизнурении используют действие диуретиков тиазидовой группы при ограничении потребления натрия хлорида с пищей и напитками.

Глава 10. Нарушения обмена калия и кальция как причины критических состояний

Гипокалиемия

Под гипокалиемией понимают патологическое состояние вследствие снижения концентрации калия во внеклеточной жидкости, которому соответствует падение содержания калия в сыворотке крови ($[K^+]$) до уровня ниже 3,5 ммоль/л (мэкв/л).

Гипокалиемия — это наиболее частое из нарушений водно-солевого обмена. Концентрацию калия в сыворотке на уровне ниже 3,6 ммоль/л выявляют у 20% пациентов, находящихся в стационаре. У одной четверти таких больных концентрация калия в сыворотке крови меньше 3,0 ммоль/л, что опасно критическими расстройствами сердечного ритма. У 10–40% больных, которые находятся на амбулаторном лечении с использованием диуретиков тиазидового ряда, причиной гипокалиемии служит действие данных мочегонных средств (Hoes A.W., Grobbee D.E., Peet T.M. et al., 1994). Гипокалиемия при концентрации калия в сыворотке крови в пределах 3,5–3,0 ммоль/л повышает риск летального исхода у пациентов с болезнями сердца и сосудов. В этой связи можно считать, что гипокалиемия всегда служит показанием к терапии, направленной на восстановление нормальной $[K^+]$ (Genlari E.J., 1998).

Калий свободно мигрирует через наружную клеточную мембрану под действием градиентов своих осмотических концентраций, а также для поддержания электронейтральности жидкостных секторов организма. Поэтому возможны две основные причины гипокалиемии:

1. Потери калия во внешнюю среду как причина его патологически низкого содержания в организме (гипокалии).
2. Перемещение калия в клеточный сектор из внеклеточного.

В большинстве случаев гипокалия и снижение $[K^+]$ развиваются одновременно. Условием гипокалиемии является недостаточное поступление экзогенного калия во внутреннюю среду. Дело в том, что при гипокалии и гипокалиемии почки продолжают выделять калий вместе с мочой. Поэтому, когда в послеоперационном периоде растет выделение калия во внешнюю среду или в случае потерь калия, обусловленных диареей, недостаточное возмещение дефицита $[K^+]$ быстро приводит к гипокалиемии.

Общее содержание калия в организме и его перераспределение между клетками и внеклеточным сектором регулируется действием ряда гормонов. При этом высокое отношение содержания калия в клетке к его концентрации во внеклеточной жидкости (в плазме сыворотке крови) поддерживается посредством действия двух систем гормональной регуляции. Инсулин и эндогенные катехоламины усиливают входение калия в клетку, повышая активность Na^+/K^+ -АТФазы плазматической мембраны. Гиперкалиемия повышает секрецию инсулина, а гипокалиемия угнетает секрецию данного гормона. Блокада β -адренорецепторов (побочное действие β -адреноблокаторов) повышает концентрацию калия во внеклеточной жидкости и сыворотке крови. Эффект β -адреномиметиков снижает содержания калия во внеклеточной жидкости и сыворотке. Данный эффект лекарственных средств не зависит от общего содержания калия в организме. Синтез Na^+/K^+ -АТФазы плазматической мембраны усиливается действием тиреоидных гормонов, что объясняет гипокалиемию вследствие гипертиреоза. Введение во внутреннюю среду экзогенного бикарбоната натрия вызывает умеренное перемещение калия в клетку. Дело в том, что экзогенные бикарбонатные анионы быстро расходуются на нейтрализацию протонов системой главного внеклеточного буфера. В результате во внеклеточном секторе высвобождаются катионы натрия, которые вытесняют калиевые катионы из внеклеточного сектора в клетку.

До сих пор остается неясным, влияет ли альдостерон на перераспределение калия между клеткой и внеклеточным сектором. Действие данного минералкортикоида повышает экскрецию калия вместе с мочой, что может снизить содержание калия во всем организме, есть вызывать гипокалию.

Катион калия свободно мигрирует из клеточного сектора во внеклеточный сектор и обратно. При этом калий мигрирует в соответствии с градиентами своих осмотических концентраций, а также для поддержания электронейтральности жидких сред организма. Гипокалиемия может быть следствием или общего снижения содержания катиона в организме (*гипокалиии*), или миграции калия из внеклеточного сектора в клетки. В большинстве случаев снижение содержания калия в клетках и уменьшение его концентрации в сыворотке крови происходят одновременно. Иными словами, *обычно гипокалиемия сопровождается*

Непосредственными причинами гипокалиемии (табл. 10. 1) являются:

1. Низкое поступление экзогенного калия во внутреннюю среду с пищей и напитками (причина гипокалиемии и гипокалиии).
2. Потери калия во внешнюю среду (причина гипокалиемии и гипокалиии).
3. Миграция калия в клетки (причина гипокалиемии, которая может развиваться без гипокалиии).

При острых массивных потерях калия во внешнюю среду почки не способны задерживать калий в организме. Дело в том, что гипокалиемия, как правило, сочетается с дефицитом внеклеточной жидкости того или иного происхождения (частая рвота, потери содержимого желудка и кишечника по назогастральному зонду, диарея и др.). В ответ на дефицит внеклеточной жидкости развивается первичный альдостеронизм, то есть состояние повышенной секреции альдостерона при высокой активности ренина в плазме крови. Альдостеронизм задерживает в организме натрий и сохраняет объем внеклеточной жидкости. Достижение этого иерархически высшего относительно предотвращения гипокалиии и гипокалиемии результата достигается ростом реабсорбции натрия из просвета канальцев нефронов. Рост реабсорбции натрия невозможен без усиления секреции калия в просвет канальцев нефрона и усиления его выведения вместе с мочой. Поэтому гипокалиемии нередко сопутствует усиление почечных потерь калия.

Вероятность гипокалиии и гипокалиемии более высока у пожилых пациентов. Дело в том, что одинокие старики не в состоянии приобрести продукты с высоким содержанием калия, а также не могут употреблять их в пищу из-за потери зубов. У престарелых людей нередко выявляют неспособность к проглатыванию относительно твердых по консистенции овощных и других продуктов с высоким содержанием калия. Кроме того, пожилые больные нередко принимают внутрь мочегонные средства, повышающие потери калия во внешнюю среду вместе с мочой.

Действия лекарственных средств как причины гипокалиемии

В настоящее время для устранения отека слизистой оболочки носа и нижележащих дыхательных путей, с целью расширения бронхов при

Таблица 10.1. Причины гипокалии и гипокалиемии

Вид гипокалии	Причины гипокалии и гипокалиемии
Вследствие недостаточного поступления калия вместе с пищей во внутреннюю среду	Связанные с пожилым возрастом экзогенное голодание недостаточное пережевывание пищи и расстройства глотания Диета с низким содержанием калия Использование для полного парентерального питания растворов с низким содержанием калия
Вследствие потерь из просвета желудочно-кишечного тракта	Рвота Диарея По назогастроэнтеральному зонду По энтеростомам и др.
Обусловленная потерями калия вместе в мочой	Полиурическая фаза острой почечной недостаточности Побочное действие диуретиков (меньше выражено у агонистов альдостерона) Вследствие высокой действующей концентрации минералокортикоидов: • При синдроме Кушинга • Из-за первичного альдостеронизма • При лечении с использованием действия экзогенных глюкокортикоидов
Из-за перемещения калия в клетку	При лечении диабетического кетоацидоза с использованием повышенных доз инсулина и внутривенных вливаний раствора гидрокарбоната натрия При метаболическом или респираторном ацидозе

бронхиальной астме, а также для устранения избыточного сокращения матки используется целый ряд лекарственных средств, обладающих β_2 -адреномиметическим действием. После однократного применения при обострении обструктивных расстройств вентиляционно-обменного аппарата дозированного аэрозоля β_2 -адреномиметика $[K^+]$ снижается на 0,4 ммоль/л. В течение часа после повторной ингаляции величина снижения $[K^+]$ достигает 1 ммоль/л. Снижение $[K^+]$, вызванное действием аэрозолей β_2 -адреномиметиков, может сохраняться до четырех часов. Токолитические средства, ритодрин и нилидрин, снижают $[K^+]$ на 2,5 ммоль/л в течение шести часов после внутривенного введения данных препаратов, снижающих силу сокращений матки и прекращающих схватки.

Ксантины, эуфиллин (теофиллин) и кофеин не являются β_2 -адреномиметиками, но усиливают высвобождение эндогенных катехо-

минов. Кроме того, ксантины повышают активность Na^+/K^+ -АТФазы, являясь ингибиторами клеточной фосфодиэстеразы. Таким образом, эффект ксантинов запускает действие двух механизмов роста активности Na^+/K^+ -АТФазы. Рост активности Na^+/K^+ -АТФазы вызывает гипокалиемию. Известен такой побочный эффект зуфиллина при его нерационально длительном использовании, как гипокалиемия, вызывающая опасные расстройства сердечного ритма. Несколько чашек кофе содержат дозу кофеина, которая снижает $[K^+]$ на 0,4 ммоль/л (Passmore A.P., Kondowe G.B., Jonstone G.D., 1986).

В эксперименте было показано, что блокаторы кальциевых каналов угнетают захват калия клетками. В своих обычных дозах данные средства на концентрацию калия в сыворотке крови не влияют. Известно только, что к гипокалиемии приводит действие верапамила в массивной дозе. Эффект противомаларийного препарата хлорохина при его использовании в массивной дозе также вызывает гипокалиемию посредством угнетения выхода калия из клеток, которые находятся в состоянии возбуждения. Инсулин усиливает вход калия в клетку на системном уровне. Гипокалиемия вследствие побочного действия инсулина может стать клинически значимой при устранении диабетического кетоацидоза посредством использования действия массивной дозы инсулина.

Наиболее частой причиной гипокалиемии является побочное действие мочегонных средств. Как диуретики тиазидовой группы, так и диуретики, действующие в области петли Генле (петлевые диуретики), блокируют реабсорбцию натрия, которая является вторичной относительно активной реабсорбции хлоридного аниона из просвета канальцев нефрона. При этом они действуют на разные виды белков, являющихся элементами ионных каналов наружной клеточной мембраны тубулярных эпителиоцитов. В результате увеличивается поступление натрия вместе с канальцевой жидкостью в собирательные канальцы нефронов. Рост поступления натрия в собирательные канальцы усиливает реабсорбцию Na^+ из их просвета. Усиление реабсорбции натрия повышает электрохимический градиент, обуславливающий секрецию калия. В результате растут потери калия вместе с мочой. Тяжесть гипокалиемии находится в прямой связи с дозой мочегонных тиазидовой группы и значительней в случае диеты с повышенным содержанием поваренной соли. Одновременные действия фуросемида или буметанида (петлевого диуретика) всегда вызы-

вают гипокалиемию, несмотря на назначение препаратов калия внутривенное введение их растворов. Гипокалиемия как следствие побочного эффекта мочегонных средств обычно связана с тенденцией метаболического алкалоза при концентрации бикарбоната аниона в плазме крови в пределах от 28 до 36 ммоль/л. Мочегонное средство ацетазоламид усиливает экскрецию калия посредством утилизации реабсорбции натрия, связанной с секрецией протонов в просвет канальцев. Побочное действие данного лекарственного средства вызывает гипокалиемию (следствие низкой доставки натрия в собирательные канальцы) и метаболический ацидоз (результат низкой секреции протонов в просвет канальцев в обмен на натрий).

Флюдрокортизон — это препарат минералкортикоидов, который назначают внутрь. Как экзогенный минералкортикоид данное средство усиливает экскрецию калия. При нерациональном использовании эффект препарата вызывает гипокалию. Такие экзогенные глюкокортикоиды, как преднизон и гидрокортизон, не обладают прямыми действиями на секрецию калия в просвет почечных канальцев, но повышают экскрецию калия своим неспецифическим действием, которое состоит в повышении скорости клубочковой фильтрации и росте доставки натрия в собирательные канальцы. Госсипрол (ингибитор сперматогенеза, который назначают внутрь), вызывает гипокалиемию посредством торможения активности фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы.

Пенициллин и его синтетические производные, когда их вводят внутривенно и в больших дозах, усиливают экскрецию калия посредством увеличения доставки натрия в дистальные сегменты нефрона. Антибиотики аминогликозидовой группы, циспластин (препарат для лечения злокачественных опухолей), фоскарнет (антивирусный препарат) усиливают потери калия вместе с мочой через торможение секреции протонов эпителиоцитами собирательных канальцев, а также вызывая дефицит в организме магния.

Частое использование действия слабительных и клизмирование кишечника для снижения массы тела может быть причиной избыточных потерь калия во внешнюю среду вместе с кишечным содержимым.

Патологическое перемещение калия в клетку из внеклеточного сектора

Одним из следствий системного действия тиреоидных гормонов как стимуляторов анаболических процессов является усиление входа

калия в клетку. При гипертиреозе может развиваться гипокалиемия при $[K^+]$ на уровне ниже 3 ммоль/л. У пациентов с гипертиреозом синдромом гипокалиемии возникает внезапно и в основном складывается из выраженной мышечной слабости и паралича. Чаще гипокалиемия вследствие гипертиреоза возникает у больных азиатского происхождения. В странах Азии у больных с гипертиреозом частота гипокалиемии составляет 2–8%. Иногда гипокалиемия проявляется лишь умеренной мышечной слабостью. У части таких пациентов ошибочно выявляют *периодический семейный паралич* (Stedwell R.E., Allen K.M., Binder L.S., 1992). Назначение препаратов калия внутрь быстро устраняет как гипокалиемию вследствие гипертиреоза, так и периодический семейный паралич.

Периодический семейный паралич — это моногенная болезнь, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ее причина — это мутация гена, кодирующего дигидропиридиновый рецептор (кальциевый канал, состояние которого зависит от величины трансмембранного потенциала). Данная монофакториальная болезнь характеризуется внезапными пароксизмами паралича вследствие снижения $[K^+]$ до уровня ниже 2,5 ммоль/л. Приступы паралича могут вызываться употреблением пищи с высоким содержанием углеводов, поваренной соли, а также физической нагрузкой. Для лечения семейного периодического паралича используют диуретики со свойствами антагонистов альдостерона. Внутривенное введение растворов препаратов калия может быть неотложным лечебным мероприятием, устраняющим паралич как состояние, угрожающее жизни пациентов с семейным периодическим параличом.

При белой горячке $[K^+]$ снижается в среднем на 1 ммоль/л. Тяжесть гипокалиемии при *delirium tremens* находится в прямой связи с концентрацией в плазме крови эндогенного адреналина. Поэтому гипокалиемию при белой горячке предположительно можно считать следствием возбуждения β_1 -адренорецепторов.

При избыточном приеме внутрь рентгенконтрастных препаратов бария может возникнуть гипокалиемия. Барий блокирует выход калия из клетки, вызывая гипокалиемию, мышечную слабость и рhabdomyolysis. При этом отравление препаратами бария вызывает рвоту и диарею, которые усиливают гипокалиемию. Отравление барием служит показанием к немедленному внутривенному введению растворов препаратов калия.

Лечение тяжелой пернициозной анемии (при гематокрите менее 20%) препаратами витамина В₁₂ вызывает острое снижение [Калий] Калий поглощается вновь образуемыми клетками крови. Трансфузия препаратов отмытых эритроцитов также может привести к гипокалиемии, что предположительно связывают с поглощением калия плазмы донорскими красными кровяными клетками.

Низкое потребление калия с пищей как причина гипокалиемии

Когда суточное потребление калия с пищей снижается до уровня ниже 1 г в сутки (25 ммоль в день), выведение К⁺ вместе с мочой начинает превышать поступление калия во внутреннюю среду. Такое низкое поступление калия возможно только при специальной диете. Поэтому низкое поступление калия во внутреннюю среду вместе с пищей и напитками — это крайне редкая причина гипокалиемии. При экзогенном голодании масса калия, которую содержит тело человека, снижается, но гипокалиемии не развивается. Дело в том, что компенсаторное усиление катаболизма обуславливает выход калия из клеток во внеклеточный сектор.

Потери калия во внешнюю среду, не связанные с действием лекарств

Концентрация калия в стуле в физиологических условиях составляет 80–90 ммоль/л. Зная объем суточного стула жителя развитых стран, можно легко рассчитать величину суточных потерь калия вместе со стулом. Она составляет 10 ммоль. При диарее содержание калия в стуле уменьшается, но калий усиленно теряется вместе со слюной, так как значительно растет его объем. Все болезни и патологические состояния, которые повышают объем стула, всегда приводят к гипокалиемии (табл. 10.2).

При метаболическом алкалозе и метаболическом ацидозе гипокалиемия обычно представляет собой следствие усиленных потерь калия вместе с мочой.

Гипокалиемия почти всегда сопутствует метаболическому алкалозу. При метаболическом алкалозе первого вида патологический рост содержания бикарбонатного аниона в сыворотке крови устраняется внутривенной инфузией изотонических растворов натрия хлорида.

Таблица 10.2. Болезни и патологические состояния, которые вызывают диарею как причину гипокалиемии

Инфекционная, паразитарная и вирусная диарея Холера Сальмонеллез Стронгилоидоз Иерсиниоз Синдром приобретенного иммунодефицита
Диарея вследствие опухолей ВИПома Ворсинчатая аденома толстой кишки Синдром Золлингера-Эллисона
Из-за падения кишечного всасывания Состояние после наложения подвздошно-тощекишечного анастомоза Состояние вследствие тонкокишечного свища, энтеростомы Из-за нарушения пищеварения различного генеза и на различных уровнях
Вследствие нарушения ионного транспорта энтероцитами Врожденная хлоридная диарея
Как следствие цитолиза энтероцитов при терапии злокачественных опухолей Состояние вследствие химиотерапии Состояние вследствие лучевой терапии
Диарея, связанная с геофагией

Причина алкалоза первого вида — дефицит объема внеклеточной жидкости как стимул активации ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма (вторичного альдостеронизма). У большинства больных метаболический алкалоз первого вида развивается вследствие потерь содержимого желудка во внешнюю среду. Вторичный альдостеронизм обуславливает рост выведения калия во внешнюю среду вместе с мочой и гипокалиемию.

Реже развивается метаболический алкалоз второго вида, патогенез которого не связан с дефицитом содержания в организме натрия и внеклеточной жидкости.

Одной из причин метаболического алкалоза второго вида является патогенно увеличенная действующая концентрация минералокортикоидов, кортизола и альдостерона. При этом концентрации гормонов в сыворотке крови растут не в ответ на гиповолемию, дефицит объема внеклеточной жидкости и рост адренергической стимуляции почечной паренхимы. Их повышает не имеющая приспособи-

тельно-защитного значения избыточная секреция кортизола и альдостерона (табл. 10.3).

Таблица 10.3. Патологические состояния и болезни, связанные с высокой действующей концентрацией минералкортикоидов и гипокалиемией (без дефицита внеклеточной жидкости)

Первичный альдостеронизм
Аденома надпочечников
Карцинома надпочечников
Двухсторонняя гиперплазия надпочечников
Врожденная гиперплазия надпочечников
Дефицит активности 11 β -гидроксилазы*
Дефицит активности 17 α -гидроксилазы*
Опухоли, секретирующие ренин
Синдром эктопической секреции кортикотропина
Синдром Кушинга
Питуитарный
Адреналовый
Реноваскулярная артериальная гипертензия
Злокачественная артериальная гипертензия
Васкулит

* моногенная болезнь.

Патогенетически обоснованная неотложная коррекция гипокалиемии

Так как гипокалиемия может быть следствием разных причин, нет способа ее устранения, эффективного при патологическом снижении содержания калия в сыворотке крови любого происхождения. В настоящем разделе данной главы мы коснемся неотложной коррекции гипокалиемии, ассоциированной с гипокалиемией вследствие патологически усиленного выведения калия во внешнюю среду.

Выделяют абсолютные показания к неотложной коррекции гипокалиемии, связанной с гипокалиемией (при абсолютных показаниях гипокалиемии-гипокалию устраняют с использованием растворов препаратов калия):

1. Гипокалиемия при продолжающемся действии на сердце сердечных гликозидов. Если в данном случае не устранить гипокалиемии, то сохранится высокая вероятность токсичного действия

сердце сердечных гликозидов как причины критических расстройств сердечной деятельности.

2. Гипокалиемия при необходимости неотложной терапии больных в состоянии диабетической комы и кетоацидоза. Эффективная неотложная терапия при данных, обусловленных сахарным диабетом, критических состояниях, невозможна без использования действия экзогенного инсулина. Системное действие инсулина перемещает калий в клетку на уровне всего организма. Это обуславливает необходимость устранения гипокалиемии-гипокалиемии посредством внутривенных инфузий растворов препаратов калия. Инфузию следует начинать до парентерального введения инсулина или, по крайней мере, одновременно с ним.
3. Гипокалиемия как причина расстройств системного кровообращения, обусловленных аритмиями, или слабости диафрагмы, вызывающей явную гиповентиляцию.
4. Тяжелая гипокалиемия, о развитии которой свидетельствует падение концентрации калия в сыворотке крови до уровня ниже 3,0 ммоль/л.

Показаниями к использованию препаратов калия для устранения гипокалиемии, которые назначают не только внутривенно, но и парентерально, являются:

1. Гипокалиемия при заболеваниях сердца. При гипокалиемии и патологических изменениях состояния клеток сердца вследствие тех или иных болезней (гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни, ишемия при стабильной и нестабильной стенокардии и др.) возрастает риск опасных расстройств сердечного ритма.

2. Гипокалиемия при риске печеночной энцефалопатии. Дело в том, что риск печеночной энцефалопатии особенно высок у больных с циррозом печени. У таких больных в ответ на недостаточное наполнение кровью артериального русла (следствие избыточного высвобождения эндотелиальными клетками синусоид окиси азота, обуславливающего снижение общего периферического сосудистого сопротивления; результат секвестрации части внеклеточной жидкости при асците) возникают вторичный альдостеронизм и тенденция гипокалиемии-гипокалиемии.

3. Гипокалиемия у больных бронхиальной астмой, которые для устранения обструктивных расстройств вентиляции вынуждены периодически производить дозированную ингаляцию аэрозоля

β_1 -адреномиметика. Напомним, что эффект данных препаратов перемещает калий в клетки, обостряя гипокалиемию.

Производить инфузии растворов препаратов калия по катетерам, находящимся в центральных венах, не рекомендуется, дабы бокалийевых ионов не вызвал при прямом действии на сердце асистолию, брадикардии и падения сократимости. Для внутривенных инфузий растворов препаратов калия следует пользоваться периферическими венами.

Падению концентрации калия в сыворотке крови от 4 ммоль/л до 3 ммоль/л соответствует дефицит калия в организме, составляющий 100–400 ммоль. Гораздо больший дефицит калия возникает при содержании калия в сыворотке в диапазоне 2–3 ммоль/л. Прямой зависимости между концентрацией калия в сыворотке крови и его общим содержанием в организме нет. Дело в том, что снижение концентрации калия в сыворотке нередко обусловлено не только гипокалиемией, но и перемещением калия из внеклеточного сектора в клетки. *Для коррекции тяжелой гипокалиемии во внутреннюю среду необходимо ввести несколько сот миллимолей экзогенного калия. При этом скорость внутривенной инфузии калия в периферическую вену должна превышать 60 ммоль/ч.* При большей скорости возникают опасные брадиаритмии, острая сердечная слабость, а также спазмы вен и склероз периферической вены.

Следует всегда помнить, что парентеральный путь введения калия во внутреннюю среду является наиболее безопасным. В частности, при приеме препаратов калия внутрь не развиваются критические расстройства сердечной деятельности.

Добавлять препараты калия к инфузируемым внутривенно растворам глюкозы с целью устранения гипокалиемии не рекомендуется. Гипергликемия вследствие такой инфузии усиливает секрецию инсулина, перемещающего калий в клетки.

Для внутривенных инфузий с целью устранения гипокалиемии используют растворы следующих солей калия: калия хлорида, калия бикарбоната, а также калия фосфата.

У калия хлорида (хлоридного аниона в составе раствора препарата калия) есть свои преимущества. Дело в том, что растворы калия хлорида обладают позитивным эффектом в случае, когда гипокалиемия и гипокалиемии сопутствуют дефицит объема внеклеточной жидкости и гипохлоремия. Данные расстройства водно-солевого обмена являются у многих больных следствием потерь желудочного содержимого во ви-

шнюю среду и побочного действия диуретиков тиазидовой и других групп. Следует учитывать, что потери желудочного содержимого во внешнюю среду (частая рвота при стенозе привратника, по гастроэнтеральному зонду и др.), а также побочный эффект мочегонных средств — это наиболее частые причины гипокалиемии у больных, находящихся в стационаре. Поступление экзогенного хлоридного аниона во внешнюю среду обуславливает возможность компенсаторного усиления реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефрона. Это снижает поступление канальцевой жидкости в дистальные сегменты нефрона и потери внеклеточной жидкости. Достаточное содержание хлоридного аниона во внеклеточной жидкости — это необходимое условие достижения максимального предела реабсорбцией калия в проксимальном сегменте дистального извитого канальца нефрона. Поэтому введение во внутреннюю среду экзогенного хлоридного аниона при гипохлоремии, связанной с гипокалиемией-гипокалиемией, может повысить эффективность компенсаторной реакции роста реабсорбции калия.

Препараты бикарбоната калия используют для коррекции гипокалиемии лишь в том случае, когда действие причин гипокалиемии одновременно вызывает потери бикарбонатного аниона во внешнюю среду (диарея, потери желчи и кишечного содержимого по дренажам и др.). Инфузии растворов калия глюконата, ацетата и цитрата эквивалентны инфузиям растворов бикарбоната калия, так как анионы данных солей калия метаболизируются в организме до бикарбонатного аниона. При гипоксии такая трансформация анионов становится невозможной. Противопоказанием к коррекции гипокалиемии посредством внутривенных инфузий растворов калия бикарбоната, глюконата, ацетата и цитрата является метаболический алкалоз как состояние патологического роста концентрации во внутренней среде и клетках бикарбонатного аниона.

Если гипокалиемия развивается у больных в состоянии ускоренного голодания¹, то калий в достаточной мере поступает в клетки и задерживается в них только вместе с фосфатным анионом. В этой связи рекомендуют для устранения в клетках таких субстратов анаболизма, как катионы калия и фосфатные анионы, использовать препараты калия фосфата.

¹ Ускоренное голодание — состояние вследствие системного преобладания анаболизма над поступлением нутриентов калия, фосфата и других ионов в клетку.

При неотложном устранении гипокалиемии отличить ее от гиперкалиемии позволяет электрокардиография (табл. 10.4).

Таблица 10.4. Изменения электрокардиограммы при расстройствах обмена калия

Сегменты и зубцы электрокардиограммы	Гипокалиемия	Гиперкалиемия
P	Умеренное заострение	Уплотнение и расширение
Интервал PR	Умеренное увеличение	Значительное увеличение
R	Нет изменений	Снижение амплитуды
T	Низкоамплитудный	Высокий заостренный
Комплекс QRS	Нет изменений	Расширенный
Зубец U	Не выявляется	Заметный и высокий

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия — это патологическое состояние вследствие повышения содержания калия во внеклеточной жидкости и плазме крови. Гиперкалиемия вызывает резкое падение сократимости сердца и опасные сердечные аритмии, когда концентрация калия в плазме становится выше 6,0 ммоль/л. При остром развитии гиперкалиемии она вызывает сердечные аритмии при значениях концентрации калия в сыворотке крови ($[K^+]$) меньших, чем при хронической гиперкалиемии.

Хроническая гиперкалиемия — это всегда результат снижения экскреции калия вместе с мочой.

Гиперкалиемию вызывают:

1. Преренальная и ренальная почечная недостаточность.
2. Низкая секреция альдостерона.
3. Выход калия из клеток во внеклеточный сектор.

Если при гиперкалиемии снижена активность ренина в сыворотке крови, причина снижения $[K^+]$ — это гипоальдостеронизм, то есть состояние патологически низких секреции и действия альдостерона. Гипоальдостеронизм может быть следствием потери почками юкстагломерулярных аппаратов нефронов. Такую потерю вызывают:

1. Интерстициальный инфекционный нефрит.
2. Нефротоксическое действие нестероидных противовоспалительных средств и некоторых антибиотиков (метициллин и др.).
3. Амилоидоз почек или отложения в них уратов.

4. Диабетическая нефропатия.

Побочное действие бета-адренолитиков, снижая возбуждение бета-одинадренорецепторов, уменьшает активность в плазме крови ренина, альдостерона и приводит к гиперкалиемии. У части больных гиперкалиемия — это элемент синдрома хлоридного шунта, который характеризуют:

1. Умеренный рост ОвнЖ.
2. Незначительная артериальная гипертензия.
3. Метаболический ацидоз при нормальном анионном пробеле плазмы.
4. Низкая концентрация калия в конечной моче.

У больных с синдромом хлоридного шунта действие альдостерона на тубулярные эпителиоциты, секретирующие калий, не приводит к снижению проницаемости стенки канальцев для хлоридного аниона. В результате не происходит деполаризации апикальной части наружной клеточной мембраны тубулярных эпителиоцитов. Без деполаризации нет секреции калия и протонов в просвет канальцев. Сниженная секреция протонов служит причиной метаболического ацидоза. Кроме того, метаболический ацидоз в данном случае связан с низким образованием аммиака в почках. Угнетение образования аммиака — это следствие гиперкалиемии. Гиперкалиемия служит стимулом секреции альдостерона и повышает реабсорбцию натрия. Усиленная реабсорбция натрия увеличивает объем внеклеточной жидкости и вызывает артериальную гипертензию у пациентов с синдромом хлоридного шунта.

Сниженные секрецию и действие альдостерона как причины гиперкалиемии чаще всего обуславливает первичная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона). Вероятность недостаточности надпочечников как причины гиперкалиемии велика при синдроме приобретенного иммунодефицита (результат обширного некроза надпочечников), саркоме Капоши, цитомегаловирусной инфекции, туберкулезе, инфекциях, вызванных атипичными микобактериями и *Cryptococcus*. Недостаточная активность альдостерона в плазме крови может быть следствием действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антибиотиков из класса циклоспоринов и др.

В основе синдрома тубулярной гиперкалиемии без дефицита альдостерона лежит угнетение реакции клеток тубулярного эпителия на действие минералкортикоидов. Синдром вызывают:

1. Обструктивная уропатия.
2. Постишемические изменения эпителиоцитов в пересаженной почке.
3. Системные красная волчанка и амилоидоз, поражающие паренхиму почек.
4. Нефропатия вследствие серповидно-клеточной анемии.
5. Избыточное действие «сберегающих калий» диуретиков, в меньшей мере, чем другие средства, обладающих свойством повысить выделение калия с мочой. Молекулы этих лекарственных средств (спиронолактон и др.), связываясь с рецепторами альдостерона, обуславливают ареактивность эпителиоцитов к действию минералкортикоида.

Гиперкалиемию может вызывать выход калия из клеток во внеклеточное пространство вследствие эндокринопатий, ацидоза и цитолиза. Инсулин повышает вход калия в клетку на системном уровне.

Гиперкалиемию вызывают:

1. Недостаточная секреция инсулина.
2. Инактивация гормона на пререцепторном уровне.
3. Угнетение реакции клеток на действие инсулина на рецепторном и пострецепторном уровнях.

Бета-адренолитики могут вызвать гиперкалиемию. Дело в том, что возбуждение бета-адренорецепторов перемещает калий в клетку. Бета-адренолитики, не обладающие свойствами селективных бета-адреноблокаторов, одновременно с β_2 -адренорецепторами блокируют β_1 -адренорецепторы. Блокада β -адренорецепторов почечной паренхимы снижает синтез ренина и секрецию альдостерона, вызывая гиперкалиемию. Вот почему действие β_2 -адреноблокаторов может вызывать гиперкалиемию. Альфа-адреномиметики усиливают выход калия из клеток. Их действие может усилить гиперкалиемию, развивающуюся в основном под действием других причин (Rimmer J.M., Horn J.F., Gennari F.J., 1987).

Особенно гиперкалиемия выражена, когда ее обуславливают инсулинопения и угнетение секреции альдостерона у больного с инсулинзависимым сахарным диабетом. При этом секреция ренина снижается при диабетической нефропатии, повреждающей юкста-гломерулярный аппарат.

Из расстройств кислотно-основного состояния острой гиперкалиемию может вызвать острый метаболический ацидоз при нормальной величине анионного пробела плазмы (АПП), обусловленный потерями бикарбонатного аниона во внешнюю среду. Такие потери могут быть следствием диареи. В результате роста концентрации протонов во внеклеточной жидкости они мигрируют в клетки без внеклеточных анионов (хлоридного, бикарбонатного и других). В клетках протоны связываются внутриклеточными буферными системами, на что расходуются внутриклеточные анионы. Расходование внутриклеточных анионов нарушает электронейтральность внутри клеток. Нарушение электронейтральности обуславливает выход из клетки калия и гиперкалиемию. Если рост концентрации протонов во внеклеточной жидкости происходит одновременно с появлением в ней органических анионов, которое увеличивает АПП (лактатный ацидоз, диабетический кетоацидоз и др.), то выхода калия из клеток не происходит. Дело в том, что органические анионы (лактатный, β -гидроксимасляной кислоты) свободно мигрируют в клетки вместе с протонами. В результате электронейтральность внутриклеточной среды изменений не претерпевает, так как расходуемые на связывание протонов внутриклеточные анионы замещаются анионами из внеклеточной жидкости.

Гиперкалиемию может быть причиной тенденции метаболического алкалоза, так как усиливает секрецию альдостерона. Преренальная почечная недостаточность, обусловленная снижением содержания натрия в организме, снижает экскрецию калия и вызывает гиперкалиемию. Гиперкалиемию повышает секрецию альдостерона вне какой-либо связи с действием ангиотензина II (Okubo S., Niimuro F., Nishimura Y et al., 1997). Вторичный альдостеронизм обуславливает метаболический (контракционный, то есть связанный с падением содержания в организме натрия и объема внеклеточной жидкости) алкалоз.

Рост концентрации калия во внеклеточном секторе снижает трансмембранный потенциал покоя миоцитов скелетных мышц, клеток сердца, а также нейронов. В результате возникают расстройства возбудимости данных клеток, которые проявляют себя парестезиями, слабостью мышц, параличами, высокими и острыми зубцами Т электрокардиограммы, а также депрессией ее сегмента ST. При тяжелой гиперкалиемии, когда концентрация калия в циркулирующей крови превышает 7 ммоль/л, возникают фибрилляция желудочков и асистолия.

Неотложная коррекция гиперкалиемии

Показанием к неотложной коррекции гиперкалиемии служит повышение концентрации калия в сыворотке крови до уровня выше 5,5 мэкв или высокий риск критического роста содержания калия во внеклеточной жидкости в ближайшее время. Критическую гиперкалиемию ее опасные следствия устраняют посредством (табл. 10.5):

1. Действий лекарственных средств, которые ослабляют патологические следствия эффектов гиперкалиемии.
2. Индукции перемещения калия из внеклеточного сектора в клетку.
3. Усилением выведения калия во внешнюю среду.

Таблица 10.5. Устранение гиперкалиемии

Диета с низким содержанием калия
Усиление выведения калия из внеклеточного сектора — связывание калия в просвете желудочно-кишечного тракта препаратами резко поглощающих калий (внутри или в виде клизмы)
Перемещение калия в клетку на уровне всего организма — посредством действия экзогенного инсулина — эффектом бикарбоната натрия (бикарбонатный анион метаболизируется, а катион натрия вытесняет калий из внеклеточного сектора) — в результате инфузии раствора калия фосфата (при дефиците фосфата в организме экзогенные фосфатные анионы поступают в клетку и удерживают в ней калий)
Увеличение выведения калия вместе с мочой — посредством увеличения объемной скорости тока канальцевой жидкости в дистальных сегментах нефрона: · устранением дефицита внеклеточной жидкости как причины преренальной почечной недостаточности (внутривенные инфузии изотонических растворов др.); · действием мочегонных средств, не являющихся антагонистами альдостерона — устранением действия антагонистов альдостерона — эффектом экзогенных минералкортикоидов

Токсическим эффектам гиперкалиемии противостоит действие кальция. При гиперкалиемии внутривенно в течение 1–5 минут вводят 10–30 мл 10% раствора глюконата кальция. Следует заметить, что положительное действие экзогенного кальция при гиперкалиемии является преходящим.

Для перемещения калия из внеклеточного пространства в клетку используют действие инсулина. С данной целью не менее чем за тридцать минут внутривенно инфузируют 500 мл 10% раствора глюкозы, которым добавляют 10–25 единиц инсулина.

При гиперкалиемии внутривенная инфузия раствора бикарбоната натрия обуславливает перемещение калия из внеклеточного пространства в клетки. Дело в том, что бикарбонатные анионы метаболизируются, а катионы натрия активно удерживаются во внеклеточном пространстве, вытесняя катионы калия в клетки. Одновременно инфузия раствора бикарбоната натрия расширяет внеклеточный сектор, что снижает действующую концентрацию калия во внеклеточной жидкости. Для неотложной коррекции гиперкалиемии посредством внутривенных инфузий раствора бикарбоната натрия готовят его раствор, содержащий 88 ммоль натрия бикарбоната (содержимое двух ампул наиболее распространенного официального раствора) в 1 л 5% раствора глюкозы. Такую дозу бикарбоната натрия, которую содержит 1 л 5% раствора глюкозы, вливают внутривенно не быстрее, чем за тридцать минут.

Кроме того, для устранения гиперкалиемии используют препараты резин со свойствами ионообменников, избирательно поглощающих катионы калия. Одним из таких препаратов является кайэксалат (кейэксалат). Внутри данный препарат назначают в дозе 20 г, которую смешивают с 30 мл 50% раствора сорбитола. К действию сорбитола прибегают для предупреждения запора. Так как при использовании препаратов резин, избирательно поглощающих калиевые катионы, максимум поглощения калия быстрее достигается при использовании клизм, то для неотложной коррекции гиперкалиемии предпочтительней использовать введение препаратов per rectum. Клизму готовят следующим образом: 50–60 г препарата резины смешивают со 150 мл обычной воды, подогретой до температуры тела. Содержимое клизмы должно удерживаться в прямой кишке не менее 30 мин.

При острой почечной недостаточности гемодиализ выступает способом устранения критической гиперкалиемии.

При гиперкалиемии вследствие низкого системного действия альдостерона и кортизола прибегают к действию препаратов экзогенных минералкортикоидов (флоринеф и др.). В большинстве случаев прием внутрь 0,1 мг флоринефа один раз в сутки предотвращает и устраняет критическую гиперкалиемию.

Гиперкальциемия и гиперпаратиреоз

Гиперкальциемию характеризует рост общей концентрации кальция в сыворотке крови до уровня выше 10,5 мг/100 мл (2,63 ммоль/л),

и (или) увеличение содержания в сыворотке крови ионизированного кальция до величины большей, чем 4,8 мг/100 мл (1,2 ммоль/л).

Частота гиперкальциемии среди всего населения варьирует от 0 до 0,6 %. В 70–80 % случаев гиперкальциемию обуславливают злокачественные опухоли и первичный гиперпаратиреоз.

Одно из предназначений костей — быть депо кальция, который организм использует для быстрого выведения Ca^{2+} из внутренней среды. Аккумуляция свободного кальция в костном веществе предотвращает опасный рост содержания ионизированного кальция в плазме крови. Поэтому гиперкальциемию следует считать следствием дисбаланса между активностями остеобластов (действием остеостимулирующих факторов) и остеокластов (влиянием факторов остеолитической активности последних).

У 90 % больных с гиперкальциемией ее вызывают:

1. первичный гиперпаратиреоз;
2. злокачественные опухоли;
3. гранулематозные болезни (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз).

При гранулематозных заболеваниях гиперкальциемия — это следствие повышенного образования (витамина D)-гормона мононуклеарными фагоцитами, активированными в области гранул (Anderson J.J., Toverud S.U., 1994).

У части больных гиперкальциемию вызывает побочное действие диуретиков из группы тиазидов. Тиазиды обостряют гиперкальциемию у больных с первичным гиперпаратиреозом, усиливая реабсорбцию кальция в проксимальных и начальных отделах дистальных канальцев нефрона.

Гиперкальциемия может возникнуть при гипертиреозе. Гиперкальциемия вследствие гипертиреоза обусловлена усилением активности остеокластов под влиянием тиреоидных гормонов. Кроме того, гипертиреоз снижает секрецию паратгормона, действие которого уменьшает содержание свободного кальция во внеклеточной жидкости и плазме крови.

Гиперкальциемия у больных с гипотиреозом — это результат угнетения анаболических процессов в костной ткани.

Чаще всего отравление витамином D вызывает гиперкальциемию при многократном гемодиализе у женщин, которым витамин назначают для лечения остеопороза.

У больных с хронической почечной недостаточностью и уремией гиперкальциемия вызывается вторичным и третичным гиперпаратиреозом.

Первичный гиперпаратиреоз — это следствие патологически усиленной секреции паратиреоидного гормона одной или более паращитовидными железами. Вторичный гиперпаратиреоз — следствие роста секреции паратиреоидного гормона в ответ на снижение концентрации кальция в плазме крови, обусловленное хроническими заболеваниями почек (хронической почечной недостаточностью), синдромом низкого кишечного всасывания и другими патологическими состояниями, снижающими содержание Ca^{2+} во внеклеточной жидкости. Как защитная реакция возрастание секреции паратгормона избыточно относительно стимулов, его вызвавших. В результате реакция становится патогенной, то есть не возвращает концентрацию кальция в плазме крови в диапазон нормальных изменений, а вызывает гиперкальциемию.

Причины первичного гиперпаратиреоза — одна или более аденом паращитовидных желез (90% случаев первичного гиперпаратиреоза), гиперплазия всех четырех желез (около 10%), карцинома паращитовидной железы (менее 1%). Если первичный гиперпаратиреоз представляет собой семейное заболевание, то он нередко сочетается с новообразованиями в других железах внутренней секреции, чаще всего с опухолями гипофиза, щитовидной железы и надпочечников (синдром множественной эндокринной неоплазии). Обычно первичный гиперпаратиреоз развивается после менопаузы у пожилых женщин.

Ведущее звено патогенеза первичного гиперпаратиреоза — гиперкальциемия. Как синдром гиперкальциемию составляют:

- 1) тошнота;
- 2) анорексия;
- 3) рвота;
- 4) та или иная степень угнетения высшей нервной деятельности и сознания вплоть до ступора и комы;
- 5) повышенная утомляемость;
- 6) мышечная слабость;
- 7) кальцификация роговицы;
- 8) пептические язвы желудка (результат избыточной секреции обкладочными клетками эпителия желудка, стимулом которой явля-

ется повышенная концентрация во внеклеточной жидкости ио кальция);

9) остеопения (снижение плотности кости и уменьшение кост массы из-за недостаточного образования остеоидной ткани);

10) барабанные палочки (увеличение кончиков пальцев рук и а также характерная изогнутость ногтей);

11) боли в суставах;

12) кальцификация различных тканей, которая в почках мо приводит к полиурии;

13) короткие интервалы Q-T на электрокардиограмме.

Псевдогиперпаратиреоз (гиперкальциемия злокачественных за леваний) у 50% больных связан с возрастанием концентрации во клеточной жидкости и плазме крови пептида (протеина) подобн паратиреоидному гормону (ПТГ-подобный пептид). Концентра ПТГ-подобного пептида в плазме крови находится на уровне бо низком, чем 2 пмоля/л, то есть меньше $2 \cdot 10^{-12}$ ммоль/л. У больны синдромом содержание ПТГ-подобного пептида в плазме кро нередко больше, чем 20,9 ммоль/л. Следует заметить, что ПТГ-под ный пептид, по-видимому, представляет собой нормальный горм Об этом свидетельствует его высокая концентрация в женск молоке. ПТГ-подобный пептид вырабатывают и высвобожда клетки карцином легких, молочной железы, почек, яичников, кло озлокачествленных клеток при миеломе, лимфоме и саркоме.

Гиперсекреция ПТГ-подобного пептида — не единственное зве патогенеза синдрома гиперкальциемии вследствие злокачественн опухолей и заболеваний. Если малигнизация служит стимулом д системной иммунной реакции, то повышенная секреция цитокин лимфоцитами активирует клетки системы мононуклеарных фагоц тов. В результате растет образование кальцитриола, то есть (вита D)-гормона. Это связано с его интенсивной продукцией активирова ными мононуклеарными фагоцитами и вызывает гиперкальциеми Более редкая причина гиперкальциемии у больных со злокачестве ными опухолями — это прямая резорбция кальция в кровь из зло качественной опухоли с высоким содержанием кальция в погибающ клетках. Кроме того, гиперкальциемия у больных со злокачестве ными опухолями может быть следствием патогенно избыточно образования простагландина E_2 , повышающего резорбцию кальция кости посредством активации остеокластов. Гиперкальциеми

вследствие злокачественных опухолей связывают с увеличенным образованием таких цитокинов как фактор активации остеокластов, интерлейкин-1, а также альфа- и бета-факторы некроза опухолей.

Причины и патогенез гипокальциемии

О гипокальциемии свидетельствует снижение общей concentra ции кальция в сыворотке крови до уровня ниже 8,5 мг/дл (2,13 ммоль/л) при нормальной концентрации в ней альбумина.

Снижение концентрации в сыворотке крови альбумина, связывающ его и переносящего кальций, уменьшает общую концентрацию каль ция в сыворотке без изменения ее активной составляющей, то есть содержания в сыворотке крови ионизированного кальция. Гипокаль циемию вследствие гипоальбуминемии называют псевдогипокальци емией.

Низкое содержание магния во внеклеточной жидкости и жидкой части плазмы крови приводит к гипокальциемии посредством сниже ния секреции паратгормона и ослабления реакции костной ткани на действие гормона паращитовидных желез.

Острый респираторный алкалоз увеличивает связывание кальция альбумином, снижая концентрацию ионизированного кальция в сыво ротке крови.

Дефицит витамина D обуславливает гипокальциемию, снижая кишечное всасывание кальция. Снижение кишечного всасывания любого происхождения может приводить к гипокальциемии. У боль ных с хронической печеночной недостаточностью гипокальциемия может быть следствием падения синтеза в печени 25-гидроксивита мина D как субстрата образования в почках 1,25-дигидроксивитамина D, то есть (вита D)-гормона, повышающего кишечное всасывание ионизированного кальция. Хроническая почечная недостаточность сопровождается падением синтеза (вита D)-гормона, что у части больных обуславливает гипокальциемию. У больных с нефротическим синдромом потери 25-гидроксивитамина D с мочой ведут к гипо кальциемии. Гипокальциемию вследствие потерь 25-гидроксивита мина D может вызывать блокада его физиологической циркуляции между просветом кишечника и печенью, обусловленная падением кишечного всасывания.

Дефицит секреции гормона паращитовидных желез (гипопарати реоз) как причина гипокальциемии чаще всего является осложнением

операций на щитовидной железе, ее амилоидоза или может быть и патическим, сочетаясь с аплазией вилочковой железы (синдром DiGeorge).

Псевдогипопаратиреоз (болезнь Альбрехта) характеризует гипокальциемия из-за патологически низкой реактивности клеток-мишеней по отношению к действию на них гормона паращитовидных желез. В результате постоянной стимуляции секреции паращитовидных желез гипокальциемией у всех пациентов повышена концентрация паратгормона в крови, а у части больных выявляют гипертрофию паращитовидных желез. Ареактивность клеток-мишеней по отношению к действию паратгормона обуславливает низкую активность остеокластов и снижает выделение фосфата почками. В результате низкой экскреции фосфатов с мочой растет их содержание в сыворотке крови.

Псевдогипопаратиреоз первого типа встречается чаще, чем псевдогипопаратиреоз второго типа, и наследуется по аутосомно-доминантному типу или вместе с X-хромосомой. В его основе лежит отсутствие физиологической реакции активации системы аденилатциклазы под действием гормона околощитовидных желез. Так как псевдогипопаратиреоз наследуется вместе с X-хромосомой, то частота данной мутационной болезни у женщин выше, чем у мужчин. Как синдром этот тип псевдогипопаратиреоза характеризуют задержка умственного развития, круглое лицо, аномалии развития зубов и др.

При псевдогипопаратиреозе второго типа нарушена реакция клеток на рост содержания в ее цитозоле циклического аденозинмонофосфата. При втором типе псевдогипопаратиреоза туловище и конечности укорочены, лицо круглое. Кроме того, у больных выявляют брахидактилию (короткопалость), тетанию (перемежающиеся судороги) а также локусы остеопении (демнерализации костей).

Если больному без псевдогипопаратиреоза парентерально вводят экзогенный паратгормон, то реакция системы аденилатциклазы тубулярных эпителиоцитов почек повышает концентрацию циклического аденозинмонофосфата в конечной моче. У пациента с псевдогипопаратиреозом этого не происходит.

У части больных гипокальциемия — это следствие связывания кальция во внеклеточном пространстве фосфатными анионами, которые высвобождаются во внеклеточный сектор при возобновлении тока крови в некробиотически измененных мышцах у больных с синдромом длительного раздавливания. Синдром лизиса злокачественных опухолей может сопровождаться гипокальциемией вследствие высв

бождения внутриклеточных фосфатных анионов погибающими опухолевыми клетками. Кроме того, рост концентрации фосфатных анионов во внеклеточном секторе как причина гипокальциемии может быть следствием хронической почечной недостаточности с выраженным падением экскреции фосфатного аниона почками.

Когда метастазирование опухолей, клетки которых обладают остеобластической активностью (рак предстательной железы и др.), достигает определенной степени распространенности, то опухоль и ее метастазы начинают задерживать столько кальция, что развивается гипокальциемия.

Кальцификация некробиотически измененных при остром панкреатите тканей ретроперитонеального пространства, также может быть причиной гипокальциемии.

Гипокальциемия как синдром составляют проявления повышенной возбудимости нейронов, миоцитов произвольных мышц и облегченного проведения возбуждения через нейромышечные синапсы. Возбудимость нейронов и миоцитов, а также проведение возбуждения через нейромышечный синапс усиливает низкое содержания кальция в межклеточных пространствах и в синаптической щели, а также вторичный рост содержания в них фосфатного аниона. Все эти изменения функционального состояния нервной и мышечной ткани проявляются рядом симптомов:

1. Симптомом Хвостека, то есть сокращением мышц лица в ответ на удар молоточком в области прохождения лицевого нерва при тетании с односторонним спазмом мимических и жевательных мышц;
2. Симптомом Труссо (тоническая судорога мышц кисти в ответ на сдавление в области плеча как симптом скрытой тетании);
3. Судороги;
4. Болезненные непроизвольные сокращения отдельных мышц;
5. Фотофобия и др.

Снижение концентрации ионизированного кальция может быть следствием массивного переливания донорской крови, в результате которого свободные ионы кальция связываются во внеклеточном секторе экзогенными цитратными анионами. В данном случае особенно опасно такое патологическое следствие гипокальциемии как артериальная гипотензия.

Гипокальциемия снижает содержание кальция в цитозоле работающих и проводящих кардиомиоцитов. В результате угнетается сократимость сердца, возникает застойная сердечная недостаточность, развивается артериальная гипотензия, увеличивается интервал электрокардиограммы Q-T, возникают нарушения внутрижелудочковой проводимости, а также ослабляется положительное инотропное действие сердечных гликозидов.

Экстренное устранение опасных нарушений обмена кальция

Если концентрация кальция в сыворотке крови ниже 11,5 мг/дл ограничиваются воздействиями на звенья патогенеза той болезни патологического состояния, которые повышают содержание кальция в плазме крови. При содержании кальция в сыворотке выше 15 мг/дл или при опасных для жизни следствиях гиперкальциемии необходимо быстрое снижение концентрации кальция.

При условии достаточной скорости клубочковой фильтрации прибегают к форсированному диурезу. Перед началом внутривенных инфузий для форсированного диуреза убеждаются в отсутствии дефицита объема внеклеточной жидкости (ВнЖ) и гиповолемии. Если выявляют дефициты ВнЖ и объема циркулирующей крови, то перед началом форсированного диуреза внутривенными инфузиями восстанавливают нормальный объем ВнЖ и эволемию. Для форсированного диуреза внутривенно вливают 2 л изотонического (изотонического) раствора (0,9% раствор натрия хлорида и др.). Затем внутривенно вводят 80 — 100 мг фуросемида (лазикса). Потери в внеклеточной жидкости и свободной воды вследствие форсированного диуреза устраняют внутривенными инфузиями изотонических растворов и 5% раствора глюкозы в соотношении 4:1. К каждому литру растворов добавляют 20 мэкв (ммоль) калия, дабы избежать гипокалиемии вследствие увеличения диуреза.

При почечной недостаточности наиболее эффективным и безопасным способом экстренного устранения гиперкальциемии является гемодиализ, для которого используют раствор с низким содержанием кальция или вовсе без его катионов.

Опасным способом неотложного устранения гиперкальциемии является внутривенное вливание раствора фосфатов. К ней прибегают, когда гиперкальциемия угрожает жизни, а гемодиализ невозможен.

Один литр такого раствора содержит 0,081 моля Na_2HPO_4 и 0,019 моля KH_2PO_4 , что эквивалентно 3,1 г фосфора. Суточная доза фосфора при инфузиях раствора не должна превышать 0,5–1 г. Инфузии в течение двух суток позволяют устранить гиперкальциемию на 10–15 дней. Фосфатные анионы, попадая во внутреннюю среду, связывают свободные катионы кальция для образования комплексных соединений. В результате возникает оссификация мягких тканей. Оссификация паренхимы почек может вызвать острую почечную недостаточность как причину летального исхода.

При гиперкальциемии, обусловленной эпидермоидными злокачественными опухолями, эффективным способом снижения гиперкальциемии может быть одновременное действие синтетического кальцитонина лосося (4–8 международных единиц подкожно каждые двенадцать часов) и экзогенных кортикостероидов (30–60 мг преднизона в сутки в три приема внутрь). После одной подкожной инъекции препарата кальцитонина эукальциемия удерживается в течение суток.

Эффект нитрата галлия состоит в подавлении активности остеокластов. Это действие используют для устранения гиперкальциемии, обусловленной эпидермоидными опухолями и злокачественными новообразованиями другого происхождения. Нитрат галлия подавляет активность остеокластов как при метастазах злокачественных опухолей в костную ткань, так и при раке околощитовидных желез. Препарат применяют, когда форсированный диурез оказывается неэффективным для устранения гиперкальциемии, обусловленной злокачественными заболеваниями. К побочным эффектам нитрата галлия относят гипокальциемию, гипофосфатемию и нефротоксичное действие. Обычно гипокальциемия асимптоматична, но у части больных требует своей неотложной коррекции. Нитрат галлия, у части больных вызывающий некроз канальцевых эпителиоцитов, не следует использовать одновременно с другими нефротоксичными средствами. При гиперкальциемии применяют непрерывную инфузию раствора нитрата галлия в суточной дозе 200 мг/м² поверхности тела. Данную дозу растворяют в 1 л изотонического раствора или в том же объеме 5% раствора глюкозы. Инфузии производят в течение 5 дней, если только за меньшее время не удастся добиться обратного развития гиперкальциемии. После восстановления нормокальциемии действием нитрата галлия нормальное содержание кальция в сыворотке сохраняется в течение 16 суток.

Дифосфонаты (двунариевая соль этидроната, аминогидроксипилидендифосфонат и др.) также снижают остеокластическую активность, что используют для неотложного устранения гиперкальциемии. Этидронаты повышают эффективность форсированного диуреза средства устранения гиперкальциемии у больных злокачественными заболеваниями.

Для устранения тяжелой гипокальциемии вначале внутривенно медленно в одном шприце вводят 10 мл 10% раствора глюконата кальция. Затем такое внутривенное введение раствора кальция повторяют через 15–30 мин. Это позволяет устранить гипокальциемию в течение нескольких часов. Для сохранения нормокальциемии в течение более длительного времени начинают инфузию 20–30 мл 10% раствора кальция в 1 л 5% раствора глюкозы. Непрерывную инфузию данного раствора продолжают в течение 12–24 ч. Следует помнить об особой кардиотоксичности кальция у пациентов, принимающих сердечные гликозиды. В таких случаях рекомендуют осуществлять непрерывный мониторинг электрокардиограммы. Тетания, обусловленная гипокальциемией, может устраняться действием экзогенного кальция, что обуславливает диагностические ошибки (Nadler J.L., Rude R.K., 1999).

Глава 11. Критические состояния, связанные с патологией печени

Синдром острой печеночной недостаточности связан с расстройствами всех функций печени и потому характеризуется (Avunduk C., 2002):

1. *Расстройствами водно-солевого обмена вследствие вторичного альдостеронизма и асциты (см. ниже), вызванного низкой преднагрузкой сердца, которая снижается из-за роста сосудистого сопротивления портальной системы, несмотря на усиление коллатерального тока крови по венозным сосудам. Недостаточность преднагрузки сердца служит причиной низких величин ударного объема левого желудочка, что посредством снижения уровня активации барорецепторов стенок сосудов артериального русла активирует симпатические эфференты вазоконстрикторной зоны сосудодвигательного центра продолговатого мозга. В результате происходит констрикция приносящих артериол нефрона, и активируется ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм. Кроме того, вторичный альдостеронизм представляет собой реакцию на снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Общее периферическое сосудистое сопротивление падает из-за увеличения образования окиси азота в ответ на рост силы трения плазмы крови и форменных элементов об эндотелиальные клетки сосудов портальной системы при росте ее сосудистого сопротивления (см. главу, посвященную расстройствам водно-солевого обмена).*
2. *Расстройствами кислотно-основного состояния, то есть лактатным метаболическим ацидозом типа В (результат низкого глюконеогенеза с утилизацией молочной кислоты в качестве субстрата).*
3. *Коагулопатией потребления (результат низкой инактивации активированных эндогенных прокоагулянтов гепатоцитами) и расстройствами свертывания, обусловленными недостаточным образованием факторов свертывания дифференцированными клетками печени.*
4. *Печеночной энцефалопатией (см. ниже).*

Острая печеночная недостаточность обуславливается циррозом в его конечных стадиях. Ее вызывают вирусный гепатит, лекарственный гепатит, обострение аутоиммунного гепатита, болезнь Вильсона,

гемохроматоз, дефицит α_1 -антитрипсина. У части больных с острой печеночной недостаточностью она связана с раком печени.

Цирроз печени как патологическое состояние всего организма

Цирроз печени обуславливает патологическое состояние всего организма, которое проявляется определенным синдромом (табл. 11.1). Связанная с циррозом недостаточность достижения полезных результатов рядом функциональных систем предрасполагает к развитию критических состояний. В основе цирроза лежит необратимое повреждение паренхимы печени со снижением числа нормальных гепатоцитов, разрушение ретикулиновой печеночной сети с возникновением тяжелой соединительной ткани, снижение общей площади поперечного сечения синусоид, а также возникновение узловых очагов регенерации печеночных клеток (Arias I.W., Boyer J.L., Chisari F.V., Fausto Schachter D., Shafritz D., 2001).

Под циррозом понимают процесс перерождения печени, который на определенном этапе своего развития теряет специфичную связь с этиологическим фактором. Признаки цирроза представляют собой следствия потери нормальных гепатоцитов, роста сосудистого сопротивления

Таблица 11.1. Связь клинических признаков цирроза печени со звеньями его патогенеза

Звенья патогенеза	Клинические признаки и другие проявления цирроза печени
Рост сосудистого сопротивления на уровне синусоид и синусоидальная портальная гипертензия Мобилизация коллатералей для порто-системного шунтирования крови*	Варикозные расширения вен нижней трети пищевода Геморрой «Голова Медузы», то есть расширенные подкожные вены в области около пупка
Рост давления в портальной системе и снижение концентрации альбумина в сыворотке крови	Асцит Периферические отеки
Спленомегалия как состояние повышенной активации мононуклеарных фагоцитов селезенки	Анемия Лейкопения Тромбоцитопения

Таблица 11.1. Связь клинических признаков цирроза печени со звеньями его патогенеза (Продолжение)

Звенья патогенеза	Клинические признаки и другие проявления цирроза печени
Гепаторенальный синдром	Рост содержания креатинина и азота мочевины крови в ее сыворотке Олигурия
Порто-системное шунтирование	Энцефалопатия Кома
Дисфункции на уровне клеток печени	
Нарушения катаболизма половых гормонов (Domurat E. S., Elias A.N., 1992)	Дисменорея у женщин Гинекомастия и тестикулярная атрофия у мужчин, а также обратное развитие вторичных половых признаков Патологические изменения кожи: телеангиэктазии, эритема ладонной поверхности кистей и нижней трети голеней
Сниженный синтез альбуминов	Гипоальбуминемия как одна из причин отеков и асцита
Недостаточное образование белков — переносчиков гормонов и лекарств. Низкая биотрансформация лекарственных средств	Эндокринопатии, усиление и ослабление действия лекарственных средств
Сниженный синтез факторов свертывания крови	Гипокоагулемия и повышенная кровоточивость
Сниженная способность клеток печени очищать кровь от неконъюгированного билирубина, связывать несвязанный билирубин, а также секретировать связанный билирубин в желчные каналцы	Желтуха с ростом концентрации в сыворотке крови как связанного, так и несвязанного билирубина
Недостаточный синтез желчных кислот	Низкое кишечное всасывание жиров и жирорастворимых витаминов
Недостаточные глюконеогенез и запасы гликогена в печени	Гипогликемия
Недостаточная способность печени превращать аммиак в мочевины	Рост концентрации аммиака в крови

* Порто-системное шунтирование – состояние тока крови в обход печени из портальной системы по венозным коллатералям в верхнюю и нижнюю полые вены

тивления на уровне синусоид, холестаза. При этом они не являются маркерами действия какого-либо определенного этиологического фактора (табл. 11.2).

Таблица 11. 2. Этиология и патоморфогенез циррозов печени

Вид цирроза	Этиология	Особенности патоморфогенеза
Алкогольный цирроз (цирроз Лазеннека, портальный цирроз, жировой цирроз)	Токсическое действие этанола и продуктов его биотрансформации на дифференцированные клетки печени; в результате биотрансформации этанола образуется ацетилальдегид, который повреждает гепатоциты	Жировое перерождение печени; нейтрофильная инфильтрация; нарушение структуры долек печени вследствие некроза и фиброза
Билиарный цирроз	Обструкция оттоку желчи по внутрипеченочным и внепеченочным желчевыводящим путям При первичном билиарном циррозе его происхождение может быть связано с аутоиммунным поражением желчевыводящих путей небольшого диаметра на уровне долек печени Механическое препятствие оттоку желчи вследствие опухолей, стриктур и холелитиаза при вторичном билиарном циррозе	Воспаление и рубцевание желчных протоков долек печени Воспаление и рубцевание желчевыводящих путей проксимального уровня обструкции при вторичном билиарном циррозе
Постнекротический цирроз	Вирусные гепатиты А и С Токсическое действие лекарственных средств и других экзогенных токсинов Аутоиммунная деструкция клеток печени	Замещение долек печени соединительной тканью при очагах регенерации гепатоцитов
Метаболический цирроз	Болезни нарушения хранения гликогена и другие заболевания, в основе которых лежат нарушения обмена веществ: дефицит α_1 -антитрипсина, гемохроматоз, болезнь Вильсона, галактоземия	Специфичен в зависимости от заболевания обусловившего цирроз

Постнекротический цирроз печени представляет собой следствие быстрого одномоментного некроза значительного числа нормальных гепатоцитов при вирусных гепатитах, аутоиммунных поражениях печени, а также из-за гепатотоксического действия лекарственных средств и экзогенных этиологических факторов химической природы. Постнекротический цирроз возникает у 10–30% больных с циррозом

печени. Его характеризует значительная узловатая деформация печени, как следствие замещения соединительной тканью очагов некроза печеночных клеток.

Локус первичных патологических изменений при первичном билиарном циррозе — это печеночные протоки небольшого диаметра. Первичный билиарный цирроз характеризуется прогрессирующим падением объемной скорости выведения желчи по желчевыводящим путям. Данное заболевание чаще возникает у женщин среднего возраста. Оно вызывается аутоиммунным поражением клеток желчных протоков небольшого диаметра. Одним из первых признаков болезни является рост активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Частые ранние симптомы — это зуд и повышенная утомляемость. Нередко первичный билиарный цирроз возникает вместе с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото. Об аутоиммунной природе болезни свидетельствует рост концентрации в плазме крови иммуноглобулинов М. По мере прогрессирования холестаза к признакам болезни присоединяются рост содержания в сыворотке крови конъюгированного билирубина. Когда первичный билиарный цирроз приводит к потере печенью определенной массы нормальных гепатоцитов, развиваются гипоальбуминемия и рост протромбинового времени (признаки недостаточного синтеза образуемых исключительно печеночными клетками альбуминов и факторов свертывания крови). Стеаторея у больных первичным билиарным циррозом свидетельствует о холестазах. Холестаз вызывает дефициты жирорастворимых витаминов и остеопороз.

У больных первичным билиарным циррозом в крови определяют аутоантигены к митохондриальным аутоантигенам. Данные аутоантигены называют антигенами М2. Антигены М2 принадлежат внутренним мембранам митохондрий. Патогномичным гистопатологическим признаком первичного билиарного цирроза является гранулематозная инфильтрация желчных протоков.

В настоящее время известна положительная роль действия урсодехолевой кислоты в предотвращении необходимости пересадки печени у пациентов с первичным билиарным циррозом. Особое внимание при терапии следует обращать на устранение дефицитов жирорастворимых витаминов. Предположительно иммунодепрессанты циклоспорин, колхицин и метотрексат могут быть использованы в качестве средств, задерживающих прогрессирование болезни.

Алкогольный цирроз характеризуется фиброзом и узловыми очагами регенерации гепатоцитов. Обычно цирроз у алкоголиков является

микронодулярным. У 60% больных с алкогольным циррозом есть признаки дисфункций на уровне печеночных клеток и цирроза печени (табл. 11.2). У большинства пациентов с алкогольным циррозом печени нет алкогольного гепатита, который предшествует циррозу и вызывает данное заболевание печени. Известно, что женщины предрасположены к алкогольному циррозу в большей степени. Может быть это связано с меньшей активностью алкогольдегидрогеназы слизистой оболочки желудка у женщин, чем у мужчин. Нередко — алкогольный цирроз ассоциирован с вирусным гепатитом типа С. Неблагоприятными прогностическими признаками при алкогольном циррозе являются:

1. Продолжение пьянства.
2. Желтуха.
3. Асцит.
4. Гастроинтестинальные кровотечения.

Если нет желтухи, асцита, рвоты с выделением крови, а больной выдерживается от употребления спиртного, то вероятность летального исхода в течение пяти лет составляет 21%. При желтухе, асците и гастроинтестинальных кровотечениях такая вероятность выше и находится на уровне 66%. Если в течение шести месяцев больные не употребляют спиртного, и сохраняются признаки хронической печеночной недостаточности, то возникают показания к пересадке печени.

Портальная гипертензия

В физиологических условиях давление крови в воротной вене колеблется в пределах от 7 до 10 мм рт. ст. Низкий уровень давления в воротной вене определяется низким общим сосудистым сопротивлением печеночных синусоид. О развитии портальной гипертензии свидетельствует рост давления в воротной вене выше 21 мм рт. ст. По всем пути венозного оттока от органов живота к сердцу венозные сосуды не имеют клапанов. Поэтому рост сосудистого сопротивления где-либо на пути венозной крови от органов живота к сердцу вызывает ретроградный рост давления, который происходит и в воротной вене. Рост сосудистого сопротивления как причина портальной гипертензии может происходить на одном из трех уровней: 1) пресинусоидальном; 2) синусоидальном; 3) постсинусоидальном.

При росте сопротивления на пресинусоидальном уровне давление в синусоидах печени остается неизменным, и печеночная паренхима не подвергается действию повышенного давления. Рост сосудистого

сопротивления на пресинусоидальном уровне может происходить как в пределах печени, так и вне данного органа. Одной из причин роста сопротивления на пресинусоидальном уровне вне печени является тромбоз воротной вены.

При шистосомозе, инфекции, обусловленной паразитами рода *Schistosoma*, их личинки попадают в вены воротной системы печени и закупоривают данные микрососуды. В результате снижается общая площадь просвета венул портальной системы, и растет сосудистое сопротивление. Дистальнее воротной вены, но до синусоид, возрастает сосудистое сопротивление, и развивается портальная гипертензия. Реакция ткани печени в ответ на паразитарную инфекцию складывается из образования грануляций и фиброза. В результате печень теряет синусоиды и гепатоциты. По ходу развития цирроза, связанного с паразитарной инфекцией, пресинусоидальная портальная гипертензия становится синусоидальной.

Морфопатогенез цирроза в основном складывается из перерождения ткани печени, в результате которого орган начинает состоять из очагов фиброза и регенерации гепатоцитов. Возникновение многочисленных очагов фиброза служит причиной потери синусоид и синусоидальной портальной гипертензии. Цирроз печени обычно служит причиной синусоидальной портальной гипертензии.

Синдром Бадда-Киари (болезнь Рокитанского) развивается в результате тромбоза печеночной вены и характеризуется мощным развитием коллатерального кровотока, гепатомегалией, асцитом и постсинусоидальной портальной гипертензией.

Редким заболеванием является веноокклюзивная болезнь печени, при которой рост сосудистого сопротивления происходит на уровне центральных венул печеночных долек. Окклюзия центральных венул вызывает постсинусоидальную портальную гипертензию.

Наиболее частая причина портальной гипертензии — это цирроз печени. Тромбоз воротной вены может быть идиопатическим, но чаще связан с циррозом, инфекцией, панкреатитом и травмой органов живота. Редкие причины портальной гипертензии — это синдром Бадда-Киари и веноокклюзивная болезнь печени.

Патогенез осложнений портальной гипертензии

При прогрессировании цирроза замещение нормальной ткани печени тяжами соединительной ткани, ее узлами и очагами регенера-

ции печеночных клеток повышает общее сосудистое сопротивление и обуславливает постепенное возрастание давления в системе воротной вены. В результате роста давления мобилизуются порто-системные коллатерали, что проявляется расширением соответствующих вен. Кроме того, следствиями портальной гипертензии являются спленомегалия как результат венозной гиперемии селезенки и асцит.

Мобилизация порто-системных коллатералей приводит к возникновению расширенных варикозных вен нижней трети пищевода, нижней части прямой кишки и пупочных вен серповидной связки, которая прикрепляется к передней брюшной стенке. Вены нижней трети пищевода — это наиболее тонкостенные из мобилизуемых в качестве порто-системных коллатералей венозных сосудов. Поэтому разрыв стенок варикозных вен нижней трети пищевода и связанная с ними массивная кровопотеря являются наиболее грозными и нередкими осложнениями портальной гипертензии. Мобилизация в качестве порто-системных коллатералей анастомозов между нижней и внутренними подвздошными венами служит причиной геморроя. У некоторых больных остается незаращенной или не полностью obturированной пупочная вена, и данный сосуд мобилизуется для порто-системного шунтирования. В результате образуется «голова Медузы», то есть характерное сплетение расширенных вен в параумбиликальной области.

Хирургическое лечение портальной гипертензии состоит в создании порто-системных сосудистых анастомозов. Создание порто-системных сосудистых анастомозов не вызывает обратного развития расстройств функций печени и ее клеток, но снижает тяжесть портальной гипертензии. Снижение давления в системе воротной вены в результате наложения анастомозов уменьшает вероятность кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и замедляет прогрессирование цирроза. При портокавальном шунтировании создается анастомоз между воротной и нижней полой венами. При спленоренальном шунтировании удаляют селезенку. После спленотомии для порто-системного шунтирования соединяют селезеночную и левую почечные вены. У 10% больных после создания порто-системных сосудистых анастомозов возникает печеночная энцефалопатия. Дело в том, что порто-системное шунтирование повышает прямую, минуя печень, абсорбцию аммиака и других нейротоксических веществ из просвета кишечника в венозную кровь (Jaffe D., Chung R.T., Friedman L.S., 1996).

Асцит — это накопление жидкости в брюшинной полости. Напомним, что брюшинная полость — это щелевидное пространство между париетальной и висцеральной брюшиной, которое в физиологических условиях содержит небольшое количество серозной жидкости.

Асцитическая жидкость при условии отсутствия ее патогенного бактериального обсеменения представляет собой трансудат плазмы крови. Содержание в асцитической жидкости альбуминов, катионов и анионов равно их содержанию в плазме крови. Основными звеньями патогенеза асцита являются: а) снижение синтеза альбуминов гепатоцитами как причина падения коллоидно-осмотического давления плазмы крови; б) венозная гиперемия печени как результат обструкции току крови на уровне синусоид. Вследствие венозной гиперемии растет гидростатическое давление крови в капиллярах и венулах портальной системы. Это повышает ультрафильтрацию в интерстиций печени. Другой причиной усиления ультрафильтрации является гипоальбуминемия. Рост ультрафильтрации повышает образование лимфы в печени. Когда образование лимфы преобладает над лимфатическим дренированием, серозная жидкость начинает сочиться с поверхности печени в брюшинную полость. Миграция трансудата плазмы крови из интерстиция органов живота в брюшинную полость при портальной гипертензии может происходить не только в печени.

Рост сосудистого сопротивления на уровне синусоид печени, а также секвестрация части внеклеточной жидкости в брюшинной полости при асците снижают преднагрузку сердца. Падение преднагрузки уменьшает минутный объем кровообращения, что снижает уровень возбуждения барорецепторов артериального русла. Кроме того, уровень возбуждения барорецепторов снижается из-за уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, которое падает из-за повышенного образования при портальной гипертензии оксида азота эндотелиальными клетками печени и других органов. Снижение уровня возбуждения барорецепторов ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма и усилению секреции антидиуретического гормона. Рост действующей концентрации альдостерона и антидиуретического гормона вызывает увеличение объема внеклеточной жидкости и гипонатриемия. Рост объема внеклеточной жидкости повышает объем трансудата в брюшинной полости. Вторичный (связанный с ростом активности ренина в плазме крови) альдостеронизм вызывает метаболический алкалоз и гипокалиемия у больных с портальной гипертензией и асцитом (Roberts L.R., Kamath P.S., 1996). Рост

действующей концентрации во внутренней среде альдостерона и антидиуретического гормона обусловлен не только реакцией роста секреторных гормонов на низкое наполнение кровью артериального русла. Его причина — низкая метаболизация гормонов в печени. Можно считать, что цирроз и портальная гипертензия служат причинами значительных расстройств водно-солевого обмена. Ключевым моментом в развитии цирроза и портальной гипертензии является возникновение асцита. В этой связи выделяют две стадии расстройств водно-солевого обмена больных с циррозом печени и портальной гипертензией: а) стадия цирроза без асцита; б) стадия цирроза с асцитом. Подробно патогенез расстройств водно-солевого обмена в этих двух стадиях цирроза разобран в главе, посвященной патофизиологии расстройств водно-солевого обмена и патологических изменений объема внеклеточной жидкости.

Если асцит осложняется перитонитом, то звеном его патогенеза становится рост проницаемости стенок микрососудов органов живота вследствие соответствующего эффекта флогогенов.

С целью предотвращения дальнейшего увеличения объема внеклеточной жидкости под действием вторичного альдостеронизма больным с асцитом назначают диету с низким содержанием поваренной соли.

Цель парацентеза при асците — это аспирация части содержимого полости брюшины с целью временного улучшения качества жизни посредством устранения тяжелой одышки. При быстрой аспирации 2 л асцитической жидкости может произойти резкое снижение давления в емкостных сосудах как причина критического падения общего венозного возврата к сердцу и артериальной гипотензии. Частый парацентез связан с риском перитонита.

Так как расстройства водно-солевого обмена у больных с циррозом и портальной гипертензией во многом обусловлены вторичным альдостеронизмом, то спиронолактон как антагонист альдостерона является диуретиком выбора в лечении больных с циррозом и асцитом. Дело еще в том, что действие данного мочегонного средства вызывает умеренное увеличение диуреза, а резкое усиление мочеотделения у больных с асцитом может вызвать дефицит объема внеклеточной жидкости как причину острой артериальной гипотензии. Начальная доза спиронолактона — 50 мг в сутки внутрь. Максимальная доза — 400 мг в день. Если эффект спиронолактона в дозе 200–400 мг в сутки вызывает существенного увеличения диуреза, то прибегают к действию диуретиков тиазидовой группы (Brater G., 1998). Когда дейст-

мочегонных средств тиазидовой группы также оказывается недостаточным, диурез увеличивают эффектом петлевых диуретиков. Реакция на действие петлевых диуретиков при циррозе слабее, чем при сердечной недостаточности, других патологических состояниях и болезнях. Поэтому рекомендуют применять петлевые диуретики у пациентов с циррозом одновременно с мочегонными средствами тиазидовой группы.

Предположительно ослабленная реакция почек на действие диуретиков связана в данном случае с гепаторенальным синдромом как осложнением цирроза печени. Гепаторенальный синдром характеризуется нарушением экскреторных функций почек при отсутствии каких-либо явных структурных изменений нефронов. Звеньями патогенеза синдрома являются гиповолемия, вторичный альдостеронизм, а также преренальная почечная недостаточность (Epstein M., 1994). Не исключено, что гепаторенальный синдром — это падение экскреторных функций почек вследствие вторичного альдостеронизма, обусловленного циррозом. Стимулом для вторичного альдостеронизма здесь выступает не только секвестрация части внеклеточной жидкости, но и снижение общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленное системным ростом образования окиси азота.

Самым грозным осложнением цирроза является печеночная энцефалопатия.

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (кома) — это патологическое состояние, которое характеризуют расстройства функций головного мозга вследствие острой печеночной недостаточности или обострения хронической недостаточности печени. Патогенез печеночной комы составляется как выпадением из метаболизма соответствующих действий гепатоцитов, так и портокавальным шунтированием. При циррозе печени как причине портальной гипертензии кровь из портальной системы по анастомозам попадает, минуя печень, в нижнюю полую вену. В просвете кишечника под действием бактерий на белковые компоненты содержимого непрерывно образуется аммиак. Когда нет цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности, основная масса аммиака после его кишечного всасывания поступает с кровью по сосудам портальной системы в печень, где в гепатоцитах NH_3 трансформируется в мочевины. При циррозе печени, портальной

гипертензии и печеночной недостаточности значительная масса аммиака клетками печени в мочевины не превращается. Дело в том, что анастомозам вместе с кровью из портальной системы, содержащий аммиак, его значительная фракция поступает в нижнюю полую вену минуя печень и гепатоциты. В результате в циркулирующей крови патологически растет концентрация аммиака. Аммиак плазмы крови пересекает гематоэнцефалический барьер. Затем, последовательно соединяясь с альфа-кетоглутаратом и глутаматом, аммиак служит субстратом образования глутамина. Следует заметить, что нет достоверной положительной связи между концентрацией аммиака в сыворотке крови и тяжестью печеночной энцефалопатии. Такая связь есть у концентрации глутамина в спинно-мозговой жидкости. Есть достаточные факты, для того, чтобы считать глутамин нейротоксином. Из других эндогенных токсинов и продуктов их биотрансформации, а также неромедиаторов, которые играют роль в патогенезе печеночной комы следует выделить: а) ароматические аминокислоты, и триптофан; б) меркаптаны; в) короткоцепочечные жирные кислоты; г) октопамин; д) серотонин; е) гамма-аминомасляную кислоту

Патологические изменения высшей нервной деятельности сознания при печеночной энцефалопатии варьируют от незначительного дефицита когнитивных функций и повышенной раздражимости до спутанного сознания и комы (табл. 11.3). Нередко проявлением печеночной энцефалопатии является так называемый «порхающий» тремор, который характеризуется непроизвольными низкоамплитудными подергиваниями, и дрожанием кистей рук. Другими особенностями являются: зловонный запах из ротовой полости обусловленный повышенным содержанием в циркулирующей крови меркаптаны

Таблица 11.3. Расстройства высшей нервной деятельности и сознания у больных в печеночной коме

Степень тяжести	Признаки
1	Расстройства сна, повышенная раздражимость, депрессия, умеренные расстройства когнитивных функций
2	Летаргия, нарушения ориентации во времени и пространстве, спутанное сознание, патологические изменения личности, «порхающий тремор»
3	Сонливость или значительные нарушения ориентации во времени и пространстве, «порхающий» тремор (иногда)
4	Кома

которые диффундируют через стенки микрососудов и слизистую оболочку полости рта, а также выделяются во внешнюю среду в ходе легочного газообмена. Специфических для печеночной комы патологических изменений электроэнцефалограммы не существует.

У больных в состоянии печеночной комы, как и у других коматозных пациентов, особое внимание обращают на восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей. Обусловленный асцитом и портальной гипертензией дефицит объема циркулирующей плазмы служит стимулом для активации ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма. Кроме того, альдостеронизм при циррозе и коме вызывается падением общего периферического сосудистого сопротивления. Общее периферическое сосудистое сопротивление снижается под действием повышенной концентрации оксида азота в циркулирующей крови. Все это заставляет считать, что при циррозе и печеночной коме действуют патогенетические механизмы преренальной почечной недостаточности.

Расстройства водно-солевого обмена и кислотно-основного состояния, составляющие патогенез печеночной комы, служат показанием к неотложной коррекции, несмотря на свою умеренную выраженность. Дело в том, что при снижении резистентности церебральных нейронов эффектами токсинов в других условиях незначительные по силе повреждающие воздействия вызывают цитоллиз и апоптоз клеток головного мозга.

Во-первых, при печеночной коме следует подвергнуть неотложной терапией обратному развитию расстройства водно-солевого обмена (см. главы, посвященные расстройствам обмена натрия, воды и калия). Во-вторых, следует отменить назначение нейротропных средств со свойствами депрессантов, которые метаболизируются гепатоцитами.

Снизить образование аммиака в просвете кишечника — это обязательная цель терапии при печеночных энцефалопатии и коме (McNally P.R., 2001). Для элиминации из просвета кишечника бактерий, образующих аммиак, внутрь назначают неомицин (внутри по 0,5 г каждые 4–6 часов). Следует помнить о нефротоксичности неомицина, а также об ототоксичности данного антибиотика.

Лактулоза — это сахар, который практически не всасывается из просвета кишечника. Лактулоза, назначенная внутрь, поступает в просвет толстой кишки, где гидролизуется ферментами бактерий с образованием молочной кислоты. Под действием молочной кислоты

аммиак превращается в аммониевый катион, который не абсорбируется из просвета кишечника. Одновременно действие кислоты вызывает диарею, усиливая выведение аммиака во внешнюю среду. Препарат лактулозы назначают внутрь в дозе 15–30 мл каждые 4–6 часов.

У больных в коме неомицин и лактулозу вводят в просвет кишечника по назогастроэнтеральному зонду. Препарат лактулозы можно вводить в просвет толстой кишки посредством клизмирования.

Из других препаратов, которые используют для лечения больных печеночными комой и энцефалопатией, следует выделить метронидазол и антагонисты бензодиазепинов.

Глава 12. Острый панкреатит

Летальность при остром панкреатите составляет 5–10%. Такая высокая частота летальных исходов обусловлена критическими состояниями вторичными относительно острого воспаления поджелудочной железы (Steinberg W., Tenner S., 1994).

Острый панкреатит – это острый воспалительный процесс в поджелудочной железе, который может распространяться на прилежащие к железе органы и ткани и вызывать патологические процессы в органах, отдаленных от первичного воспалительного очага. При остром панкреатите в отличие от хронического сохраняется возможность обратного развития воспаления, восстановления нормальной структуры железы, а также ее эндокринной и экзокринной функций.

Тяжелый панкреатит отличают множественная системная недостаточность или такие местные осложнения, как некроз, ложная киста и свищ (Bannerjee A.K., Kaul A., Bache E. et al., 1995).

В ранние стадии острого панкреатита его морфопатогенез характеризуется интерстициальным отеком паренхимы железы и некрозом перипанкреатической жировой клетчатки. Прогрессирование острого панкреатита может привести к некрозу участков железы, который, как правило, сопровождается некрозом окружающей орган жировой ткани.

Ключевое звено патогенеза острого панкреатита – это активация ферментов поджелудочной железы (Gorelic F.S., 1995). Действие еще не до конца выявленных активаторов панкреатических энзимов связано с механическим препятствием оттоку панкреатического секрета и забросом в железу желчи. Кроме того, активация ферментов поджелудочной железы может быть обусловлена действием эндогенных токсинов и экзогенных ядов, а также может происходить в результате ишемии ткани железы. Перейдя в активированное состояние, трипсин становится способным активировать такие панкреатические ферменты как калликреин, фосфолипазу А2 и эластазу. В результате начинается самопереваривание (аутодигестия) ткани железы. Выход активированных панкреатических ферментов в циркулирующую кровь вызывает вазодилатацию и артериальную гипотензию, рост проницаемости стенок микрососудов как причины образования патологического третьего пространства внеклеточной жидкости, а также диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В наиболее тяжелых случаях синдром множественной системной недостаточности вследствие острого панкреатита составляет острая недостаточность систем-

ного кровообращения вследствие падения сократимости сердца общего периферического сосудистого сопротивления, а также острой дыхательная недостаточность. Нередко синдром составляется острой почечной недостаточностью (Soergel К.Н., 1993).

У 80% пациентов с острым панкреатитом его развитие обусловлено холедохолитиазом или токсическим действием этанола. В 20% случаев возникновение острого панкреатита связано с действием других этиологических факторов (табл. 12.1).

Таблица 12.1. Причины острого панкреатита

Холедохолитиаз, холелитиаз, билиарный микролитиаз
Токсическое действие этанола
Побочное действие лекарственных средств (6-меркаптопурин и др.)
Травмы и ранения живота
Последствия операций на органах живота
Ишемия: <ul style="list-style-type: none"> • при искусственном кровообращении и в результате его последствий; • вследствие васкулита; • обусловленная эмболией и тромбозом сосудов, снабжающих артериальной кровью поджелудочную железу
Гиперкальциемия
Гиперлипидемия
Пенетрация пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки
Опухоли поджелудочной железы
В силу действия причин, связанных с беременностью
Как осложнение пересадки части поджелудочной железы или ее клеток
Уремический синдром при болезни почек крайней стадии
Микоплазмоз
Вирусные инфекции (свинка, Коксаки В вирус, вирус иммунодефицита человека и др.)
Действие ядов (скорпионов, пауков и др.)
Паразитозы (аскаридоз желчевыводящих путей и др.)

В 10% случаев острого панкреатита (ОП) он является идиопатическим, то есть непосредственная причина ОП не идентифицируется. Следует учитывать, что у примерно 2/3 пациентов с идиопатическим острым панкреатитом эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография позволяет выявить билиарный микролитиаз и застои желчи в желчевыводящих путях. У таких больных обратное развитие

ОП индуцирует эндоскопическая сфинктеротомия и (или) эндоскопическая холецистэктомия.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография показана больным с неоднократным ОП неизвестной этиологии. Данное исследование предпринимают с целью выявления микролитиаза, врожденных аномалий строения желчевыводящих путей (холедохолитиаз и прочие), а также других причин обструкции общего желчного протока и его сфинктера. Компьютерная томография печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы посредством рентгенологического, ультразвукового и магнитно-резонансного исследования также могут дать информацию о причине ОП.

Отличительным признаком острого панкреатита является длительная сверлящая боль в эпигастральной области. В отличие от боли вследствие перфорации внутренних органов у боли, вызванной ОП, нередко нет определенной локализации. Боль вследствие ОП имеет нарастающий характер, достигая предельной силы через 30–60 мин после возникновения. Достигнув максимальной интенсивности, боль не теряет предельной выраженности в течение часов и дней. Нередкой является иррадиация боли в область спины. Болезненность в эпигастральной области может быть значительной, но симптомы раздражения брюшины выявляются далеко не всегда, что связано с ретроперитонеальной локализацией поджелудочной железы. Следует учитывать схожесть признаков ОП и ишемии кишечника.

Большинство больных с тяжелым ОП страдают от частой рвоты, которая служит показанием к периодической аспирации желудочного содержимого. Частая рвота и секвестрация части внеклеточной жидкости (ВнЖ) в ретроперитонеальном очаге воспалительной альтерации обуславливают дефицит объема ВнЖ и гиповолемию. Поэтому тяжелый острый панкреатит служит показанием к постоянной катетеризации мочевого пузыря с целью мониторинга диуреза при одновременном слежении за динамикой других величин показателей объема ВнЖ. Дефицит ВнЖ устраняют внутривенными инфузиями изотонических и других плазмозамещающих растворов (см. главу 9).

Субфебрильная лихорадка у больных с острым панкреатитом заставляет заподозрить вторичную инфекцию и начать превентивную антибиотикотерапию.

Выбухание живота – частый признак тяжелого острого панкреатита. Аккумуляция внеклеточной жидкости в зоне воспалительной альтерации – это защитная реакция, снижающая концентрацию в экссудате

активированных панкреатических ферментов, то есть факторов аутодигестии. В результате секвестрации внеклеточной жидкости в третьем пространстве зоны воспалительной альтерации растет объем содержимого верхних отделов ретроперитонеального пространства. Это повышает содержимое верхнего этажа брюшной полости в вентральном направлении, что служит причиной выпячивания живота. Раздражение и сенсбилизация ноцицепторов париетальной брюшины, обусловленные очагом воспаления в забрюшинном пространстве, вызывают рефлекторную тонкокишечную непроходимость. Метеоризм кишечника вследствие непроходимости усиливает выпячивание живота. Следует заметить, что побочное действие экзогенных опиоидов угнетает кишечную непроходимость, и без того уже угнетенную действием рефлекторного механизма. В этой связи явными следует признать преимущества длительной эпидуральной блокады соответствующего уровня, которую надо осуществлять осторожно, дабы не вызвать опасной артериальной гипотензии вследствие преганглионарной симпатической блокады с дефицитом объема ВнЖ.

Такие признаки геморрагического ОП, как кровоизлияние в околопочечной области (симптом Куллена) или кровоизлияния в подкожную клетчатку и кожу боковых отделов живота (симптом Грея-Тернера) являются редкими признаками ОП и свидетельствуют о его тяжести.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) – это причина летального исхода при остром панкреатите более частая, чем инфекционные осложнения и сепсис. Непосредственными причинами острой дыхательной недостаточности являются: а) высокое стояние диафрагмы вследствие роста объема содержимого верхних отделов забрюшинного пространства, а также кишечного метеоризма; б) ателектазирование базальных отделов легких и двухсторонний экссудат в плевральном пространстве; в) респираторный дистресс-синдром взрослых, обусловленный системной воспалительной реакцией (осложнение ОП). При развитии РДСВ как осложнения ОП летальность является очень высокой.

Омыление (сапонификация) – это процесс превращения в мыло, основе которого лежит гидролитическое действие щелочи на жиры. Вследствие аутодигестии создаются условия для омыления в очаге забрюшинного воспаления, связанного с острым панкреатитом. При сапонификации происходит связывание свободного кальция, вызывающее гипокальциемию. Гипокальциемия, связанная с ОП, у тяжелых больных может служить показанием к внутривенному введению препаратов экзогенного кальция. Следует учитывать, что патогенез

характеризует гипоальбуминемия, которая снижает общую концентрацию кальция в циркулирующей крови. Гипокальциемия вследствие ОП – это неблагоприятный прогностический признак.

Рост активности амилазы в сыворотке крови как признак ОП обладает низкой специфичностью (менее 70%). Активность фермента в сыворотке растет при перфорации внутренних органов, почечной недостаточности, ишемии кишечника, воспалении слюнных желез и др. Размеры молекулы амилазы обуславливают ее свободную миграцию в состав ультрафильтрата почечных клубочков. Поэтому, если острый панкреатит не осложняется острой почечной недостаточностью, то рост активности амилазы в сыворотке крови сохраняется недолго.

Между ростом активности в сыворотке крови панкреатической липазы и острым панкреатитом существует более достоверная связь, чем в случае роста активности амилазы. Особенно высока вероятность острого панкреатита тогда, когда характерный болевой синдром сочетается с ростом в сыворотке активности того и другого энзима. Рост активности липазы в сыворотке сохраняется при ОП дольше, чем рост активности амилазы.

Наиболее надежным способом выявления одной из двух наиболее частых причин ОП, то есть желчнокаменной болезни или токсического действия этанола, считают одновременное определение активности в сыворотке крови аланинаминотрансферазы и концентрации в ней билирубина (растут при холедохолитиазе) и ультразвуковое исследование желчевыводящих путей. Обусловленный непроходимостью как осложнением ОП кишечный метеоризм затрудняет ультразвуковое исследование.

Для оценки тяжести острого панкреатита применяют критерии Ranson (табл. 12.2).

Летальность, связанная с ОП, варьирует в зависимости от выявления у пациента числа критериев Ranson (табл. 12.3).

При лечении больных с ОП прекращают всякое поступление пищи и напитков *per os* в просвет желудочно-кишечного тракта. Одновременно для предотвращения острых преренальной почечной недостаточности и азотемии производят инфузии гипо-, изоосмолярных и коллоидных плазмозамещающих растворов (см. главу, посвященную расстройствам водно-солевого обмена) (Ranson J.H.C., 1995). При сохранении острой кишечной непроходимости в течение более 7 дней, а также у пациентов с персистирующими рвотой или болью после приема пищи, применяют смешанное искусственное питание, которое

Таблица 12.2. Критерии Ranson
(Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F. et al., 1974)

При поступлении	В течение первых 48 часов после возникновения острого панкреатита
Возраст — > 55 лет	Снижение показателя гематокрита — >10%
Содержание лейкоцитов в крови — > 16000/мм ³	Рост содержания в сыворотке азота мочевины крови — >1, 8 ммоль/л
Концентрация глюкозы в крови — >11,0 ммоль/л (200 мг/дл)	Общее содержание в сыворотке кальция — >2 ммоль/л
Активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови — > 350 МЕ/л	Избыток оснований — >4 ммоль/л
Активность аспарататаминотрансферазы в сыворотке крови — >250 Е/л	Напряжение кислорода в артериальной крови — <60 мм рт. ст. (при дыхании воздухом, не обогащенным кислородом)
	Объем внеклеточной жидкости, секвестрированной в зоне ОП — >6 л

Таблица 12.3. Летальность при остром панкреатите в зависимости от числа критериев

Число критериев	Летальность
Не более двух	Менее 1%
3–4	16%
Не менее 5	Более 40%

ускоряет выздоровление и реабилитацию (Mergener K., Baillie 1998). Для обеспечения энтерального компонента лечебного питания за связку Трейтца заводят длинный назоэнтеральный зонд.

Для обезболивания предпочтительней длительная эпидуральная блокада без гипотензии с использованием местных анальгетиков, лишенных побочного эффекта, угнетающего кишечную моторику.

При тяжелом панкреатите, связанном с высоким риском некроза поджелудочной железы, обязательным считают превентивное использование антибиотиков (Johnson C.D., 1996). Если эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография выявляет холедохолитиаз, после обратного развития ОП прибегают к соответствующим плановым оперативным вмешательствам. В период реабилитации после операции больному следует отказаться от спиртного. При такой причине, как гиперлипидемия первого типа назначают терапию с использованием гиполипидемических средств.

К осложнениям ОП относят: а) гиповолемический шок при действии септической составляющей патогенеза; б) острую дыхательную недостаточность; в) некроз поджелудочной железы; г) ложную кисту железы.

Компьютерное сканирование (рентгенологическое или ультразвуковое) во время первых четырех часов после возникновения ОП в 90% случаев некротизации части поджелудочной железы выявляет ее некроз как осложнение острого панкреатита. В результате некроза создаются условия для септического воспаления соответствующей локализации. Это обуславливает показания к хирургическому вмешательству и целенаправленной (основанной на результатах бактериологического исследования) антибиотикотерапии.

При фебрильной лихорадке и устойчивом лейкоцитозе у больных с ОП ультразвуковое исследование обычно визуализирует признаки некроза или ложную кисту железы. В результате потери железой вследствие ОП интрапанкреатических протоков часть панкреатического секрета аккумулируется в паренхиме железы, формируя полости, заполненные секретом. Если такая полость сохраняется в течение 4 недель, то констатируют возникновение ложной кисты. Когда диаметр кисты более 5–6 см, прибегают к ее дренированию (лапаротомическому, чрезкожному или эндоскопическому). Если ложная киста сообщается с общим панкреатическим протоком, то ее чрезкожное дренирование противопоказано. После дренирования производят бактериологическое исследование содержимого кисты для придания целенаправленности антибактериальной терапии. Ложную кисту больших размеров, прилежащую к желудку и двенадцатиперстной кишке, дренируют посредством эндоскопической гастростомии и энтеростомии.

Свищи поджелудочной железы обусловлены деструкцией панкреатических протоков. Их возникновение следует заподозрить, когда острый панкреатит осложняется асцитом или плевральным экссудатом. Внутренние свищи могут сообщаться с просветом толстой кишки, тонкой кишки и желчевыводящих путей. Внешние свищи сообщаются с внешней средой через кожу. Для диагностики внешних свищей достаточно фистулографии. Для выявления внутренних свищей производят эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию. Свищи поджелудочной железы служат показанием для планового хирургического лечения.

Глава 13. Сахарный диабет как причина критических состояний

Критические состояния, связанные с сахарным диабетом, — это диабетический кетоацидоз, некетоцическая гипергликемическая гиперосмолярная кома, а также гипогликемия (Rifkin H., Porte D.P., 1997) (табл. 13.1).

Диабетический кетоацидоз

Кетоацидоз — это угрожающее жизни осложнение сахарного диабета. Диабетический кетоацидоз (ДКА) вызывается инсулинопенией или недостаточным системным действием инсулина при росте секреции и усилении системного действия кatabолических гормонов антагонистов инсулина, то есть катехоламинов, кортизола, глюкагона и гормона роста. В таких условиях увеличивается образование глюкозы печенью, падает утилизация глюкозы из внутренней среды, усиливается мобилизация свободных жирных кислот и стимулируется кетогенез (рис.13.1).

При диабетическом кетоацидозе (ДК) избыток общего содержания глюкозы во внутренней среде развивается одновременно с недостатком свободной энергии в миоцитах и других клетках. Недостаток свободной энергии обусловлен падением облегченной диффузии глюкозы через наружную клеточную мембрану. Аварийной компенсацией недостатка в клетках глюкозы и свободной энергии является переход на использование в качестве источника свободной энергии кетоновых тел. Избыточное образование кетоновых тел может быть причиной недостаточности буферных систем и механизмов выведения протонов во внешнюю среду. В результате кетоновые тела как органические кислоты начинают диссоциировать в клетках и во внутренней среде, и развивается метаболический ацидоз с увеличенным анионным пробелом плазмы (Delionback P., Ennis E., 1997).

Напомним, что глюкагон — это полипептидный гормон, секреция которого α -клетками поджелудочной железы находится в обратной связи с секрецией инсулина ее β -клетками. При аутоиммунной деструкции β -клеток у больных сахарным диабетом первого типа неограниченно растет секреция глюкагона. Под действием глюкагона усиливается образование кетоновых тел, то есть кетогенез. Во-первых, глюкагон усиливает кетогенез посредством снижения образования

Таблица 13.1. Осложнения сахарного диабета, связанные с высоким риском летального исхода

Признаки и характеристики	Гипогликемия у субъектов с сахарным диабетом	Диабетической кетоацидоз	Гипергликемическая некетоцическая кома
Синонимы	Инсулиновый шок, инсулиновая реакция	Синдром диабетической комы	Гиперосмолярная гипергликемическая некетоцическая кома
Факторы риска	Инсулинзависимый сахарный диабет Нестабильность концентрации глюкозы в сыворотке крови при фракционном парентеральном введении экзогенного инсулина Действие препаратов сульфонилмочевины (в особенности хлорпропамида) у больных сахарным диабетом второго типа	Инсулинзависимый сахарный диабет Сахарный диабет, не выявленный диагностическими мероприятиями	Пожилые или молодые больные с сахарным диабетом второго типа Действие на организм субъектов без сахарного диабета стимулов патологической стрессорной реакции и активации нейроэндокринной кatabолической системы Почечная недостаточность Сахарный диабет, не выявленный диагностическими мероприятиями
Причины и факторы риска предположительности к критическому состоянию	Избыточное действие препаратов сульфонилмочевины Экзогенное голодание Патогенно избыточная физическая активность Острое снижение потребности в инсулине (почечная недостаточность, состояние после родов и др.) Одновременное с действием инсулина действие его агонистов (β -одинадренолитиков и др.)	Действие стимулов патологического стресса: тяжелая сочетанная травма, острая инфекция, отрицательный эмоциональный стресс, сепсис и системная воспалительная реакция, прекращение необходимого введения экзогенного инсулина Действие лекарственных средств антагонистов инсулина	Диета с высоким содержанием углеводов (при энтеральном искусственном питании, при полном парэнтеральном питании) Длительная стимуляция диуреза препаратами маннита Перитонеальный диализ или гемодиализ гиперосмолярным диализатом Действие средств со свойствами антагонистов инсулина
Скорость развития синдрома	Быстрая	Медленная	Крайне медленная

Таблица 13.1. Осложнения сахарного диабета, связанные с высоким риском летального исхода (Продолжение)

Признаки и характеристики	Гипогликемия у субъектов с сахарным диабетом	Диабетический кетоацидоз	Гипергликемическая некетотическая кома
Симптомы и признаки	Бледность, усиленное потоотделение, тахикардия, сердцебиение, голод, бессонница, рост тревожности, тремор	Общая слабость, сухость во рту, головная боль, полидипсия, рвота, зуд, боли в области живота, сонливость, одышка, дыхание Куссмауля, кома, сладковатый или специфический «ацетоновый» запах выдыхаемой газовой смеси	Полиурия, полидипсия, признаки гиповолемии, признаки обезвоживания (сухость кожи в подмышечной области, в паху (артериальная гипотензия, тахикардия, снижение массы тела, слабость тошнота, рвота, боли в области живота, гипотермия, ступор, кома, судорожные припадки центрального генеза
Данные специальных исследований	Концентрация глюкозы в сыворотке крови ниже 30 мг% у новорожденных (в первые 2–3 дня после родов) и ниже 55–60 мг% у взрослых	Концентрация глюкозы в сыворотке крови на в диапазоне 300–750 мг% Патологическое снижение содержания бикарбонатного аниона в сыворотке крови Рост анионного пробела плазмы Увеличение содержания в крови β-гидроксибутирата, ацетоацетата и ацетона (кетонных тел)	Концентрация глюкозы в сыворотке крови в диапазоне 600–4800 мг%, отсутствие роста концентрации кетонных тел в сыворотке и моче, осмоляльность плазмы выше 350 мосм/л, рост концентраций в крови азота мочевины крови и креатинина

малонилкофермента А, то есть продукта конденсации малоновой кислоты и кофермента А. Малонилкофермент А – это промежуточный продукт синтеза жирных кислот. Во-вторых, глюкагон повышает активность в клетках карнитинацилтрансферазы I. Рост активности данного фермента повышает образование кетонных тел. В-третьих, под действием глюкагона растет перемещение жирных кислот из цитозоля гепатоцитов в митохондрии, где они посредством β-окисления превращаются в кетонные тела.

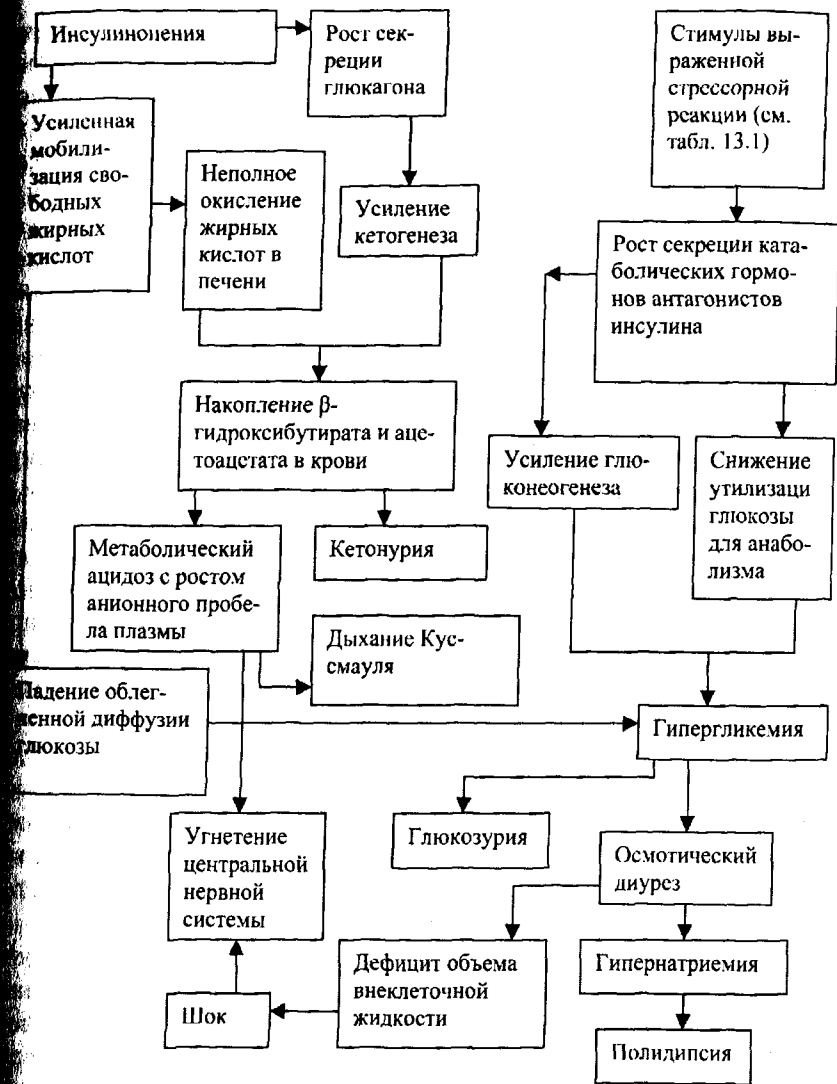


Рис. 13.1. Патогенез диабетических кетоацидоза и комы

Само по себе отсутствие действия инсулина как главного анаболического и антикатаболического гормона также повышает образование кетоновых тел. Недостаток инсулина обуславливает усиление липолиза. В результате усиления липолиза в плазме крови растет концентрация свободных жирных кислот. Это реакция аварийной компенсации недостатка свободной энергии в клетках, который связан с инсулинопенией. Мышечные клетки начинают использовать в качестве источника энергии свободные жирные кислоты, миграция которых в миоциты не зависит от действия инсулина. Рост содержания свободных жирных кислот в плазме крови повышает общее содержание жирных кислот в цитозоле гепатоцитов, что усиливает кетогенез.

Можно считать, что прекращение секреции эндогенного инсулина вследствие разрушения β -клеток усиливает кетогенез, обуславливая предельный рост секреции глюкагона и повышая концентрацию жирных кислот в дифференцированных клетках печени. Таким образом, в крови возрастает концентрация кетоновых тел, и развивается метаболический ацидоз. Рост концентрации кетоновых тел направлен на создание в циркулирующей крови пула альтернативных глюкозе нутриентов, которые клетки могут использовать в качестве источников свободной энергии при инсулинопении. При инсулинопении защитная реакция усиления кетогенеза не ограничена системным действием инсулина и вызывает экстремальное состояние диабетического кетоацидоза.

Кетоновые тела – это совокупность веществ органического происхождения, которую составляют ацетон, ацетоацетат, то есть остаток уксусной кислоты, входящий в состав ее солей и сложных эфиров, а также β -гидроксимасляная кислота. Молекулы всех кетоновых тел содержат карбонильную группу $C=O$. В основном пул кетоновых тел состоит из β -гидроксимасляной кислоты.

Хотя диабетический кетоацидоз (ДК) чаще развивается у больных с уже выявленным сахарным диабетом первого типа, нередко его развитие знаменует собой первое проявление болезни. Обычно ДК ассоциирован с тяжелой гипергликемией. В светлый промежуток перед ДК о сахарном диабете нередко свидетельствуют полиурия и полидипсия. Тяжесть гипергликемии при ДК зависит от массы экзогенной глюкозы, поступившей во внутреннюю среду перед развитием кетоацидоза. Кроме того, ее определяет степень снижения скорости клубочковой фильтрации в ответ на обусловленный полиурией дефицит внеклеточной жидкости. При снижении концентрации бикарбонного аниона во внеклеточной жидкости до уровня ниже 10 ммоль

развивается выраженная компенсаторная гипервентиляция. При этом у части больных возникает дыхание Кулсмауля, то есть частые глубокие вдохи через одинаковые промежутки времени.

По мере роста концентрации глюкозы в плазме крови наступают расстройства сознания, которые могут прогрессировать вплоть до комы. Кома у больных с диабетическим кетоацидозом является следствием гиперосмолярности плазмы крови как причины обезвоживания нервных клеток головного мозга.

Обычно кетоацидоз развивается за 12–24 часа инсулинопении. У части больных с неинсулинозависимым сахарным диабетом развитие кетоацидоза бывает стремительным. Иногда, при внезапном начале действия сверхсильных стимулов патологического стресса (интра- и послеоперационная боль, респираторная гипоксия при астматическом статусе и др.) диабетический ацидоз развивается за 2–3 часа и свидетельствует о превращении сахарного диабета второго типа в инсулинозависимый сахарный диабет.

При инсулинопении в течение суток и более диабетический кетоацидоз сопровождается значительным дефицитом внеклеточной жидкости. Дефицит внеклеточной жидкости обуславливает артериальную гипотензию. Основная причина гипотензии при диабетическом кетоацидозе – это снижение тонуса резистивных сосудов под действием возрастания концентрации протонов во внутренней среде. Снижение объема внеклеточной жидкости при диабетическом кетоацидозе обусловлено потерями катиона натрия вместе с мочой. Дело в том, что анионы ацетоацетата и β -гидроксипутирата свободно мигрируют в состав ультрафильтрации почечных клубочков. Их масса в составе ультрафильтрации начинает преобладать над реабсорбционной способностью почек для анионов кетоновых тел. В результате анионы кетоновых тел увлекают вместе с собою в конечную мочу катионы натрия. Потери натрия с мочой снижают детерминанту объема внеклеточной жидкости (ОвнЖ), то есть общее содержание натрия в организме. Падение общего содержания натрия в организме влечет за собой снижение ОвнЖ.

Если диабетическая нефропатия у больного сахарным диабетом первого типа обуславливает значительное падение скорости клубочковой фильтрации, то дефицита объема внеклеточной жидкости не развивается. У таких больных артериальная гипотензия – это следствие метаболического ацидоза с ростом анионного пробела плазмы.

Метаболический ацидоз в данном случае обусловлен диссоциацией в клетках и во внутренней среде кетоновых тел и снижением

образования бикарбонатного аниона почками. Анионный пробел плазмы расширяется вследствие накопления во внешней среде анионов кетоновых тел, а также из-за роста содержания в ней фосфатного сульфатного анионов (следствие падения экскреторной функции почек). Если тенденции кетоацидоза и метаболического ацидоза, связанного с диабетической нефропатией, действуют в организме одновременно, то рост концентрации протонов во внутренней среде является особо выраженным. При одной тенденции диабетического кетоацидоза содержание протонов во внутренней среде варьирует весьма значительно.

У большинства больных с инсулинозависимым сахарным диабетом и диабетическим кетоацидозом концентрация калия в плазме крови несколько повышена и находится на уровне, близком к 5 ммоль/л. Тенденция гиперкалиемии обусловлена недостаточным вхождением калия в клетку под действием инсулина и падением скорости клубочковой фильтрации у больных с диабетической нефропатией.

Длительный осмотический диурез может быть причиной гипонатриемии. Если нет тяжелой диабетической нефропатии, то длительное нарастание кетогенеза и осмотический диурез обуславливают потерю натрия во внешнюю среду. В результате возникает дефицит объема внеклеточной жидкости, который служит стимулом секреции альдостерона и обуславливает вторичный альдостеронизм.

Вторичный альдостеронизм может быть причиной потерь калия с мочой, гипонатриемии и гипонатриемии у больных сахарным диабетом с дефицитом внеклеточной жидкости.

Нередко у больных с инсулинозависимым и диабетическим кетоацидозом выявляют гипонатриемиию. Ее особенностью является одновременное развитие с гиперосмоляльностью внеклеточной жидкости (следствие гипергликемии и усиленного липолиза) и дефицитом внеклеточной жидкости. Причины гипонатриемии – усиление секреции антидиуретического гормона в ответ на дефицит внеклеточной жидкости и гиповолемию, а также низкий водный диурез при диабетической нефропатии.

Признаками диабетического кетоацидоза, связанного с инсулинозависимостью, являются:

1. Сахарный диабет первого или второго типа в анамнезе.
2. Ожирение и другие факторы риска неинсулинозависимого сахарного диабета.

3. Метаболический ацидоз с ростом анионного пробела плазмы крови.
4. Кетонемия (патологический рост концентрации кетоновых тел в плазме крови), о которой свидетельствует положительный результат качественного теста определения ацетоацетата в сыворотке крови при ее разведении 1: 8.
5. Глюкозурия (появление глюкозы в конечной моче).
6. Кетонурия (появление кетоновых тел в конечной моче).

Патогенетические принципы лечения больных в состоянии диабетического кетоацидоза

Выделяют следующие цели лечения больных в состояниях диабетического ацидоза и комы (Santiago J. et al., 1994):

1. Прекращение высвобождения свободных ионов водорода в клетки и внутреннюю среду.
2. Устранение дефицита и увеличение объема внеклеточной жидкости. Увеличение объема внеклеточной жидкости разводит в ней протоны и снижает тяжесть диабетического кетоацидоза.
3. Устранение дефицита калия в клетках и внеклеточном секторе.

Следует заметить, что при ДК не всегда развиваются дефицит объема внеклеточной жидкости и гипонатриемии. У части больных с диабетической нефропатией падение скорости клубочковой фильтрации обуславливает увеличение объема внеклеточной жидкости и рост содержания калия в клетках и во внутренней среде.

Для адекватности терапии у больного с диабетическим кетоацидозом следует выявить наличие (отсутствие) дефицитов внеклеточной жидкости и общего содержания калия в организме (табл. 13.2). Зачастую это невозможно без использования возможностей лаборатории экспресс-диагностики отделения интенсивной терапии.

Для снижения интенсивности кетогенеза и прекращения избыточного высвобождения свободных ионов водорода во внутреннюю среду больному с диабетическим кетоацидозом внутривенно в одном шприце медленно вводят 5–10 единиц инсулина. Затем начинают непрерывную инфузию инсулина, разведенного в изотоническом растворе, со скоростью 2–10 единиц инсулина в час.

После введения инсулина в одном шприце и начала непрерывной инфузии его раствора липолиз быстро прекращается. Существенное

Таблица 13.2. Возможные дефициты при диабетических кетоацидозе и ком

Катионы, анионы и вода	Дефицит типичный для пациентов с диабетическими комой и кетоацидозом	Терапия
Катион натрия	5–10 ммоль/кг	Внутривенная инфузия 1–2 л раствора, изосмоляльного относительно внеклеточной жидкости (раствор Рингера и др.) Внутривенная инфузия 2 л изосмоляльного раствора и 1 л раствора с осмоляльностью, равной примерно 1/2 нормальной осмоляльности плазмы крови (0,5 л 5% раствора глюкозы + 0,5 л раствора Рингера)
Катион калия	5–10 ммоль/кг	Добавить к инфузируемым внутривенно растворам 20–40 ммоль/л калия
Фосфатный анион	0,5 ммоль/кг	Внутривенная инфузия фосфатного аниона со скоростью 6 ммоль/ч
Свободная (без катиона натрия) вода	6 л	Внутривенная инфузия гипосмоляльных растворов (5% раствор глюкозы), регидратация по гастроэнтеральному зонду и др.
Бикарбонатный анион	2–3 ммоль/кг	Вливание раствора бикарбоната натрия показано только при терминальном состоянии

* Дефицит фосфатного аниона не может быть причиной критического состояния, снижение интенсивности кетогенеза наступает через несколько часов. Дело в том, что начало действия экзогенного инсулина еще не означает устранения экстремального состояния, связанного с инсулинонией и диабетическим кетоацидозом. В частности, в течение нескольких часов сохраняются дефицит объема внеклеточной жидкости, снижение общего периферического сосудистого сопротивления. Общее периферическое сосудистое сопротивление снижается не только кетоацидозом, но и лактатным ацидозом вследствие гиповолемии, обусловленной дефицитом внеклеточной жидкости. У части больных устойчивый характер снижения общего периферического сосудистого сопротивления связан с диабетической нейропатией. Инсулинопения лишь запускает совокупность связанных друг с другом рядов причинно-следственных отношений, в которых причинные следствия действуют как звенья патогенеза. Многие из звеньев патогенеза не связаны непосредственно с инсулинопенией и не устраняются прямым действием экзогенного инсулина.

Сугубо этиотропная терапия при экстремальном состоянии даже при идентификации его причины может быть неэффективной. В основе экстремального состояния лежит взаимосвязанная совокупность дефицитов предконечных-конечных результатов функциональных систем, многие из которых сами по себе представляют угрозу для целостности биологической системы организма. Поэтому, как правило, терапия экстремального состояния плеiotропна и направлена на быстрое устранение наиболее опасных дефицитов полезных результатов функциональных систем.

Гипергликемическая гиперосмоляльная некетотическая кома

Не у всех больных сахарным диабетом критический дефицит системного действия инсулина вызывает усиленный кетогенез. Гипергликемическая гиперосмоляльная некетотическая кома (ГГНК) – это результат острой декомпенсации при сахарном диабете, которую характеризуют выраженная гипергликемия, гиперосмоляльность внеклеточной жидкости, плазмы и сыворотки крови, а также спутанное сознание и другие расстройства ментальных функций, которые могут прогрессировать до истинной комы. При этом кетоз (патологический рост содержания кетоновых тел в сыворотке крови и моче) может быть минимальным или вовсе не составлять патогенез ГГНК. Известно мнение, что усиленный кетоз – это антипод ГГНК в патогенезе патологической системной реакции на критический дефицит действия инсулина, и находится с ГГНК в реципрокных отношениях (Matz R., 1997). В недалеком прошлом летальность при ГГНК составляла 40–70%. Теперь летальность снизилась и в специализированных центрах находится на уровне 8–25%.

Обычно ГГНК развивается у больных преклонного возраста. ГГНК у детей отличает высокий риск отека головного мозга. Следует заметить, что ГГНК может возникнуть у тяжелых больных без сахарного диабета в анамнезе. Классификация факторов риска ГГНК выделяет три их группы: а) стимулы экстремального патологического стресса; б) экзогенные факторы роста осмоляльности внеклеточной жидкости; в) побочные эффекты лекарственных средств; г) сопутствующие заболевания (Pickup J., Williams J., 1991) (табл. 13.3).

Обычно больные с ГГНК перед поступлением в стационар в течение примерно двенадцати дней испытывают ухудшение самочувствия,

Таблица 13.3. Факторы риска гипергликемической гиперосмолярной некетотической комы

Стимулы экстремального патологического стресса	Экзогенные факторы роста осмолярности внеклеточной жидкости	Побочные действия лекарственных средств	Сопутствующие заболевания патологического состояния
Тяжелая механическая травма Термические поражения Кровопотеря Субдуральная гематома Нарушения мозгового кровообращения Острый инфаркт миокарда	Ятрогенные при: • Гемодиализе • Парентеральном питании	Мочегонных β_1 -адренолитиков (пропранолола и др.) Экзогенных глюкокортикоидов Этакриновой кислоты и др.	Синдром Кушинга Хроническая почечная недостаточность Синдром Дауна

страдающая от лихорадки, жажды, полиурии. Напомним, что при диабетическом кетоацидозе данный продромальный период обычно составляет три дня. Нередкой при поступлении является олигурия. Обычно ГГНК индуцируется обострением какого-либо хронического заболевания или возникновением острой болезни. Чаще развитие ГГНК связано с хронической почечной недостаточностью, пневмонией, вызванной грамотрицательной инфекцией, желудочно-кишечным кровотечением и грамотрицательным сепсисом. У 85% пациентов при развитии ГГНК выявляют нарушения функций сердца и почек. Часто ГГНК развивается одновременно с венозным и артериальным тромбозом различной локализации.

Как и при диабетическом кетоацидозе, патогенез ГГНК в каждом конкретном случае имеет свои особенности. Чаще ГГНК развивается у больных преклонного возраста. Падение очищения крови от глюкозы почками, связанное со снижением скорости клубочковой фильтрации по мере старения, служит фактором роста предрасположенности к ГГНК. При ГГНК критический дефицит системного действия инсулина, связанный в основном с ростом резистентности к данному гормону, вызывает резкое усиление гликогенолиза и глюконеогенеза при падении утилизации глюкозы, циркулирующей с кровью. Гипергликемия обуславливает перемещение внеклеточной жидкости из клеточного сектора во внеклеточный сектор. В результате временно возрастает объем внеклеточной жидкости и минутный объем кровообращения.

Вследствие усиления осмотического диуреза за короткий период времени снижается объем внеклеточной жидкости. Обусловленный осмотическим диурезом дефицит объема внеклеточной жидкости может быть причиной артериальной гипотензии и падения скорости клубочковой фильтрации. При осмотическом диурезе у больных в состоянии ГГНК выделяется гипотоничная моча, концентрация в которой натрия составляет 50–70 мэкв/л (нормальная концентрация натрия в сыворотке крови — 140 мэкв/л). Резкое усиление потерь свободной воды вместе с мочой обуславливает гипернатриемию, усиливает гипергликемию и повышает осмолярность внеклеточной жидкости. Нередко фактором риска ГГНК выступает болезнь Альцгеймера, при которой пациенты не реагируют на жажду увеличением потребления свободной воды с пищей и напитками. То же самое происходит и при последствиях нарушений мозгового кровообращения.

Одной из причин низкого кетогенеза у больных в состоянии ГГНК является меньший, чем при диабетическом кетоацидозе, выброс катехоламинов антагонистов инсулина. Не исключено, что сохраненная при ГГНК минимальная секреция в кровь портальной системы инсулина блокирует кетогенез (Pickup J., Williams J. et al., 1991).

В среднем дефицит свободной воды при ГГНК составляет 24% от массы тела. При этом угнетение сознания находится в прямой связи с величиной осмолярности сыворотки крови. У части больных сознание не угнетено. Нередко у больных наблюдают судороги центрального генеза. У некоторых пациентов с ГГНК неврологическая симптоматика определяется одновременным развитием нарушения мозгового кровообращения. Относительно редкими неврологическими симптомами при ГГНК являются фокальная эпилепсия (эпилептические припадки, начинающиеся с изолированных нарушений мозговых функций, таких как подергивание конечностей, соматосенсорных или специфических сенсорных феноменов или с нарушением психической деятельности), хореоатетоз (патологические движения тела, сочетающие хорею и атетоз), баллизм (движения в виде резких подергиваний и дрожания), дисфагия, гемипарез, центральная гиперпирексия (крайне высокая температура тела вследствие нарушений центральной терморегуляции), нистагм, зрительные галлюцинации и острая квадриплегия.

При ГГНК концентрация глюкозы в сыворотке крови выше 33 ммоль/л, а осмолярность сыворотки выше 350 мосм/л. При ГГНК

нет тенденции кетоацидоза, но расстройства системного кровообращения и микроциркуляции, связанные с дефицитом внеклеточной жидкости, вызывают лактатный метаболический ацидоз. Тенденция метаболического ацидоза усиливает незначительный кетоз, компенсирующий гипогликемию клетки, связанный с критическим обострением резистентности к инсулину.

Как и у пациентов с диабетическим кетоацидозом, у больных ГГНК возникают выраженные расстройства обмена воды, натрия и калия. При диабетическом кетоацидозе действует такой фактор нарушения обмена воды, натрия и калия, как тяжелый метаболический ацидоз. Поэтому тяжесть расстройств обмена воды, натрия и калия при диабетическом кетоацидозе выше, чем при ГГНК.

Инфузия гипосмолярных растворов (5% раствор глюкозы и др.) для устранения ГГНК может через резкое снижение осмолярности внеклеточной жидкости и плазмы крови вызвать отек церебральных нейронов. Поэтому дефицит объема внеклеточной жидкости у больных с ГГНК следует начинать инфузией изотонических относительно внеклеточной жидкости растворов. При этом следует учитывать, что большинство больных в состоянии ГГНК являются субъектами пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией сердца и сосудов. Поэтому инфузия изотонических растворов так больным может привести к патогенному росту преднагрузки сердца и недостаточности системного кровообращения. В этой связи становится ясным, что инфузионную терапию больных с ГГНК следует проводить при тщательном и непрерывном мониторинге центрального венозного давления или легочного капиллярного давления заклинания (Santiago J. et al., 1994).

Так как при ГГНК в основном теряется свободная (без натрия) вода, то после устранения артериальной гипотензии и снижения тяжести шока внутривенной инфузией 2–3 л изотонических растворов начинают внутривенную инфузию 0,45% раствора хлорида натрия. У больных с ГГНК и сопутствующей застойной сердечной недостаточностью эффективного снижения осмолярности внеклеточной жидкости достигают, инфузируя внутривенно в течение 500 мл дистиллированной воды. При исходной гиперосмолярности внеклеточной жидкости действие воды не вызывает гемолиза и других осложнений (American diabetes association, 1996).

Угнетение сознания при ГГНК трудно отличить от комы у больных диабетом, обусловленной выраженной гипогликемией. Поэтому

в начале неотложной терапии при ГГНК внутривенно вводят 10 мл 50% глюкозы. Такая масса глюкозы при поступлении в циркулирующую кровь не может существенно повысить гиперосмолярность внеклеточной жидкости, но в случае гипогликемии может предотвратить гибель нейронов коры больших полушарий и других клеток головного мозга. Если в стационаре есть возможность определения концентрации глюкозы в течение нескольких минут после поступления больного, то в случае эу- и гипергликемии растворы глюкозы не вводят.

Как и при неотложной терапии больных в состоянии диабетического кетоацидоза, при ГГНК используют инсулин. С учетом действия таких факторов риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей, как гиперосмолярность внеклеточной жидкости и обезвоживание, при ГГНК считают показанным фракционное введение обычного гепарина в дозе 5000 единиц под кожу живота через 4–6 часов от момента возникновения ГГНК до ее устранения.

Гипогликемия, связанная с сахарным диабетом

Гипогликемия – патологическое состояние снижения содержания глюкозы в плазме крови. Развитие гипогликемии у новорожденных констатируют, если концентрация глюкозы в плазме крови находится на уровне ниже 1,9 ммоль/л в течение первых 48 часов жизни. О возникновении гипогликемии свидетельствует концентрация глюкозы на уровне ниже 2,5 ммоль/л у детей и ниже 3,3 ммоль/л у взрослых. Быстрое снижение концентрации глюкозы до уровня 3,3 ммоль/л может вызвать симптомы гипогликемии (табл. 13.4).

Гипогликемия опасна развитием комы. Дело в том, что глюкоза является основным источником свободной энергии для церебральных нейронов. Гипогликемия нарушает деятельность нервных клеток так же быстро, как и недостаток кислорода. Если гипогликемия сохраняется длительное время, то возможна индукция цитолиза и апоптоза нейронов. Поэтому гипогликемию можно считать состоянием более опасным, чем гипергликемию.

В отличие от других клеток нейроны головного мозга не могут перейти на использование свободных жирных кислот как источников энергии при недостатке глюкозы. Короткоцепочечные продукты окисления свободных жирных кислот, бета-гидроксимасляная кислота и другие «кетонные тела» могут заменить глюкозу в качестве источника свободной энергии для клеток головного мозга. Содержание

Таблица 13.4. Признаки гипогликемии

Обусловленные гипогликемическим гипозергозом нервных клеток головного мозга	Проявления компенсаторной активации автономной нервной системы	
	Парасимпатического отдела	Симпатического отдела
Повышенная рассеянность Головная боль Потеря способности решать задачи и принимать решения Нечленораздельная речь Нарушения двигательных функций Эмоциональная лабильность Судороги Кома	Голод Тошнота Артериальная гипотензия Брадикардия	Рост тревожности Усиленное потоотделение Констрикция микрососудов кожи (кожные покровы бледные и холодные) Тахикардия

кетонных тел в крови, при котором нервные клетки перестают испытывать недостаток свободной энергии, достигается усилением образования «кетонных тел» (кетогенеза) в течение нескольких часов. этой связи можно считать, что аварийная компенсация недостатка свободной энергии в нервных клетках головного мозга, обусловленного устойчивой гипогликемией, принципиально невозможна.

При снижении содержания глюкозы в крови эугликемия (физиологическая концентрация глюкозы в крови) восстанавливается усилением образования и высвобождения глюкозы печенью. Одновременно падает утилизация глюкозы в других тканях и органах. При этом клетки начинают в большей степени использовать в качестве источников энергии свободные жирные кислоты. Так действуют и предостерегают расстройства функций головного мозга механизмы аварийной компенсации гипогликемии. Гипогликемия всегда связана несостоятельностью аварийной компенсации падения концентрации глюкозы в крови.

Чаще, чем у других пациентов, гипогликемия развивается у больных сахарным диабетом первого типа, то есть при непрерывном действии экзогенного инсулина, которое в промежутках между парентеральными введениями препаратов на его основе не находится под контролем систем регуляции организма больного. Симптомы гипогликемии (табл. 13.4) обычно возникают тогда, когда концентрация глюкозы в крови становится меньше, чем 50 мг/дл (2,75 ммоль/л). Если происходит быстрое снижение концентрации глюкозы до уров-

60 мг/дл (3,3 ммоль/л), то также могут возникнуть симптомы, перечисленные в табл. 13.4. Синдром гипогликемии характеризует внезапное начало и специфичность комбинации симптомов низкой концентрации глюкозы в плазме крови у определенного больного. Гипогликемию у больных сахарным диабетом иногда называют инсулиновым шоком и инсулиновой реакцией.

У пожилых людей нередко единственными признаками гипогликемии являются расстройства мышления и поведения.

Гипогликемию при действии экзогенного инсулина вызывают:

1. Физическая нагрузка.
2. Экзогенное голодание.
3. Снижение потребности в инсулине после прекращения действия стимулов патологического стресса (состояния после оперативного вмешательства, сепсиса и системной воспалительной реакции, патологической боли и др.).
4. Использование нового препарата инсулина с более сильным гипогликемическим действием.

Действие стимулов патологического стресса обуславливает рост адренергической стимуляции на периферии. Рост адренергической стимуляции на периферии усиливает возбуждение альфа-адренорецепторов β -клеток, и секреция инсулина снижается. Таким образом, неинсулинзависимый сахарный диабет может превратиться в сахарный диабет первого типа, то есть возникают показания к парентеральному введению экзогенного инсулина. После прекращения действия стимулов патологического стресса диабет снова становится неинсулинзависимым, и действие экзогенного инсулина в ранее повышенной дозе вызывает гипогликемию.

Известно, что физические нагрузки усиливают облегченную диффузию глюкозы в миоциты. Если больной сахарным диабетом первого типа испытывает интенсивные физические нагрузки, то синергическое действие инсулина в обычной дозе и физической нагрузки на облегченную диффузию глюкозы может вызвать гипогликемию.

Гепатотоксическое действие этанола снижает глюконеогенез в печени. Кроме того, многие алкоголики страдают циррозом печени, при котором неуклонно снижается число гепатоцитов. При этом некоторые из алкоголиков питаются собственно этанолом (личные наблюдения над некоторыми сотрудниками лаборатории клинической патофизиологии). В результате у алкоголика развивается хроническая

недостаточность глюконеогенеза как фактор риска гипогликемии и за действия экзогенного инсулина.

Наиболее эффективная неотложная терапия при гипогликемии связанной с действием экзогенного инсулина, — это прием внутрь глюкозы, сахара, меда и др. Если больной находится в коме, то кусочек быстрорастворимого сахара-рафинада, введенный под язык, быстро растворится в ротовой полости, и соответствующая доза глюкозы быстро и, минуя печень, поступит в циркулирующую кровь. Это относится и к двум ложкам меда. При этом больной для предупреждения аспирации должен находиться в фиксированном положении на боку.

Гипогликемия является непосредственной причиной смерти в 7 летальных исходов, обусловленных инсулинзависимым сахарным диабетом. Самые частые причины гипогликемии у больных сахарным диабетом второго типа — это голодание вследствие перерывов в питании и физическая нагрузка. Если гипогликемия возникает в светлое время суток, то ее признаки связаны с активацией симпатического отдела автономной нервной системы (табл. 13.4). Наиболее частыми признаками гипогликемии, возникающей в ночное время, являются: 1) неприятные сновидения; 2) повышенная раздражительность и другие расстройства поведения; 3) усиленное потоотделение во время сна; 4) головная боль по утрам. От гипогликемии в ночное время страдают 18–20% больных инсулинзависимым сахарным диабетом. При несостоятельности аварийной компенсации гипогликемии, а также без поступления во внутреннюю среду экзогенной глюкозы (позднее распознавание гипогликемии как причины соответствующего эмоционального статуса, поведенческих расстройств, невозможность оказания помощи одинокому старику и др.) гипогликемия прогрессирует, вызывая кому и судороги. Если сахарный диабет первого типа осложняется нейропатией, то признаки активации симпатического отдела автономной нервной системы перестают быть предвестниками опасной гипогликемии, вызывающей судороги и кому. При диабетической нейропатии гипогликемия без каких-либо предвестников сразу вызывает выраженное угнетение сознания.

Аварийная компенсация гипогликемии состоит в прекращении секреции инсулина и выброса в кровь его антагонистов, кatabолических гормонов. Системное действие кatabолических гормонов антагонистов инсулина усиливает образование глюкозы гепатоцитами и снижает ее утилизацию в других клетках. В физиологических условиях аварийная компенсация гипогликемии в основном составляется дей-

ствием глюкагона. Вторым по значимости кatabолическим гормоном тут выступает норадреналин, высвобождаемый симпатическими нервными окончаниями и надпочечниками. При неугнетенной секреции глюкагона действие адреналина не играет особой роли в аварийной компенсации гипогликемии. Эффект адреналина может стать очень значимым при недостаточных секреции и действии глюкагона. Эффекты кортизола и гормона роста не составляют системной аварийной компенсации острой гипогликемии. Действия кортизола и гормона роста приобретают особое значение при компенсации гипогликемии в том случае, когда она имеет хронический характер и связана с длительным голоданием.

У многих больных сахарным диабетом нет адекватного гипогликемии роста концентрации адреналина в плазме крови. Одной из причин такого расстройства регуляции углеводного обмена можно считать диабетическую нейропатию.

Высокая вероятность гипогликемии у больных сахарным диабетом первого типа связана с недостаточным ростом секреции кatabолических гормонов в ответ на снижение содержания глюкозы в крови (Cryer P.E., Gerich J.E., 1997).

Дело в том, что длительное сохранение в плазме крови определенной концентрации экзогенного инсулина как антагониста кatabолических гормонов ослабляет их эффекты, устраняющие гипогликемию. Наиболее достоверным свидетельством недостаточности действия антикatabолических гормонов антагонистов инсулина являются периодические симптомы гипогликемии вне какой-либо связи с нерегулярным приемом пищи и физическими нагрузками.

Известно, что диабетическая нефропатия связана со снижением потребности в инсулине. Это создает предпосылки гипогликемии, связанной с избыточным действием экзогенного инсулина. Возможно, что данное следствие диабетической нефропатии обусловлено низким очищением плазмы крови от инсулина.

Сахарный диабет как аутоиммунная болезнь ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями. У части больных инсулинопения вследствие аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы развивается одновременно с недостаточностью секреции адреналина и кортизола, обусловленной поражением надпочечников того же происхождения (синдром Шмидта и др.). Недостаточность секреции адреналина и кортизола резко повышает вероятность гипогликемии из-за неограниченного действием кatabолических гормонов

Глава 14. Эндокринопатии как причины критических состояний

Этиология и патогенез гипотиреоза

Патологическое состояние гипотиреоза причиной своей имеет недостаточное образование тиреоидных гормонов, которое обуславливает системный дефицит действия гормонов щитовидной железы (табл. 14.1). Гипотиреоз может быть первичным или вторичным. Первичный гипотиреоз вызывают (Валдина Е.А., 1993):

- а) нарушения образования гормонов щитовидной железы, связанные с аутоиммунным тиреоидитом при циркуляции с кровью антититиреоидных антител;
- б) эндемический дефицит йода в воде и пище;
- в) наследственные патологические состояния ткани щитовидной железы;
- г) побочные эффекты антититиреоидных лекарственных средств;
- д) потеря части железы, связанная с лечением при гипертиреозе (состояние вследствие избыточного системного действия гормонов щитовидной железы).

Причинами вторичного гипотиреоза являются:

- а) недостаточная стимуляция клеток щитовидной железы тиреотропином для образования гормонов щитовидной железы при соответствующей дисфункции аденогипофиза;
- б) отсутствие нормальной реакции ткани щитовидной железы на эффект тиреотропина.

При первичном гипотиреозе потеря части ткани щитовидной железы обуславливает низкий уровень секреции тиреоидных гормонов как причину усиленной секреции тиреотропина аденогипофизом. В результате усиленного действия тиреотропина формируется зоб. Вторичный гипотиреоз — это чаще всего следствие неспособности аденогипофиза синтезировать тиреотропин в соответствии с потребностями организма. Послеродовой питуитарный некроз (синдром Шихана) и опухоли гипофиза — наиболее частые причины вторичного гипотиреоза (Aron D.C., Tyrrel J.B., 1995).

В большинстве случаев первичный гипотиреоз связан со следующими заболеваниями:

эффекта экзогенного инсулина. У некоторых больных гипогликемия связана с нахождением в циркулирующей крови антител к инсулину. Патогенез такой гипогликемии остается неясным.

Спонтанная ремиссия у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом является крайне редкой. По мере ремиссии снижается потребность в инсулине, и сохранение дозы экзогенного гормона на прежнем уровне обуславливает гипогликемию.

Под явлением Somogyi понимают гипергликемию в ответ на гипогликемию, вызванную действием экзогенного инсулина. Если действие экзогенного инсулина вызывает гипогликемию, то снижение концентрации глюкозы в плазме крови служит стимулом для секреции каталитических гормонов антагонистов инсулина. Это защитная реакция в соответствии с одной из закономерностей компенсации, открытая Анохиным, избыточна относительно вызывающего ее гипогликемического стимула и вызывает гипергликемию. При этом гипергликемию данного генеза характеризует концентрация глюкозы в плазме крови выше ее содержания в плазме до введения экзогенного инсулина. Особенно выраженной гипергликемия является в том случае, когда все эффекты экзогенного инсулина начинают ослабевать. Дело в том, что ослабляется и его контркатаболическое действие, противостоящее гипергликемическому эффекту катаболических гормонов (Котайл В.М., Арки Р.А., 2001).

Гипогликемию у взрослых пациентов с сахарным диабетом устраняют внутривенным введением 10 мл 50% раствора глюкозы. При невозможности внутривенного введения лекарственных средств препарат глюкозы назначают внутрь или вводят внутримышечно 1 мл глюкагона.

Таблица. 14.1. Признаки и звенья патогенеза гипотиреоза

Вид признаков	Клинические проявления	Звенья патогенеза
Неврологические	Спутанное сознание, обмороки, замедленные речь и мыслительные процессы, головные боли, потеря слуха, ночная слепота, медленные неловкие движения; мозжечковая атаксия; медленные низкоамплитудные α -волны на электроэнцефалограмме; низкий на уровне всего организма уровень активации системы циклического аденозинмонофосфата в ответ на действие адреналина, глюкагона и паратиреоидного гормона	Снижение мозгового кровотока как причина гипоксии нейронов головного мозга; системное снижение содержания на клеточной поверхности β -адренорецепторов
Эндокринопатии	Увеличение содержания в сыворотке крови тиреотропина при первичном гипотиреозе; увеличение размеров клеток аденогипофиза, секретирующих тиреотропин (тиреотропов); рост концентрации в сыворотке крови пролактина при галакторее; низкий уровень катаболизма кортизола при нормальном содержании данного гормона в сыворотке крови	Нарушения синтеза тиреоидных гормонов или захвата йода ее клетками для образования гормонов щитовидной железы; компенсаторный рост секреции тиреотропина; стимуляция лактотропов аденогипофиза действием тиреотропин-релизинг гормона; связанное с гипотиреозом угнетение действия эндогенных систем инактивации кортизола
Расстройства репродуктивных функций	Снижение секреции андрогенов у мужчин, рост образования эстриола у женщины; повышенная концентрация в сыворотке крови половых гормонов, не связанных со связывающим данные гормоны глобулином; ановуляция, угнетение либидо; частые спонтанные аборт, импотенция в сочетании с олигоспермией у мужчин	Снижение катаболизма эстрогенов и андрогенов; низкое образование глобулина связывающего половые гормоны

Таблица. 14.1. Признаки и звенья патогенеза гипотиреоза (Продолжение)

Вид признаков	Клинические проявления	Звенья патогенеза
Гематологические	Нормоцитарная нормохромная анемия; макроцитарная анемия, не связанная с дефицитом витамина B_{12} , а также с низкой кишечной абсорбцией фолиевой кислоты	Снижение потребления кислорода организмом и системной потребности клеток в O_2 ; низкие образование и секреция эритропоэтина; отсутствие оптимальной реакции гемопоэза на действие тиреоидных гормонов и витамина B_{12}
Сердечно-сосудистые	Снижение ударного объема и частоты сердечных сокращений; патологически низкий уровень минутного объема кровообращения; высокое общее периферическое сосудистое сопротивление. Холодные и бледные кожные покровы. На электрокардиограмме: синусовая брадикардия, увеличение интервала PR, депрессия зубца P, уплощение или инверсия зубца T, низкий вольтаж	Низкое потребление кислорода организмом как причина низких минутного объема кровообращения и насосной функции сердца. Снижение чувствительности адренорецепторов сердца и сосудов
Со стороны системы внешнего дыхания	Диспноэ. Гиповентиляция	Микседематозные изменения дыхательных мышц. Низкое высвобождение углекислого газа во внутреннюю среду на путях метаболизма
Со стороны почек и водно-солевого обмена	Низкий клиренс креатинина. Гипонатриемия. Расширение интерстициального жидкостного сектора	Падение тока крови в почках как следствие угнетения системного кровообращения. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Падение водного диуреза. Снижение натрийуреза. Микседематозное перерождение интерстиция как причина большей задержки в нем свободной воды

Таблица. 14.1. Признаки и звенья патогенеза гипотиреоза (Продолжение)

Вид признаков	Клинические проявления	Звенья патогенеза
Со стороны органов желудочно-кишечного тракта	Запоры	Снижение чувствительности спонтанной активности нейронов системы местной регуляции функций кишечника

- а) с острым тиреоидитом, который развивается вследствие бактериального инфицирования ткани щитовидной железы (редкое заболевание);
- б) с подострым тиреоидитом, обусловленным инфицированием ткани железы вирусом;
- в) с аутоиммунным тиреоидитом (болезнь Хашимото, хронический лимфоцитарный тиреоидит).

Как при остром тиреоидите, так и при подостром тиреоидите проявлениями болезни являются лихорадка, болезненность железы при пальпации, а также ее увеличение. Морфопатогенез аутоиммунного тиреоидита составляет деструкцией части ткани железы посредством действий тиреоидных антител, циркулирующих с кровью, и лимфоцитарной инфильтрацией ткани железы. Нередким признаком аутоиммунного тиреоидита является зоб.

Полное отсутствие ткани щитовидной железы (тиреоидный дисгенез) — это редкая наследственная патология, которая встречается только у новорожденных девочек. Кроме того, возможны наследственные дефекты синтеза тиреоидных гормонов. Действие тиреоидных гормонов необходимо для нормального эмбрионального развития ткани головного мозга. Ребенок вырастает умственно отсталым, если во время внутриутробного развития формирование головного мозга не определяется действием тироксина. Тяжесть задержки умственного развития у детей вследствие недостаточного действия тиреоидных гормонов на организм плода во многом снижает эффект экзогенных тиреоидных гормонов после родов. Можно считать тяжесть умственной неполноценности детей с гипотиреозом прямой функцией от тяжести, а также длительности задержки терапии с использованием экзогенных тиреоидных гормонов.

Клинические проявления наследственного гипотиреоза могут быть неясными до 4 месяца жизни. К ним относят затруднения при

глотании, хриплый плач, высунутый изо рта язык (следствие микседемы тканей ротовой полости и голосовых связок), недоразвитие мышц брюшного пресса как причину отвислого живота, запоры, пупочную грыжу, низкую температуру тела, патологическую сонливость, брадикардию, задержку роста, холодную пятнистую кожу. Задержка роста возникает в результате нарушений белкового синтеза, низкого кишечного всасывания нутриентов, а также недостатка минерализации костей. У детей с данными признаками гипотиреоза высока вероятность гипотиреоидной (микседематозной) комы.

Рак щитовидной железы — это самая частая эндокринная опухоль. В общей совокупности летальных исходов вследствие злокачественного клеточного роста 0,5% случаев связаны с раком щитовидной железы. В 10% случаев гиперплазия щитовидной железы трансформируется в ее рак. Факторами риска (условиями возникновения тиреоидной карциномы) являются дефицит экзогенного йода, поступающего во внутреннюю среду, а также действие ионизирующего излучения. Следует заметить, что риск гипотиреоидной комы при раке щитовидной железы невелик, так как у большинства пациентов с тиреоидной карциномой выявляют эутиреоидное состояние.

Неотложное лечение при опасном обострении гипотиреоза и микседематозной комы

Неотложная терапия при критическом обострении гипотиреоза преследует следующие цели:

- Срочное восстановление нормальной действующей концентрации тиреоидных гормонов в циркулирующей крови.
- Идентификация и устранение действия факторов критического обострения гипотиреоза.
- Обратное развитие расстройств обмена веществ, вторичных по отношению к тяжелому гипотиреозу.
- Предупреждение и устранение критических расстройств внешнего дыхания и кровообращения.

Терапию препаратами на основе тиреоидных гормонов начинают немедленно при появлении признаков критического обострения гипотиреоза и микседематозной комы. При этом не дожидаются результатов исследований концентраций тиреоидных гормонов и тиреотропина в сыворотке крови. Предпочтительней использовать действие

левотироксина (T_4), так как максимум действия препаратов на основе тетрайодтиронина наступает не так быстро, как у средств на основе экзогенного трийодтиронина. Поэтому при использовании левотироксина реже встречаются такие осложнения системного эффекта экзогенных тиреоидных гормонов, как нарушения сердечного ритма и ишемия миокарда.

Начальная доза левотироксина составляет 300-500 мкг внутривенно в одном шприце. Поддерживающие суточные дозы составляют 50–100 мкг при внутривенном введении. При этом осуществляют мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) с целью своевременного выявления расстройств сердечного ритма, а также ишемии миокарда. При появлении соответствующих изменений ЭКГ дозу левотироксина снижают на 25%.

Необходим активный поиск факторов риска критического обострения гипотиреоза и микседематозной комы с целью их элиминации. К факторам риска критического обострения гипотиреоза и микседематозной комы в частности относят:

- Переохлаждение.
- Инфекции (обычно дыхательных путей и легких).
- Обострение систолической и диастолической дисфункций левого желудочка.
- Травму любой степени тяжести.
- Побочное действие лекарств (фенотиазин, барбитуратов, экзогенных опиоидов, анестетиков, бензодиазепинов, препаратов лития и др.).
- Нарушения мозгового кровообращения.
- Кровотечение и кровопотерю.
- Гипоксию.
- Гиперкапнию.
- Гипонатриемию.
- Гипогликемию.

Гиповентиляция нередко составляет патогенез микседематозной комы. О вентиляционной дыхательной недостаточности свидетельствует лишь рост напряжения углекислого газа в артериальной крови, респираторный ацидоз, которые не проявляются какими-либо клиническими признаками. ИВЛ после эндотрахеальной интубации быстро устраняет респираторный ацидоз.

Гипогликемия обычно связана со вторичным гипотиреозом. Если при микседематозной коме выявляют гипогликемию как звено патогенеза стойкой утраты сознания, то начинают внутривенную инфузию 5% раствора глюкозы, периодически определяя ее концентрацию в сыворотке крови.

Гипонатриемия редко представляет собой значимое звено патогенеза микседематозной комы. Это относится и к гиперкальциемии.

Признаки застойной сердечной недостаточности, ишемия миокарда, расстройства сердечного ритма, экссудат в плевральной полости и полости перикарда, — все эти патологические явления вторичны по отношению к гипотиреозу и устраняются действием левотироксина.

Артериальная гипотензия при критическом обострении гипотиреоза может быть связана с риском летального исхода. Гипотензия служит показанием к внутривенной инфузии изотонических растворов, применению действия непрямого адреномиметиков (5–10 мг эфедрина внутривенно), непрерывной инфузии препаратов с положительным инотропным действием (допамин, добутамин). Следует учитывать, что действие левотироксина может существенно усилить эффекты вазопрессоров и средств, повышающих сократимость сердца.

Гипотермия, связанная с обострением гипотиреоза, устраняется действием экзогенных тиреоидных гормонов.

При микседематозной коме внутривенно вводят 300 мг гидрокортизона. Затем внутривенное введение гидрокортизона в дозе 100 мг повторяют каждые 6–8 часов. Дело в том, что микседематозная кома нередко является проявлением гипопитуитаризма, а недостаточность надпочечников той или иной степени тяжести всегда сопутствует гипотиреозу.

Рациональная неотложная терапия критического обострения гипотиреоза и микседематозной комы практически исключает вероятность летального исхода.

Этиология и патогенез гипертиреоза

Гипертиреоз — патологическое состояние организма вследствие избыточного действия гормонов щитовидной железы на свои клетки-мишени (табл. 14.2).

Самая частая причина тиреотоксикоза — диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), которая имеет семейный характер. При данной

Таблица 14.2. Патогенез и симптомы гипертиреоза

Звено патогенеза	Симптом
Повышенная возбудимость нейронов. Дефицит торможения на супрасегментарном уровне	Расстройства сна, раздражительность, непроизвольный тремор
Рост потребления свободной энергии и липолиз, связанные с интенсификацией биологического окисления на уровне всего организма	Снижение массы тела
Усиление адренергической стимуляции потовых желез	Потливость
Постоянное преобладание теплопродукции над выведением тепла во внешнюю среду	Непереносимость роста температуры окружающей среды
Рост системной адренергической стимуляции и потребления кислорода организмом	Тахикардия, рост минутного объема кровообращения в условиях покоя, возрастание пульсового давления
Мышечная слабость	Усиление вхождения в миоциты калия при росте выхода из них натрия как причина патологических изменений трансмембранного потенциала и падения возбудимости

болезни патогенная мутация, закрепившаяся в ряду предшествующих поколений, превращает тиреотропиновый рецептор в локус аутоантигена, способного к стимуляции системы иммунитета. Вследствие стимуляции образуются аутоантитела (McDougall I.R., 1991). Образование комплекса аутоантиген-антитело на поверхности тиреотропинового рецептора воспроизводит эффект взаимодействия с ним тиреотропного гормона. В результате секреция тироксина выходит из-под контроля аденогипофизом и становится постоянно избыточной. Из-за высокого содержания тироксина в сыворотке крови концентрация в ней тиреотропина является патологически низкой.

Из других причин тиреотоксикоза следует выделить (Bragman L.E., 1996):

1. Токсические аденомы щитовидной железы, клетки которых, теряя признаки дифференцированных, начинают патологически интенсивно продуцировать тиреоидные гормоны.
2. Побочное действие йодсодержащих препаратов.
3. Тиреоидит как причину цитолиза клеток железы и высвобождения тиреоидных гормонов из своих депо.

Лечение тиреотоксического криза

Состояние тиреотоксического криза служит показанием к неотложной терапии. Неотложная терапия, направленная на устранение тиреотоксического криза, преследует следующие частные цели (Gavin L.A., 1991):

- a) торможение синтеза тиреоидных гормонов;
- б) блокада высвобождения гормонов щитовидной железы;
- в) предотвращение трансформации тироксина в трийодтиронин для ослабления эффектов гормонов щитовидной железы на клетки мишени.

Такие лекарственные средства как тионамиды (пропилтиоурацил и метимазол) оказывают тормозящее действие на тиреопероксидазу. Напомним, что посредством активности данного энзима осуществляется такой необходимый этап синтеза гормонов щитовидной железы как окисление йода в апикальной части фолликулярной клетки. Пропилтиоурацил (ПТУ) не только угнетает синтез тиреоидных гормонов, но и тормозит трансформацию тетраiodтиронина (тироксина) в трийодтиронин. ПТУ назначают в дозе 150 мг per os или по назогастральному зонду каждые шесть часов. Уже через час после приема (введения) первой дозы ПТУ в значительной мере предотвращается окисление йода, и тем самым становится невозможной его ковалентная связь с молекулой тирозина. В результате приостанавливается синтез тиреоидных гормонов фолликулярными клетками щитовидной железы. Для эффективного устранения гипертиреоза препарат принимают или ПТУ вводят по зонду в течение нескольких недель.

Коллоид фолликулов щитовидной железы содержит тироксин и трийодтиронин, которые продолжают высвобождаться в кровь после прекращения синтеза тиреоидных гормонов. Высвобождение гормонов щитовидной железы из ее коллоида блокируется действием препаратов йода. Первую дозу ПТУ больной должен принять за час до приема первой дозы препаратов йода. В противном случае действие экзогенного йода усилит синтез тиреоидных гормонов посредством интенсификации окисления йода и образования его ковалентных связей с молекулой тирозина. Обычно назначают 3–5 капель раствора Люголя каждые восемь часов внутрь или по назогастральному зонду.

Действие глюкокортикоидов снижает превращение тироксина (T₄) в трийодтиронин, обладающий более сильным действием на клетки-

мишени, чем T_4 , в силу своего большего сродства к ядерным рецепторам гормонов щитовидной железы. Для снижения образования трийодтиронина из T_4 больным в состоянии тиреотоксического криза внутривенно вводят 2 мг дексаметазона каждые шесть часов.

Летальность при тиреотоксическом кризе удалось снизить посредством действия бета-адренолитиков. Эффект данных средств быстро снижает тяжесть последствий роста адренергической стимуляции периферии, обусловленного аномально высоким перmissивным действием тиреоидных гормонов на адренорецепторы. Действие бета-адренолитиков предотвращает и подвергает обратному развитию связанные с тиреотоксическим кризом расстройства сердечного ритма, лихорадку, мышечное дрожание, психомоторное возбуждение и миопатию. Бета-адренолитик пропранолол вводят внутривенно в дозе 1 мг в одном шприце каждые 10–15 минут тиреотоксического криза желаемого эффекта. Первая доза пропранолола внутрь для устранения тиреотоксического криза составляет 20–120 мг. Суточная доза данного бета-адренолитика, которую используют для устранения тиреотоксического криза, составляет при назначении внутрь 160–320 мг (в три, четыре приема).

При использовании бета-адренолитиков с целью устранения тиреотоксического криза помнят о противопоказаниях к назначению данных средств:

- а) хронические обструктивные заболевания легких (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит);
- б) сахарный диабет;
- в) сердечная недостаточность при ее третьем-четвертом функциональном классе (относительное противопоказание).
- г) беременность.

Лихорадку вследствие обострения гипертиреоза не следует устранять действием ацетилсалициловой кислоты. Дело в том, что действие данного лекарственного средства вызывает высвобождение тиреоидного гормона из соединения с тиреоглобулином. Это увеличивает количество метаболически активного гормона и может усилить гипертиреоз. Поэтому используют антипиретический эффект ацетаминофена. Если гиперпирексия приобретает злокачественный характер, то прибегают к обкладыванию пациента влажными простынями и пузырями со льдом.

При гипертиреозе действуют ряд факторов снижения объема внеклеточной жидкости и содержания свободной воды в организме:

1. Лихорадка.
2. Диарея.
3. Рвота.

В этой связи по показаниям начинают внутривенные инфузии изоосмоляльных растворов и регидратацию гипоосмоляльными растворами с использованием энтерального и парентерального путей введения воды во внутреннюю среду.

Особенно важно элиминировать действие факторов обострения гипертиреоза до тиреотоксического криза. К таковым в частности относят:

- а) острые бактериальные и вирусные инфекции;
- б) эмболию легочной артерии;
- в) тромбоз мезентериальных сосудов;
- г) травматичные оперативные вмешательства;
- д) травму различной степени тяжести;
- е) гипогликемию;
- ж) диабетический кетоацидоз;
- з) гиперосмоляльную некетолическую кому.

Кроме того, возникновение тиреотоксического криза может быть следствием терапии с использованием изотопа йода-131, преждевременного прекращения терапии, направленной на подавление синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов, а также побочных эффектов некоторых диагностических и лечебных средств (рентгенконтрастных препаратов и др.).

Обычно под влиянием неотложной терапии такие признаки тиреотоксического криза, как лихорадка, тахикардия, мышечное дрожание и спутанное сознание исчезают за 12–24 часа. За минуты после инъекции пропранолола снижается частота сердечных сокращений. В течение недель после возникновения криза сохраняются признаки сердечной недостаточности. Причина ее устойчивости — это дистрофия сердца вследствие крайнего повышения чувствительности кардиальных бета-одинадренорецепторов под перmissивным действием тиреоидных гормонов во время обострения гипертиреоза. Дольше всего после криза сохраняется миодистрофия скелетных мышц (в течение недель и месяцев).

Недостаточность секреции гормонов коры надпочечников как причина критического состояния

Гипокортизолизм, то есть патологическое состояние вследствие недостаточного системного действия кортизола, может происходить вследствие недостаточной стимуляции надпочечниковых желез кортикотропным гормоном или быть следствием первичной неспособности надпочечников образовывать и высвобождать адренокортикальные гормоны. При некоторых синдромах выявляют избирательные дефекты синтеза и секреции альдостерона или какого-либо надпочечникового андрогена. При гипофункции надпочечников угнетается секреция или глюкортикоидов, или альдостерона, или падает высвобождение в кровь всех адренокортикальных гормонов.

Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) — это следствие аутоиммунного поражения надпочечников (органоспецифического аутоиммунного адреналита, идиопатической болезни Аддисона). У 50–70% пациентов с болезнью Аддисона в крови циркулируют аутоантитела, специфичные по отношению к антигенам клеток коры надпочечников. Кроме аутоантител к поверхностным и цитоплазматическим антигенам, свою роль в аутоиммунной деструкции клеток надпочечников играют действия механизмов клеточного иммунитета. В основе болезни лежит врожденная недостаточность действий клеток иммуносупрессоров. В результате происходит пролиферация иммуноцитов тропных к специфическим антигенам адренокортикальных клеток. Чаще по хроническому течению заболевание возникает в период от 30 до 60 лет. Женщины более подвержены данной болезни, чем мужчины. В развитых странах туберкулез — это редкая причина первичной недостаточности надпочечников. В странах, где большая часть населения страдает от нищеты и грязи (Россия и др.), туберкулез как причину первичной надпочечниковой недостаточности выявляют все чаще. Стоит возникнуть ограниченному локусу туберкулезного поражения надпочечников, как полная деструкция надпочечников становится необратимой. Амилоидоз — это редкая причина надпочечниковой недостаточности, при действии которой организм также утрачивает всю ткань надпочечниковых желез. Адренолейкодистрофия и аденомиелонейропатия — это редкие наследственные болезни, патологией которых характеризует гипокортизолизм. Кроме того, причинами гипокортизолизма могут быть:

1. Метастазы злокачественных опухолей в надпочечниковые железы.
2. Кровоизлияния в ткань надпочечниковых желез при гипокоагуляции.

Идиопатическая болезнь Аддисона нередко ассоциирована с другими аутоиммунными заболеваниями, то есть с тиреоидитом Хашимото, пернициозной анемией, идиопатическим гипотиреозом. В таком случае болезнь наследуется через действие аутосомно-рецессивного механизма. При идиопатической болезни Аддисона выявляют атрофию надпочечниковых желез при лимфоцитарной инфильтрации, которая указывает на аутоиммунный механизм возникновения болезни.

При вторичном гипокортизолизме низкий уровень секреции кортикотропина аденогипофизом обуславливает недостаточную секрецию кортизола и атрофию надпочечников. Вторичный гипокортизолизм может быть следствием попадания во внутреннюю среду и кровь экзогенных глюкортикоидов. Это происходит при лечении препаратами на основе глюкортикоидов болезней, в основе которых нет эндокринопатии. Причиной вторичного гиперкортизолизма могут быть опухоли, клетки которых образуют и высвобождают кортизол. В таких случаях секреция кортикотропина подавляется в соответствии с регуляцией по принципу «отрицательной обратной связи», и следствием недостаточного действия кортикотропина выступает атрофия надпочечниковых желез. Пангипопитуитаризм (синдром Шихана, состояние после гипофизэктомии) или изолированный дефект секреции адренокортикотропного гормона служат причинами недостаточной секреции кортизола и атрофии надпочечников.

Вторичный гипокортизолизм от первичного отличает меньшая выраженность гипоальдостеронизма (проявление интактности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при вторичном гиперкортизолизме) и отсутствие гиперпигментации.

Симптомы гипокортизолизма появляются, когда утрачиваются 90% ткани надпочечниковых желез (табл. 14.3). При гипокортизолизме в сыворотке крови и моче падают концентрации кортизола, альдостерона и 17-кетостероидов. При первичном гипокортизолизме в сыворотке растёт содержание азота мочевины крови, а также увеличивается значение показателя гематокрита. Рост концентрации азота мочевины крови обусловлен преренальной острой почечной недоста-

Таблица 14.3. Признаки и патогенез болезни Аддисона

Признаки	Звенья патогенеза
Прогрессирующие день ото дня повышенная утомляемость и слабость, которые быстро усиливаются при действии стимулов стресса	Гипогликемия и нарушения белкового обмена (предположительно)
Анорексия	Патологическое угнетение секреции нейротического пептида Y, связанное с аномально низким содержанием кортизола в сыворотке крови
Снижение массы тела	Гипоальдостеронизм как причина потерь с мочой натрия и воды Анорексия
Тошнота Рвота Диарея Боли в области живота	Патогенез неизвестен
Гипогликемия (Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., 2001)	Такие следствия гипокортизолизма как: а) низкий уровень глюконеогенеза; б) снижение образования гликогена в печени; в) рост чувствительности клеток-мишеней к инсулину; г) снижение интенсивности протеолиза как источника субстратов глюконеогенеза
Гиперпигментация (при первичном гипокортизолизме)	Рост секреции кортикотропина всегда сопряжен с интенсификацией секреции β-липотропина и меланоцитстимулирующего гормона; оба гормона вызывают изменения содержания пигментов в эпителиальных клетках
Витилиго (внешний вид относительно нормальной кожи при отсутствии меланина в виде часто симметрично расположенных на коже молочно-белых пятен депигментации различных форм и размеров)	Аутоиммунная деструкция меланоцитов

Таблица 14.3. Признаки и патогенез болезни Аддисона (Продолжение)

Признаки	Звенья патогенеза
Шок и артериальная гипотензия Острая надпочечниковая (адреналовая) недостаточность	Патологически низкий объем внеклеточной жидкости (следствие гипоальдостеронизма) Гипокалиемия (следствие гипоальдостеронизма) как причина угнетения сократимости сердца и сердечных аритмий Слабое перmissive действие кортизола на адренорецепторы сосудистой стенки и сердца Метаболический ацидоз (следствие гиповолемии и пониженного образования бикарбонатных анионов почками) как причина снижения тонуса сосудов сопротивления и угнетения сократимости сердца

точностью как следствием дефицита внеклеточной жидкости. Дефицит объема внеклеточной жидкости развивается из-за гипоальдостеронизма. Другие следствия гипоальдостеронизма — это снижение образования бикарбонатного аниона почками, соответствующая тенденция метаболического ацидоза и гиперкалиемия. При критическом состоянии, связанном с гипокортизолизмом, гиперкалиемия может быть причиной падения сократимости сердца и опасных сердечных аритмий.

Выделяют факторы риска острой надпочечниковой недостаточности. Чаще факторами риска острой надпочечниковой недостаточности являются:

1. Высокотравматичные хирургические вмешательства.
2. Анестезия при неэффективной аналгезии.
3. Гиповолемия.
4. Травмы различной тяжести.
5. Обострение бронхиальной астмы.
6. Гипотермия.
7. Острое отравление алкоголем.
8. Острый инфаркт миокарда.
9. Острые инфекции, лихорадка и системная воспалительная реакция.
10. Гипогликемия.

11. Острая боль.

12. Обострения психозов и острые неврозы.

Все перечисленные факторы риска острой адреналовой недостаточности вызывают ее, стимулируя секрецию кортизола. Избыток секреции кортизола в дальнейшем приводит к ее угасанию. Некоторые лекарственные средства вызывают острую адреналовую недостаточность, угнетая секрецию эндогенных кортикостероидов (экзогенные опиоиды, барбитураты и др.).

Лечение острой недостаточности секреции гормонов коры надпочечников (острой адреналовой недостаточности)

Выделяют следующие цели неотложной терапии больных в состоянии острой адреналовой недостаточности (Wilson J.D., Foster D.W., 1997):

- Восстановление нормальной концентрации адренокортикальных гормонов в циркулирующей крови посредством внутривенного введения экзогенных кортикостероидов.
- Устранение дефицита объема внеклеточной жидкости, гиповолемии, гиперкалиемии и метаболического ацидоза.
- Элиминация факторов обострения адреналовой недостаточности.

Если диагноз первичной (не связанной с низкой секрецией кортикотропина) адреналовой недостаточности не является окончательным, то при ее клинических признаках внутривенно вводят 4 мг дексаметазона фосфата каждые шесть часов. Дексаметазон в 100 раз активнее кортизола и практически не влияет на его концентрацию в сыворотке крови. Поэтому действие дексаметазона существенно искажает результатов исследования роста секреции кортизола в ответ на действие кортикотропина.

Когда диагноз первичной адреналовой недостаточности не вызывает сомнений (в частности после исследования роста секреции кортизола на действие кортикотропина), внутривенно начинают вводить гидрокортизон. 100 мг гидрокортизона гемисукцината вводят каждые 6–8 часов. Внутривенное введение гидрокортизона продолжают несколько дней, после чего препарат на основе экзогенных глюкокортикоидов назначают внутрь.

Дефицит системного действия минералкортикоидов, связанный с острой надпочечниковой недостаточностью, обуславливает поте-

натрия и снижение объема внеклеточной жидкости. Патологическое снижение объема внеклеточной жидкости устраняют внутривенной инфузией изотонических растворов. Инфузии 1 л раствора Рингера обычно достаточно для устранения критического дефицита объема внеклеточной жидкости. Об устранении критического дефицита свидетельствуют:

1. Снижение частоты сердечных сокращений.
2. Обратное развитие артериальной гипотензии.
3. Увеличение диуреза.
4. Восстановление нормальной окраски кожных покровов.
5. Восстановление нормальных уровней бодрствования и ясности сознания.

Если инфузия не устраняет признаков дефицита объема внеклеточной жидкости, то прибегают к действию препаратов экзогенных минералкортикоидов (флоринеф и др.). При этом следует учитывать, что 100 мг гидрокортизона задерживают в организме натрия в той же степени, что и 0,1 мг флоринефа.

При острой адреналовой недостаточности дефицит объема внеклеточной жидкости составляет 20%. Если нет диастолической дисфункции левого желудочка и кардиогенного отека легких, то в течение первого часа неотложной терапии производят инфузию 1 л изотонического раствора. Одновременно при гипогликемии внутривенно вливают 5% раствор глюкозы. В течение первых трех часов после начала неотложной терапии для устранения дефицита объема внеклеточной жидкости обычно требуется внутривенно инфузировать не менее 3 л изотонических растворов.

Гипогликемия при острой адреналовой недостаточности опасна необратимыми повреждениями нейронов головного мозга. При подтвержденной данными исследованиями концентрации глюкозы в сыворотке крови тяжелой гипогликемии внутривенно в одном шприце медленно вводят 50–100 мл 50% раствора глюкозы. Если внутривенные инфузии (инъекции) технически неосуществимы, то для устранения гипогликемии подкожно вводят 1–2 мг глюкагона.

Гипокалиемию вследствие острой адреналовой недостаточности устраняют, как при действии других причин аномально низкой концентрации калия в крови (см. соответствующую главу).

Особое внимание уделяют элиминации действия факторов риска острой адреналовой недостаточности.

Глава 15. Шок и острый период тяжелой раневой болезни

Регуляция системного и периферического кровообращения в физиологических условиях и при шоке

Шок — это патологическое состояние, которое характеризуется падением минутного объема кровообращения и системными расстройствами микроциркуляции. Патогенез шока составляет патологическое снижение объемной скорости тока крови на периферии, по микрососудам органов и тканей.

Основными детерминантами тока крови на периферии являются:

1. Среднее артериальное давление.
2. Сосудистое сопротивление на периферии, в различных органах и тканях.
3. Нормальная структура и функция микрососудов.

Среднее артериальное давление является прямой функцией произведения минутного объема кровообращения и общего периферического сосудистого сопротивления.

Под минутным объемом кровообращения (МОК) понимают объем крови, который левый желудочек выбрасывает в аорту за минуту. МОК рассчитывают, умножая значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на величину ударного объема левого желудочка (УО).

Если значение ЧСС у здорового взрослого человека в условиях покоя составляет 70/мин, то при величине УО равной 70 мл значение МОК составит примерно 5 л/мин. Когда отношение МОК к площади тела (сердечный индекс) быстро падает до уровня $2 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$, то развивается состояние шока.

В физиологических условиях и при умеренной тяжести расстройств кровообращения действие компенсаторных механизмов устраняет падение МОК и шок посредством роста ЧСС, а также увеличения общего венозного возврата и ударного объема левого желудочка (УО). При болезнях сердца и сосудов величина компенсаторного роста ЧСС, при которых не развивается ишемии миокарда, снижается. Например, при инфаркте миокарда с патологическим зубцом Q ишемия и дискинезия сегментов миокарда вызывают систолическую дисфункцию левого желудочка. При тахикардии в ответ на снижение У

падает суммарная длительность диастолических интервалов, что вместе с диастолической дисфункцией левого желудочка снижает его диастолическое наполнение. В результате низкая преднагрузка левого желудочка обуславливает артериальную гипотензию. При таком происхождении артериальной гипотензии и шока целесообразно целенаправленно устранять тахикардию (β_1 -адренолитиками, блокаторами кальциевых каналов и др.), избегая избыточного отрицательного инотропного действия антиаритмических средств.

Следует учитывать, что тахикардия — это главный механизм компенсаторного роста МОК при расстройствах системного кровообращения. Поэтому устранение тахикардии или снижение ЧСС кардиотропными средствами, когда рост частоты сердечных сокращений связан с гиповолемией, падением сосудистого тонуса и циркуляторной гипоксией, опасно артериальной гипотензией и приданием шоку необратимости.

Брадикардия у больных с низкими насосными функциями сердца и при патологическом снижении его преднагрузки может снижать МОК, вызывая состояние шока. В большинстве случаев брадикардия как причина острой недостаточности системного кровообращения и потенциальная причина шока устраняется действием атропина. Брадикардия, вызывающая шок, может быть следствием побочного действия таких лекарственных средств, используемых при лечении инфаркта миокарда, как β_1 -адренолитики и блокаторы кальциевых каналов. Если сразу после инфаркта возникают синусовая брадикардия и атриоventрикулярная блокада как причины артериальной гипотензии и шока, то следует предпринять активные (в том числе инвазивные) лечебные воздействия с целью увеличения ЧСС.

Ударный объем — это объем крови, который левый желудочек выбрасывает в аорту за одно сокращение сердца. Величину УО определяют значение преднагрузки сердца, его сократимость и величина постнагрузки сердца. Ударный объем снижают: а) уменьшение диастолического наполнения левого желудочка; б) падение сократимости; в) рост постнагрузки.

Преднагрузка — это растяжение (напряжение) саркомера непосредственно перед его сокращением. Косвенными критериями преднагрузки являются конечные диастолическое давление и объем левого желудочка. В соответствии с законом Старлинга, чем больше преднагрузка, тем больше сила сокращений саркомеров в фазу изгнания.

Патологические изменения состояния миокарда, связанные с ишемией и военно-травматическим шоком, снижают податливость желудочка, величина которой определяется как отношение конечного диастолического давления к конечному диастолическому объему.

Наиболее значимая детерминанта УО — это объем циркулирующей крови. Снижение объема крови может быть абсолютным или относительным, то есть следствием возрастания емкости сосудистой русла. Абсолютное снижение объема происходит вследствие:

- а) излияния крови во внешнюю среду или в ткани и полости тела;
- б) перемещения внеклеточной жидкости из сосудистого сектора в межклеточный при росте проницаемости стенки микрососудов (результат гиперцитокинемии при сепсисе и системно-воспалительной реакции, ожоговой, травматической болезни и др.);
- в) интерстициального отека из-за падения коллоидно-осмотического давления плазмы крови (гипопротеинемия вследствие стрессорного и ускоренного голодания, нефротического синдрома и др.);
- г) полиурии, вызывающей дефицит внеклеточной жидкости (осмотический диурез при сахарном диабете и др.);
- д) потерю части внеклеточной жидкости во внешнюю среду содержимым желудка и кишечника (по назогастроэнтеральному зонду при кишечной непроходимости и перитоните вследствие частой рвоты, обусловленной стенозом привратника, и др.);
- е) секвестрации части внеклеточной жидкости в просвете кишечника при кишечной непроходимости и в некробиотически измененных клетках (ожоговая болезнь, синдром длительного раздавливания, минно-взрывные ранения и травмы и др.).

Недостаточная преднагрузка сердца может быть следствием падения общего венозного возврата без абсолютного снижения объема циркулирующей крови. Такое падение преднагрузки вызывают:

- а) изменения положения тела как стимулы неэффективной компенсаторной реакции веноконстрикции, направленной на поддержание МОК и среднего артериального давления вне зависимости от положения тела (у стариков, в сил

конституциональных особенностей лиц астенического телосложения, при токсемиях различного происхождения, диабетической нейропатии и др.);

- б) снижение тонуса вен (побочное действие нитратов, β_1 -адренолитиков, т.е. дроперидола и др., парасимпатомиметического действия барбитуратов ультракороткого действия, при диабетической нейропатии);
- в) рост давления в плевральной полости и полости перикарда, который снижает градиент давлений, осуществляющий ток крови из емкостных сосудов в правое предсердие (искусственная вентиляция легких, тампонада полости перикарда, констриктивный перикардит и др.);
- г) недостаточная двигательная активность скелетных мышц, обуславливающая ток крови по венозным сосудам (гиподинамия, кома, вялые параличи и др.).

Величина преднагрузки и соответственно значение УО зависят от систолы предсердий и скорости диастолического наполнения левого желудочка. В физиологических условиях посредством сокращения саркомеров левого предсердия в левый желудочек поступает 5–10% конечного диастолического объема (Brown H., Kozlowski R., Davey P., 1997). При диастолической дисфункции левого желудочка, аномально высоком конечном систолическом давлении левого желудочка, а также при его низкой податливости посредством сокращения саркомеров предсердий в желудочек поступают 40–50% конечного диастолического объема. При такой определяющей роли систолы предсердий диастолическое наполнение осуществляется у больных с гипертрофической кардиомиопатией, при тяжелом аортальном стенозе, а также при остром инфаркте миокарда. Если данные болезни осложняет мерцательная аритмия, то дискоординация сокращений саркомеров предсердий вызывает резкое падение диастолического наполнения и УО, вызывая кардиогенный шок.

Под сократимостью (инотропным статусом) миокарда и сердца строго в физиологическом смысле понимают степень и скорость сокращения миокардиальных волокон при определенном уровне преднагрузки. В клинической практике под сократимостью понимают силу координированного сокращения саркомеров миокарда в фазу изгнания. Выделяют следующие детерминанты сократимости: а) массу функционирующего миокарда желудочка; б) объемную скорость тока крови

по сосудам системы венечных артерий и микрососудам сердца; в) эффекты регуляторных систем всего организма и систем ауторегуляции сердечных функций; г) действия средств с положительным или отрицательным инотропным действием. Падение сократимости может быть следствием эндотоксемии. Так, при сепсисе отрицательное инотропное действие сыворотки крови связано с высоким содержанием в ней фактора некроза опухолей.

Аутопсийные исследования пациентов, умерших в связи с кардиогенным шоком, показали, что потеря более 30–35% массы функционирующего миокарда левого желудочка обычно обуславливает критическую недостаточность МОК.

Влияния симпатической нервной системы на сердце посредством возбуждения β_1 -адренорецепторов повышают как сократимость сердца, так и частоту сердечных сокращений. Следует заметить, что усиление адренергической стимуляции сердца в ответ на падение ударного объема левого желудочка всегда избыточно относительно стимулов его вызывающих и значительно амплифицируется патологической болью при военно-травматическом шоке. В результате звеном патогенеза шока всегда является острая нейродистрофия сердца. Адренергическая стимуляция растет вследствие роста амплитуды и частоты разрядов симпатических эфферент, иннервирующих сердце, также в результате роста концентрации в крови эндогенных катехоламинов (более отсроченная по времени реакция). Рост сократимости сердца вследствие усиления его адренергической стимуляции находится в прямой связи с содержанием в сердце β_1 -адренорецепторов. Содержание β_1 -адренорецепторов снижается по мере старения и у больных с хронической сердечной недостаточностью. У таких пациентов высок риск острой сердечной слабости вследствие экстремальной активации вегетативной нервной системы. Ее активность экстремально растет в ответ на гипоксию, прямую ларингоскопию и интубацию трахеи, а также из-за патологической боли. При этом одновременно с ростом адренергической стимуляции сердца усиливаются вагальные на него влияния. В результате при низком содержании в сердце β_1 -адренорецепторов может произойти резкое падение сократимости сердца как причина артериальной гипотензии и шока. У таких больных острое падение сократимости под действием усиления вагальных влияний предотвращают и устраняют действием 1 мг атропина, 10% раствора кальция хлорида или глюконата кальция, которые

вводят внутривенно, а также вентиляцией легких 100% кислородом. При устойчивости артериальной гипотензии начинают непрерывную инфузию средств с положительным инотропным действием.

Сократимость зависит от отношения доставки кислорода в клетки сердца к их потребности в O_2 . При низком отношении сократимость падает вследствие гипоксического гипозергоза кардиомиоцитов. Доставка кислорода клеткам сердца тем больше, чем выше диастолическое артериальное давление, которое находится в прямой связи с объемной скоростью тока крови по сосудам системы венечных артерий и микрососудам сердца. Объемную скорость снижают атеросклеротический стеноз венечных артерий или их спазм, повышающие соответствующие сосудистые сопротивления. При диастолическом артериальном давлении ниже 60 мм рт. ст. развивается ишемия миокарда, что при кардиогенном шоке еще больше угнетает сократимость, расширяя зону инфаркта. При ишемии накопление в сердце продуктов анаэробного биологического окисления (протонов, аденозинмонофосфата и др.) расширяет коллатеральные сосуды. Это компенсаторная реакция направлена на увеличение поступления артериальной крови в зону ишемии посредством падения сопротивления коллатералей. При таких обстоятельствах определенный уровень диастолического давления служит необходимым условием эффективности компенсации посредством роста тока крови по коллатералам и по стенозированной артерии.

Респираторно-циркуляторная гипоксия и лактатный метаболический ацидоз, являясь звеньями патогенеза шока, угнетают сократимость. Гипоксия — это системный дефицит кислорода в клетке, при шоке обусловленный в первую очередь расстройствами системного и периферического кровообращения. Под артериальной гипоксемией понимают недостаточное содержание кислорода в артериальной крови вследствие недостаточного поглощения кислорода легкими. При гипоксемии доставка кислорода в клетку на уровне всего организма может быть достаточной, и тканевой гипоксии не развивается. Иными словами, потребление кислорода всем организмом может быть адекватным целям саногенеза при таких признаках падения поглощения кислорода легкими как низкое напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) и рост различия между парциальным давлением кислорода в альвеолярной газовой смеси и PaO_2 . При тяжелых раневой и травматической болезнях для обеспечения активных реакций

самогенеза потребление кислорода всем организмом должно быть выше, чем потребление кислорода здоровым субъектом в условиях относительного покоя. При данных болезнях потребление кислорода организмом может падать в той же степени, что и поглощение кислорода легкими. Так как потребление кислорода и его поглощение связываются в одинаковой степени, то PaO_2 остается в диапазоне среднестатистической нормы. В таком случае напряжение кислорода в диапазоне среднестатистической нормы еще не свидетельствует о адекватном потребностям организма потреблении кислорода его тканями и клетками.

При шоке нередкая причина артериальной гипоксемии — это патологическая вариабельность вентиляционно-перфузионных отношений структурно-функциональных единиц легких. Причинами патологической вариабельности при шоке являются:

1. Асинхронная реакция легочных микрососудов в ответ на действие цитокинов-флогенов со свойствами вазоконстрикторов, которые при шоке и синдроме множественной системной недостаточности мозаично накапливаются в легочной паренхиме.
2. Асинхронная реакция гладкомышечных клеток дыхательных путей респираторов и других структурно-функциональных единиц легких на усиленные парасимпатические бронхоконстрикторные влияния и действия флогенов, вызывающие спазм гладких мышц бронхов и бронхиол (лейкотриены и др.).
3. Воспалительная альтерация части респираторов.
4. Мозаичные тромбоз и обтурация агрегатами активированных лейкоцитов микрососудов легких.

Известно, что гипоксемия обладает прямым действием на тонус микрососудов, вызывая вазодилатацию сосудов сердца и легких. Гипоксемия активирует хеморецепторы каротидного синуса, вызывая симпатическую вазоконстрикцию в сосудах скелетных мышц, органов живота, что перераспределяет минутный объем кровообращения для поддержания транспорта кислорода в головной мозг, сердце, сохранения поглощения кислорода легкими. Тяжелая артериальная гипоксемия как причина гипоксии клеток и тканей угнетает сократимость миокарда при шоке различного происхождения.

Патогенез шока составляется ацидозом. При этом концентрации протонов в клетках и во внутренней среде повышаются:

1. Высвобождение лактата вследствие системного усиления анаэробного биологического окисления.
2. Преренальная почечная недостаточность как причина недостаточного выведения органических кислот (фосфата и др.) во внешнюю среду вместе с мочой.
3. Гиповентиляция как причина задержки углекислого газа во внутренней среде.

Ацидоз при шоке угнетает сократимость миокарда и ослабляет компенсаторное повышение тонуса резистивных и венозных сосудов.

Некоторые из лекарственных средств своим побочным действием могут усилить падение сократимости сердца, составляющее патогенез шока. К ним, в частности, относят барбитураты ультракороткого действия, которые используют для вводной анестезии.

Сама по себе избыточная адренергическая стимуляция сердца в ответ на недостаточность ударного объема и гипоксию вызывает его нейродистрофию, снижая сократимость.

Постнагрузка — это сумма сил, действие которых приходится преодолевать желудочку сердца, выбрасывая кровь в аорту или в легочную артерию. Постнагрузка определяется диастолическим давлением в корне аорты, размерами желудочка (тут действует закон Лапласа), а также сосудистым импедансом. Диастолическое давление в корне аорты определяется общим периферическим сосудистым сопротивлением, вязкоэластичными свойствами артериальной стенки, а также объемом крови, который содержится в корне аорты в начале сокращения желудочка. Импеданс связан с динамикой изменений давления и объемной скорости тока крови в транспортнодемпферном отделе системного кровообращения. Как сумма факторов, противодействующих выбросу крови из желудочка, импеданс определяется инерционными, вязкостными и другими свойствами структур транспортнодемпферного отдела. В клинической практике используют так называемое рассчитываемое сопротивление, которое определяют, деля величину различия между значениями среднего артериального давления и средним давлением в правом предсердии на величину минутного объема кровообращения.

Шок — это патологическое состояние, для которого свойственно падение минутного объема кровообращения при мозаичном росте сосудистых сопротивлений на периферии. Сопротивление сосудов какого-либо периферического отдела системного кровообращения

(системы органного тока крови) определяется вязкостью крови, также длиной и общей площадью поперечного сечения сосудов, которым артериальная кровь поступает в обменные капилляры определенного органа. Так как сопротивление сосудов находится в прямой связи с четвертой степенью радиуса поперечного сечения, то общая площадь поперечного сечения — это определяющий фактор общего сосудистого сопротивления какого-либо органа. Радиус тем меньше, чем больше тонус гладкомышечных элементов стенок резистивных других сосудов. Тонус находится под прямым нервным контролем нейронов вазоконстрикторной области сосудодвигательного центра. Кроме того, его определяют эффекты гуморальных факторов и действия продуктов метаболизма (аденозинмонофосфат, протоны и др.) при их локальной или системной аккумуляции во внутренней среде.

Активность симпатических нейронов вазоконстрикторной области сосудодвигательного центра зависит от влияний на данные нейроны различных афферент, представленных в рецепторных полях системы внешнего дыхания, поддержания должных артериального давления, минутного объема кровообращения и др. Наибольшее значение в регуляции системного кровообращения имеют синоаортальные рецепторы, сердечнолегочные барорецепторы, хеморецепторы, а также соматические рецепторы скелетных мышц. Высшие относительно продолговатого мозга, где локализован сосудодвигательный центр, отделы центральной нервной системы (кора больших полушарий, зона тревоги гипоталамуса) также оказывают влияния на состояние симпатических и парасимпатических нейронов сосудодвигательного центра.

Сердце — это не только насос системного кровообращения. Это эндокринный орган и локус рецепторных полей регуляторных аппаратов систем внешнего дыхания, поддержания артериального давления, минутного объема кровообращения и сохранения должного объема внеклеточной жидкости. Сердечнолегочные барорецепторы — это тонически активированные механорецепторы, локализованные преимущественно в задней стенке левого желудочка, возбуждение которых растет в ответ на усиление растяжения и напряжения саркомеров. Когда рост диастолического наполнения повышает растяжение и напряжение саркомеров, сердечнолегочные рецепторы отвечают ростом уровня своего возбуждения. Тем самым усиливаются тормозные влияния на симпатические нейроны кардиостимулирующей и вазоконстрикторной областей сосудодвигательного центра. Вследствие усиления тормозных влияний снижаются частота сердечных сокраще-

ний и тонус резистивных сосудов, что препятствует росту артериального давления, обусловленному возрастанием преднагрузки сердца. При падении преднагрузки, вызванном гиповолемией, снижением тонуса вен или переводом тела из горизонтального положения в вертикальное положение, тормозные влияния ослабляются, так как возбуждение барорецепторов снижается из-за уменьшения растяжения и напряжения саркомеров в конце диастолического наполнения. Так действует одно из звеньев патогенеза шока, следствием которого является избыточная адренергическая стимуляция сердца как причина его острых повреждений, которые в дальнейшем могут служить причиной точечного миокардиосклероза. Одновременно падение возбуждения барорецепторов повышает адренергическую стимуляцию почечной паренхимы, что усиливает секрецию ренина, активируя ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм.

При критической гиповолемии из-за недостаточного диастолического наполнения растет амплитуда смещения саркомеров желудочков сердца. Это повышает уровень возбуждения сердечно-легочных барорецепторов при низких объемах крови, которую содержат желудочки. В результате возникает брадикардия, усугубляющая критические расстройства системного кровообращения.

Артериальные барорецепторы, локализованные в области каротидного синуса и дуги аорты, активируются подъемом артериального давления. В активированном состоянии данные афференты оказывают тормозные влияния на симпатические нейроны сосудодвигательного центра, повышая активность вагальных моторных кардиальных нейронов. В результате снижается частота сердечных сокращений и тонус резистивных сосудов. При падении возбуждения барорецепторов под действием снижения артериального давления симпатические нейроны растормаживаются при снижении возбуждения вагальных нейронов. В результате на периферии растет тонус сосудов сопротивления и возрастает частота сердечных сокращений при усилении сократимости сердца. Таким образом, длительная артериальная гипотензия служит фактором острой симпатогенной нейроциркуляторной дистрофии сердца и, соответственно, необратимости шока.

Свою роль в индукции избыточной адренергической стимуляции сердца, составляющей патогенез шока, играют хеморецепторы каротидного синуса. При тяжелой циркуляторной гипоксии их возбуждение активирует симпатические нейроны кардиостимулирующей и вазоконстрикторной областей сосудодвигательного центра. В резуль-

тате усиливается симпатическая эфферентация, что повышает частоту сердечных сокращений и сократимость сердца, а также тонус сосудов сопротивления.

У связанной с шоком сверхинтенсивной патогенной адренергической стимуляции на периферии есть два основных эффектора. Это сердце и резистивные сосуды. В результате аномально усиленной нервной стимуляции сосудов сопротивления патологически меняется структура артериол, а также возникает стаз как причина ишемии и воспаления. Распространенные в пределах всего организма ишемия и стаз придают системным расстройствам микроциркуляции относительную независимость от недостаточности системного кровообращения, создавая патогенетическую основу синдрома множественной системной недостаточности. Одной из причин усиленной нервной адренергической стимуляции резистивных сосудов является активация на периферии соматических рецепторов. Соматические рецепторы — это метаболические рецепторы скелетных мышц, активируемые накоплением метаболитов при физической нагрузке. Афферентация, генерируемая данными рецепторами, повышает уровень возбуждения симпатических нейронов сосудодвигательного центра. На периферии рост активности симпатических нейронов усиливает констрикцию сосудов в неработающих мышцах. При циркуляторной гипоксии и тяжелом шоке продукты анаэробного метаболизма (аденозинмонофосфат, протоны) при своей аккумуляции в тканях вызывают системную активацию соматических рецепторов. В результате максимального предела достигает констрикция резистивных сосудов.

В регуляции системного кровообращения и микроциркуляции важную роль играют множество гуморальных агентов, циркулирующих с кровью. В особенности регуляция системного и периферического кровообращения определяется действующей концентрацией циркулирующей крови ренина, вазопрессина, глюкокортикоидов, простагландинов, кининов, предсердного натрийуретического фактора, также катехоламинов. Их секреция детерминирована реакциями автономной нервной системы, а также отчасти прямыми и косвенными воздействиями на клетки токсинов, ишемии и антигенов. Следствия действий на клетки токсинов, ишемии и антигенов различаются в зависимости от того, в пределах каких органов и тканей они происходят. Все агенты гуморальной регуляции, участвующие в регуляции системного и периферического кровообращения, есть свойство оказыва-

прямые влияния на сердце, сосуды и почки, которые меняют их функциональное состояние, вызывая реакции системного и периферического кровообращения. Кроме того, агенты гуморальной регуляции кровообращения оказывают косвенные влияния на центральную и периферическую адренергическую нейротрансмиссию.

Секреция ренина, которая в основном осуществляется клетками юкстагломерулярных аппаратов нефронов, определяется влияниями ряда факторов. К ним относят:

- а) давление в приносящих артериолах клубочков нефронов;
- б) концентрацию натрия в межклеточных пространствах области плотного пятна (*macula densa*);
- в) интенсивность центробежной импульсации по симпатическим нервам почек;
- в) действующую концентрацию в циркулирующей крови ангиотензина II;
- г) содержание в плазме крови основных катионов и анионов внеклеточной жидкости.

При падении артериального давления или в ответ на недостаточное наполнение транспортнодемпферного отдела системного кровообращения (стимул усиления нервной адренергической стимуляции почечной паренхимы) растет секреция ренина. Ренин как протеолитический фермент в плазме крови действует на свой субстрат ангиотензиноген таким образом, что отщепляет от него полипептид ангиотензин I. Посредством активности ангиотензинпревращающего фермента на поверхности эндотелиальной клетки ангиотензин I трансформируется в ангиотензин II (это в основном происходит в легких). Ангиотензин I — это мощный эндогенный вазоконстриктор. Кроме того, ангиотензин усиливает высвобождение норадреналина нервными окончаниями на периферии. В результате растет тонус сосудов сопротивления и общее периферическое сосудистое сопротивление, что направлено на поддержание среднего артериального давления, несмотря на действие звеньев патогенеза шока. Одновременно действие ангиотензина II повышает секрецию альдостерона. Усиленный эффект минералкортикоида задерживает в организме натрий, сохраняя объем внеклеточной жидкости.

Вазопрессин (антидиуретический гормон), мощный вазоконстриктор и гормон, снижающий выделение свободной воды вместе с мочой, высвобождается нейрогипофизом в ответ на рост осмоляльности вне-

клеточной жидкости и гиповолемию. Связанные с шоком гиперосмотическая вязкость внеклеточной жидкости и гиповолемия повышают секцию вазопрессина. Небольшое снижение объема циркулирующей крови (на 10% от нормального уровня) служит стимулом для выработки ангиотензиноподобного гормона. При этом действие вазопрессина усиливает секрецию кортикотропина и соответственно кортизола. Перmissive действие кортизола на β_1 -адренорецепторы усиливает компенсаторно-патогенную констрикцию резистивных сосудов при шоке. При шоке вследствие гиповолемии и угнетения сократимости сердца существенно падает растяжение барорецепторов артериальной стенки. В результате значительно растет секреция вазопрессина. Кроме того, стимулами секреции вазопрессина при шоке служат жажда и усиленное действие ангиотензина II, влияние экзогенных опиоидов (морфина, фентанила и др.), а также гипоксия. Угнетают секрецию вазопрессина эффект этанола и действия катехоламинов.

Брадикинин и те пептиды, для которых он служит прототипом, образуются при действии протеолитических энзимов на предшественники пептидов, циркулирующие с плазмой крови. В основном физиологическая роль складывается из участия в местной регуляции тока крови, а также в регуляции функций таких органов как слюнные железы, поджелудочная железа и почка. При патологических состояниях, и в частности при шоке, кинины выступают в качестве индукторов гиперемии при мозаичном в пределах всего организма патологическом воспалении, а также действуют как вазодилаторы (при анафилактическом шоке и др.). Кинины почек стимулируют натрийурез и соответственно повышают мочеотделение.

Активация системы комплемента при шоке и реакция повышенной чувствительности первого типа при анафилактическом шоке повышают высвобождение серотонина тромбоцитами и гистамина тучными клетками. Эффекты данных биоактивных веществ вместе с действиями других причин вызывают такие звенья патогенеза шока как падение тонуса сосудов сопротивления и рост проницаемости стенки микрососудов.

Системная ишемия как следствие шока повышает высвобождение простагландинов во многих органах и тканях. Эндоперекиси простагландинов, образуемые в тромбоцитах и клетках сосудистой стенки являются ведущими медиаторами синтеза двух биоактивных веществ, эффекты которых модулируют тромбогенез и тонус микрососудов.

Простациклин, мощный эндогенный вазодилатор и ингибитор агрегации тромбоцитов, в основном синтезируется в эндотелии. Субстратами его синтеза служат эндоперекиси простагландинов. В тромбоцитах эндоперекиси трансформируются в тромбоксан A_2 , который вызывает вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов. Системное повреждение эндотелия при шоке угнетает образование простациклина на уровне всего организма (Maier R.W., Bulger E.M., 1996). При этом ишемия стимулирует образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах. Изменение соотношения активностей простациклина и тромбоксана A_2 на уровне всего организма во многом обуславливает такое звено патогенеза шока как системный микротромбоз.

Свою важную роль в аварийной компенсации нарушений системного и периферического кровообращения при шоке, а также в их патогенезе играют эффекты нейропептидов. Один из них, β -эндорфин, интенсивно высвобождается аденогипофизом при действии стимулов экстремального стресса и активации организменных стресс-лимитирующих систем. В результате на периферии падает интенсивность компенсаторной адренергической стимуляции, что (сугубо предположительно) может служить фактором падения сократимости сердца при шоке. Кроме того, известно, что β -эндорфин обладает прямым отрицательным инотропным действием.

Рилизинг-гормон тиреотропина — это нейропептид, обладающий сильными кардиотропным и вазотропным действиями. Впервые он был обнаружен в качестве нейропептида, который действует как гипоталамический гормон и усиливает секрецию тиреотропина аденогипофизом. Основная фракция нейропептида действует вне гипоталамуса в различных отделах головного мозга и на сегментарном уровне. Экспериментальные данные свидетельствуют, что релизинг-гормон тиреотропина оптимизирует внешнее дыхание и системное кровообращение при гиповолемическом шоке. Это предположительно связывают с тем, что относительно эндогенных опиоидов нейропептид выступает в качестве антагониста.

Предсердные натрийуретические факторы — это биологически активные пептиды, высвобождаемые специфическими гранулами миоцитов предсердий и в меньшей степени гранулами миоцитов желудочков сердца. Эти пептиды обладают высоким сродством к своим рецепторам в надпочечниках, почках и сосудистой стенке. Их действия вызывают расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки и

усиление натрийуреза. Кроме того, эффект нейропептидов угнетает секрецию альдостерона. Экспериментальные данные свидетельствуют, что данные нейропептиды модулируют чувствительность барорецепторов артериального русла. Роль предсердных натрийуретических факторов в патогенезе шока остается неясной.

Эндогенные катехоламины норадреналин и адреналин — это мощные модуляторы функционального состояния системного кровообращения. Норадреналин, высвобождаемый окончаниями симпатических нервов, активирует β -адренорецепторы, тем самым повышая частоту сердечных сокращений, сократимость сердца и увеличивая минутный объем кровообращения. Кроме того, как агонист α -адренорецепторов сосудистого русла норадреналин вызывает вазоконстрикцию. Сила вазоконстрикторного действия норадреналина варьирует от органа к органу и от ткани к ткани. Являясь мощным вазоконстриктором относительно сосудов кожи, мышц и органов живота, норадреналин, повышая возбуждение β_2 -адренорецепторов, вызывает вазодилатацию в системных венечных артериях. Адреналин преимущественно высвобождается надпочечниками. Соотношение секреции адреналина и норадреналина при шоке составляет 10 : 1. Адреналин является агонистом α -адренорецепторов, β_1 -адренорецепторов и β_2 -адренорецепторов. Его системное действие вызывает умеренный рост МОК, что преимущественно связано с ростом уровня возбуждения β -адренорецепторов. Адреналин перераспределяет МОК таким образом, что ток крови падает в почках и органах живота, а растет в скелетных мышцах. В других отделах системного и периферического кровообращения адреналин действует как α -адреномиметик и вазоконстриктор. При этом адреналин, оказывая влияние на пресинаптическом уровне, модулирует высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нервов.

На периферии действуют системы местной регуляции, полезный результат которых — это поддержание определенного тока крови несмотря на изменения перфузионного давления. Системы регуляции тока крови на периферии во многом независимы от систем регуляции организменного уровня. Функционирование систем местной регуляции тока крови обладает своей органной и тканевой специфичностью. Наиболее развитыми и автономными являются системы регуляции тока крови по сосудам мозга, сердца и почек. При артериальной гипотензии системы местной регуляции расширяют сосуды головного мозга, сердца и почек для снижения сосудистых сопротивлений с целью сохранения тока

крови, доставки кислорода и нутриентов в клетки, а также для поддержания постоянства среды обитания клеток данных органов. Основными медиаторами вазодилатации при падении тока крови на периферии выступают протоны, аденозинмонофосфат, промежуточные продукты цикла Кребса, то есть все те метаболиты, которые накапливаются в клетках и межклеточных пространствах вследствие гипоксического гипозергоза. Данная реакция вазодилатации является физиологической, пока не выходит на системный уровень, то есть не происходит равномерно во всех отделах системного и периферического кровообращения. При шоке, вследствие системного гипоксического гипозергоза реакция вазодилатации в ответ на аккумуляцию продуктов анаэробного метаболизма выходит на организменный уровень, вызывая срыв компенсаторных реакций, приводя ко внутренней кровопотере, а также вызывая системную воспалительную реакцию (см. ниже).

При шоке наблюдается мозаичность местных сосудистых сопротивлений, которую обуславливают различная реактивность клеточных элементов сосудистой стенки относительно действия медиаторов воспаления со свойствами вазоконстрикторов и вазодилататоров. Кроме того, мозаичность определяется разной выраженностью микротромбоза вследствие органных фенотипических различий экспрессии тромбогенного потенциала эндотелиальной клетки.

Определяющие звенья патогенеза шока развертываются на уровне микроциркуляции. В сущности, шок представляет собой системную микроциркуляторную недостаточность. Следует учитывать, что сохраненный ток крови по макрососудам того или иного органа при шоке еще не свидетельствует об адекватной функциях клеток и потребностям всего организма доставки в цитозоль кислорода, нутриентов, а также агентов системной и местной регуляции с кровью, притекающей по артериолам, метартериолам и обменным капиллярам.

Выделяют артериоловеноулярные шунты (метартериолы, «предпочтительный путь») и обменные капилляры. Обмен кислородом, нутриентами и метаболитами между кровью и клетками происходит только посредством диффузии через стенку обменных капилляров, а не каких-либо других микрососудов. Рост сосудистого сопротивления на прекапиллярном уровне может быть эффективным механизмом аварийной компенсации при обратимом шоке, а также индуктором процессов, определяющих необратимость шока. Предельно выраженная вазоконстрикция на прекапиллярном уровне в почках (спазм входящих артериол клубочков нефронов) служит причиной пререналь-

ной острой почечной недостаточности вследствие шока. Поэтому действие фуросемида, расширяющее прекапиллярные почечные микрососуды при его внутривенном введении в небольших дозах, следует признать патогенетически обоснованным элементом системы предупреждения преренальной почечной недостаточности вследствие шока.

Состояние прекапиллярных сфинктеров — это детерминанта тонуса крови по обменным капиллярам. Тонус сфинктеров определяется действиями продуктов анаэробного обмена, которые накапливаются в цитозоле и интерстиции при гипоксическом гиповолемии. Одной из первых реакций аварийной компенсации является аутогемодилюция (рис. 15.1). Это реакция роста миграции внеклеточной жидкости

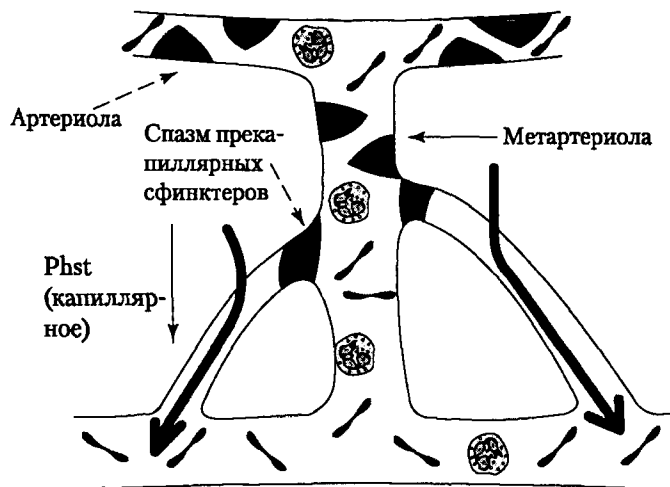


Рис. 15.1. Аутогемодилюция (Phst — гидростатическое давление)

сосудистый сектор из интерстиция, обусловленная падением гидростатического давления в капиллярах вследствие спазма прекапиллярных сфинктеров. Спазм прекапиллярных сфинктеров — это реакция аварийной компенсации недостаточности минутного объема кровообращения, которую вызывают:

- а) падение возбуждения барорецепторов артериального русла связанное с гиповолемией и угнетением сократимости сердца;
- б) циркуляторная гипоксия как причина роста уровня возбуждения хеморецепторов и соматических рецепторов скелетных мышц;

в) патологическая боль как причина усиления системной адренергической стимуляции.

Спазм прекапиллярных сфинктеров происходит посредством сокращения гладкомышечных элементов стенок метартериол. Спазм вызывает ишемию, обуславливающую накопление продуктов анаэробного обмена в клетках и интерстиции. Вследствие спазма прекапиллярных сфинктеров кровь, минуя обменные капилляры, поступает в венулы по метартериолам (по «предпочтительному пути»), чтобы вернуться в системное кровообращение. При этом в обменных капиллярах падает гидростатическое давление, и внеклеточная жидкость из межклеточных пространств мигрирует в сосудистое русло. Так осуществляется компенсаторная реакция аутогемодилюции, то есть мобилизации внеклеточной жидкости из интерстициального сектора для устранения дефицита объема циркулирующей плазмы (ОЦП).

В результате аккумуляции продуктов анаэробного обмена прекапиллярные сфинктеры расслабляются, и плазма вместе с форменными элементами поступает в капилляры. Однако форсировать капилляры клеткам крови не удастся. Дело в том, что одновременно происходит снижение общего периферического сосудистого сопротивления, которое уменьшает градиент давлений между прекапиллярным уровнем микроциркуляции и ее посткапиллярным уровнем. Свой патологический вклад в падение градиента давлений вносит прогрессирующее угнетение сократимости сердца, обусловленное усилением метаболического ацидоза в ответ на спазм, а затем и расслабление прекапиллярных сфинктеров.

После расслабления прекапиллярных сфинктеров кровь задерживается в микрососудах, и гидростатическое давление в просвете обменных капилляров растет. Патологический рост гидростатического давления обуславливает миграцию жидкой части плазмы в интерстиций как причину обострения дефицита ОЦП (рис. 15.2). Ишемия усиливает образование свободных кислородных радикалов. Их действия на эндотелиоциты, а также на нейтрофилы, стоящие в просвете микрососудов, превращают данные клетки в клеточные эффекторы воспаления. Эндотелиоциты и нейтрофилы экспрессируют на своей поверхности адгезивные молекулы. В результате происходит адгезия нейтрофилов к эндотелиальным клеткам как первый этап лишённого защитного значения воспаления. Воспаление такого происхождения является типическим патологическим процессом, определяющим патогенез синдрома множественной системной недо-

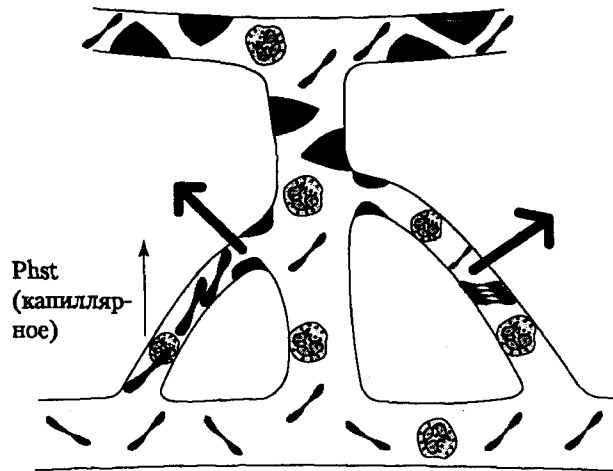


Рис. 15.2. Внутренняя кровопотеря (Phst — гидростатическое давление)

статочности (Shlag G., Redl H., 1999). Вызванное шоком системное воспаление индуцирует на периферии ряд типовых патологических процессов: системные микротромбоз и диссеминированное внутрисудистое свертывание, коагулопатию потребления, патологическую гиперцитокинемия и др. (Waxman K., 1996) (см. главу, посвященную сепсису и системной воспалительной реакции).

В результате воспаления на периферии происходит рост проницаемости стенок микрососудов, который обуславливает выход в интерстиций плазменных белков и форменных элементов крови. Действующее еще одно звено патогенеза внутренней кровопотери, вызванной шоком. *Внутренняя кровопотеря, вызванная шоком, — это обусловленное несостоятельностью компенсаторной реакции спазма прекапиллярных сфинктеров, а также падением градиента давлений между пре- и посткапиллярными уровнями микроциркуляции явление задержки части крови в обменных микрососудах и потери определенной фракции ее циркулирующего объема в интерстиций.* Явление внутренней кровопотери находится в реципрокных отношениях с системным патологическим воспалением, которое служит причиной всех осложнений шока. Предотвратить стаз в обменных капиллярах — основная задача неотложной терапии шока в его остром периоде. Предотвращение стаза — это предотвращение всех чреватых летальным исходом осложнений шока.

В результате роста проницаемости стенок микрососудов во многом безвозвратно теряются белки плазмы, что служит одной из причин белковой недостаточности при тяжелых раневой и травматической болезнях и синдроме множественной системной недостаточности. Это подчеркивает необходимость достаточного поступления во внутреннюю среду нутриентов в остром периоде данных патологических состояний.

Внутренняя кровопотеря вследствие расстройств микроциркуляции при шоке — это результат действия множества медиаторов, большинство из которых являются флогогенами. Внутренняя кровопотеря вследствие микроциркуляторных расстройств при шоке во многом происходит через гемагглютинацию в просвете микрососудов. В результате агглютинации в остром периоде тяжелых ожоговой, травматической и раневой болезней, а также при сепсисе и системной воспалительной реакции агрегаты клеток крови закупоривают обменные капилляры и артериолы (рис. 15.2). Факторами агрегации форменных элементов крови являются:

1. Высокая действующая концентрация эндогенных катехоламинов в циркулирующей крови.
2. Повреждение эндотелия микрососудов как причина отложений фибрина и аккумуляции микротромбов в просвете микрососудов.
3. Обусловленное гипоксией возрастание ригидности эритроцитов.
4. Действия свободных кислородных радикалов, образуемых эндотелиальными клетками и нейтрофилами.
5. Высвобождение вазоактивных пептидов и анафилактиксина в результате активации системы комплемента.

Все медиаторы агглютинации повышают тонус прекапиллярных сфинктеров, что вместе с агглютинацией форменных элементов в просвете микрососудов еще в большей степени усиливает ишемию тканей и клеток.

Итак, расстройства микроциркуляции при шоке вызывают ряд звеньев его патогенеза, которые могут придать шоку необратимость и индуцировать патогенез его осложнений.

Патогенетическая классификация стадий шока

Шок первой степени тяжести определяют как компенсированный. В данной ранней стадии шока тенденция артериальной гипотензии проис-

текает из недостаточности МОК или снижения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Снижение МОК или падение ОПСС служат стимулами для компенсаторных реакций, направленных на восстановление нормальных артериального давления и тока крови в мозге, сердце и легких. При компенсированном шоке или нет артериальной гипотензии, или снижение артериального давления является незначительным. О наступлении шока свидетельствуют тахикардия, уменьшение пульсового артериального давления, умеренно выраженное психомоторное возбуждение и признаки констрикции резистивных сосудов на периферии (холодные, бледные кожные покровы и снижение диуреза). Своевременная неотложная терапия блокирует трансформацию компенсированного шока в декомпенсированный шок.

При второй степени тяжести компенсированное шоковое состояние под действием звеньев патогенеза трансформируется в декомпенсированный шок. Несостоятельность компенсации гиповолемии патологического падения минутного объема кровообращения и снижения общего периферического сосудистого сопротивления обуславливает критическое падение тока крови в головном мозге, почках, также в системе венечных артерий. В результате при декомпенсированном шоке у больного возникают резкая заторможенность, спутанное сознание, олигоанурия, а также ишемия миокарда. Основными признаками декомпенсированного шока являются тахипноэ, тахикардия, нитевидный пульс, артериальная гипотензия при низком пульсовом давлении. Серо-землистые холодные и влажные кожные покровы — это проявление предельно выраженной констрикции микрососудов кожи и подкожной клетчатки и такого следствия повышенной адренергической стимуляции как усиленное потоотделение. Лишь инвазивная и плейотропная неотложная терапия может блокировать прогрессирование декомпенсированного шока и приобрести шоковым состоянием качества необратимости.

Длительная ишемия многих органов и тканей при декомпенсированном шоке обуславливает дисфункции клеточных мембран, агрегацию клеток крови в просвете микрососудов, а также стаз и агглютиацию в обменных капиллярах и венах. Одновременно на уровне всего организма мозаично персистирует констрикция микрососудов. В эти нарушения микроциркуляции вызывают повреждения клеток, распространенные в пределах всего организма. В результате возникают дефициты конечных результатов всех функциональных систем и шок становится необратимым. Нарастает артериальная гипотензия

и падение тока крови в головном мозге, легких и сердце создает предпосылки танатогенеза. При этом нарушения микроциркуляции и ишемия клеток и тканей многих органов служат начальными звеньями патогенеза множественной системной недостаточности. Ишемия почек вызывает острый тубулярный некроз, то есть преренальная острая почечная недостаточность, составляющая патогенез компенсированного шока, превращается в острую ренальную недостаточность, характеризующую необратимый шок. Ишемия кишечника нарушает барьер кишечной стенки, и бактерии кишечного содержимого и энтеротоксины устремляются во внутреннюю среду. Бактериальные токсины действуют на нейтрофилы таким образом, что полиморфноядерные лейкоциты начинают высвобождать полипептиды со свойствами вазодилаторов. Действие данных вазодилаторов обуславливает устойчивость артериальной гипотензии относительно инфузий и действий других элементов неотложной терапии. Системное повреждение эндотелия запускает патогенез диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Системная ишемия обуславливает тяжелый лактатный метаболический ацидоз типа А, усиливающий повреждение и дисфункцию клеток. Падение перфузионного давления миокарда вызывает его ишемию, и падение сократимости сердца становится звеном танатогенеза. Системные повреждения гистогематического барьера обуславливают массивный выход плазмы в интерстиций. В результате повреждений становится невозможным восстановление эуволемии инфузией плазмозамещающих средств. Связанный с ишемией отек клеток подвергает лизосомы деструкции посредством активации протеинкиназ. Лизосомы теряют в цитозоль протеолитические ферменты, что разрушает субклеточные органеллы и клетки. Действия звеньев патогенеза шока на клеточном и субклеточном уровнях повреждает клетки, а также их органеллы таким образом, что становится невозможным достижение всех полезных результатов всех функциональных систем. Это и есть основная причина необратимости шока.

Патогенез шока на клеточном уровне и путях метаболизма

Известно, что перенос электронов по цепям дыхательных ферментов митохондрий — это процесс, обеспечивающий улавливание клетками организма 95% необходимой ему энергии. Для улавливания

основного количества необходимой организму свободной энергии митохондрии утилизируют 90% доступного клеткам кислорода. Шок различной этиологии посредством расстройств микроциркуляции и деструкции гистогематического барьера (обменный капилляр и интерстиций — цитозоль клетки) критически уменьшает доставку кислорода в митохондрии. В результате возникают быстро прогрессирующие расстройства аэробного обмена.

Звеньями патогенеза дисфункций на уровне митохондрий при шоке являются (Barber A.E., Shires G.T., 1996):

1. Отек митохондрий.
2. Расстройства ферментных систем митохондрий вследствие дефицита необходимых кофакторов.
3. Снижение содержания в митохондриях магния.
4. Рост содержания в митохондриях кальция.
5. Патологические изменения содержания в митохондриях натрия и калия.
6. Расстройства митохондриальных функций вследствие действия эндогенных токсинов (свободных жирных кислот и др.).
7. Свободнорадикальное окисление фосфолипидов мембран митохондрий.

По-видимому, митохондриальные дисфункции, как и любые патологические процессы, развиваются в разных органах и тканях асинхронно, мозаично. Особенно повреждения митохондрий и расстройства их функций выражены в гепатоцитах, тогда когда в нейронах головного мозга они остаются минимальными и при декомпенсированном шоке. Следует заметить, что митохондриальные повреждения и дисфункции обратимы при компенсированном и декомпенсированном шоке и подвергаются обратному развитию рациональными анальгезией, инфузиями, оксигенотерапией и остановкой кровотечения.

Клетки организма человека выживают только при определенной доставке кислорода в цитозоль и к митохондриям для поддержания минимального, достаточного для выживания, аэробного биологического окисления. В органах с наибольшим потреблением кислорода клетками (в печени и др.) связанные с шоком циркуляторная гипоксия и ишемия вызывают клеточные и митохондриальные дисфункции уже при компенсированном шоке. При этом в данных клетках компенсаторно активируются механизмы анаэробного биологического окисления. При трансформации компенсированного шока в декомпен-

сированный ишемия становится более распространенной, и анаэробное биологическое окисление усиливается в скелетных мышцах. Значительно возрастает масса тканей и число клеток с усиленным анаэробным окислением, и начинает действовать такое звено патогенеза необратимости шока как лактатный метаболический ацидоз. Лактат и пируват накапливаются в клетках и во внутренней среде не только вследствие системной интенсификации анаэробного биологического окисления, но и в результате обусловленного гипоксическим гипозергозом угнетения потребления данных органических кислот как субстратов на путях метаболизма.

Гипоксический гипозергоз угнетает активный транспорт ионов через плазматическую мембрану. В результате электрохимический градиент через наружную клеточную мембрану меняется таким образом, что в клетку устремляется натрий, а вместе с ним и свободная вода. Отек клетки посредством активации протеинкиназ подвергает лизосомы деструкции. Вследствие деструкции лизосом в цитозоль клетки высвобождаются протеолитические ферменты, посредством активности которых повреждаются белковые элементы клеточных мембран и органелл. Кроме того, инактивируются ферментные системы клеток, что обуславливает невозможность реакций гликолиза и глюконеогенеза.

Напомним, что одной из функций системы мононуклеарных фагоцитов является элиминация из внутренней среды чужеродных белковых или других частиц. Таким образом, отчасти реализуется системная резистентность при тяжелых раневой и травматической болезнях, а также при сепсисе и системной воспалительной реакции. Циркуляторная гипоксия при шоке, в особенности выраженная в таких локусах системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) как печень и селезенка, угнетает действие систем врожденного иммунитета, и в особенности СМФ.

При шоке активация всей вегетативной системы обуславливает не только усиленную секрецию кatabолических гормонов антагонистов инсулина, но и рост секреции главного анаболического гормона. Поэтому шок характеризует недостаток системного действия инсулина при росте его концентрации в циркулирующей крови. При этом циркуляторная гипоксия, составляющая патогенез шока, вызывает патологическую резистентность клеток мишеней по отношению к действию гормона инсулина.

Патогенез шока составляется лактатным метаболическим ацидозом, а при гиповентиляции — и аккумуляцией в клетках и внутренней

среде двуокиси углерода. Одновременно в эритроцитах растет концентрация 2,3-дифосфоглицерата. Рост содержания 2,3-дифосфоглицерата в красных кровяных клетках — это следствие интенсификации одной из побочных реакций гликолиза, что происходит при анемии, гипоксии и ацидозе. Протоны, CO_2 и 2,3-дифосфоглицерат существенно повышают доставку кислорода в клетки на периферии, своими действиями обуславливая сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. Дело в том, что протоны, CO_2 и 2,3-дифосфоглицерат обладают большим сродством к восстановленному гемоглобину, чем кислород. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо — это компенсаторная реакция в ответ на циркуляторную, респираторную гипоксию, метаболический и респираторный ацидоз при шоке. При этом транспорт кислорода в клетку растет вследствие использования резерва кислорода, который содержится в венозной крови. В некоторых тканях с интенсивным потреблением кислорода клетками (миокард, паренхима печени и почек) снижение доставки кислорода в клетки не может быть компенсировано усилением восстановления гемоглобина на периферии. Метаболический алкалоз (следствие компенсаторной и другого происхождения гипервентиляции при шоке) обуславливая сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево может быть причиной гипоксии клеток тканей с высоким уровнем аэробного биологического окисления.

Если для устранения метаболического ацидоза используют инфузию раствора бикарбоната натрия в избыточной дозе, то возникает патогенное угнетение компенсаторной реакции сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо содержания протонов в клетках и в окружающей среде. Гипофосфатемия как патогенное следствие периферического питания препятствует синтезу в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата для компенсаторного сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина. Лизосомы содержатся в клетках всех органов и тканей, но наибольшим их содержанием является в печени, почках, а также селезенке. Лизосомы представляют собой цитоплазматические везикулы, которые содержат ряд мощных гидролитических ферментов в неактивном состоянии. Данные ферменты в состоянии подвергнут гидролизу множество внутриклеточных и внеклеточных макромолекул. Высвобождение гидролитических ферментов из лизосом при различных видах клеточных повреждений и дисфункций, связанных с шоком, может вызывать звенья патогенеза его необратимости. Лизосомальные ферменты переходят в наиболее активированное состояние

при росте концентрации протонов в клетках и в окружающей среде, что обуславливает максимальную выраженность деструктивных свойств данных ферментов при лактатном метаболическом ацидозе (обычное следствие шока).

Уже при компенсированном шоке происходит увеличение лизосом печени, селезенки и клеток кишечной стенки. Одновременно происходит системный рост активности лизосомальных гидролаз в тканях различных органов и тканей. Активность гидролаз растет по мере приобретения шоком качества необратимости. Свою роль в нарушении целостности стенок лизосом играет не только постгипоксический отек клеток, но и действие бактериальных эндотоксинов.

Фактор угнетения миокарда, происхождение и структура которого остаются неясными до сих пор, циркулирует с кровью при шоке различного происхождения, то есть при геморрагическом, септическом, кардиогенном, травматическом и ожоговом шоке. Действующая концентрация фактора угнетения миокарда находится в прямой связи с выраженностью угнетения тока крови в органах живота. Особое значение для генерации фактора угнетения миокарда имеют ишемия и ацидоз тканей поджелудочной железы, которые служат факторами деструкции лизосом и активации зимогенных ферментов (трансформация трипсиногена в трипсин и др.). Предположительно фактор угнетения миокарда высвобождается в циркулирующую кровь ацинарными клетками поджелудочной железы, страдающими от гипоксии и ацидоза. Фактор угнетения миокарда обладает мощным отрицательным инотропным действием. Кроме того, фактор патологически усиливает вазоконстрикцию микрососудов органов живота и расстраивает защитные функции системы мононуклеарных фагоцитов.

Система комплемента составляется рядом протеинов плазмы крови, которые являются предшественниками биоактивных молекул, играющих роль в индукции действий различных механизмов воспаления. При активации системы комплемента от этих молекул предшественников отщепляются низкомолекулярные вазоактивные пептиды. У данных пептидов есть широкий спектр биологических эффектов. Например, при активации фракции системы комплемента C2, то есть протеина плазмы предшественника биоактивного пептида, от C2 отщепляется пептид, обладающий такими же свойствами, как и кинины. Действие пептида со свойствами кининов повышает проницаемость стенок микрососудов. При активации других фракций системы комплемента, C3 и C5, высвобождаются биоактивные полипеп-

тиды C3a и C5a (анафилактоксины). Их действия вызывают высвобождение медиаторов воспаления посредством дегрануляции тучных клеток. Кроме того, анафилактоксины являются хемоаттрактантами и вызывают сокращение гладкомышечных клеток микрососудов. Такой продукт активации системы комплемента как C3b действует как опсонин, усиливая фагоцитоз. Когда действующая концентрация активированной фракции системы комплемента C3 достигает определенного предела, происходит активация эстераз на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов. В результате начинается хемотаксис нейтрофилов с высвобождением данными лейкоцитами лизосомальных ферментов (экзоцитоз нейтрофилами). Кроме того, под действием анафилактоксинов начинается реализация прокоагулянтного потенциала тромбоцитов. Агрегация фракций системы комплемента на клеточной поверхности обуславливает цитолиз.

Активация системы комплемента на организменном уровне при шоковых состояниях служит одной из основных причин таких системных реакций как рост проницаемости стенок микрососудов (звенья патогенеза внутренней кровопотери), усиленная лейкоцитарная инфильтрация во всех органах и тканях, патогенно интенсивное высвобождение в межклеточные пространства лизосомальных энзимов, активация плазменных факторов свертывания крови. Таким образом, связанная с шоком активация системы комплемента на уровне всего организма ведет к необратимости шока, являясь при шоковых состояниях одной из детерминант эндотоксемии.

Эйкозаноиды — это вещества липидной природы, которые являются производными арахидоновой кислоты. В последнее время эйкозаноиды идентифицированы как медиаторы ишемии и необратимых нарушений микроциркуляции при шоке. К эйкозаноидам, играющим роль в патогенезе шока как состояния системных ишемии и асептического воспаления, относятся: а) простагландины со свойствами вазоконстрикторов; б) тромбоксаны; в) лейкотриены. Простагландин F₂-α относительно сосудов системы венечных артерий, артериальных мезентериальных сосудов, а также относительно артерий и артериол почек выступает в качестве вазоконстриктора. Действующая концентрация простагландина F₂-α возрастает при геморрагическом, эндотоксическом, а также при кардиогенном и ожоговом шоке. Не исключено, что этот эйкозаноид со свойствами вазоконстриктора участвует в патогенезе системной ишемии, обусловленной шоком. Патогенное действие тромбоксана А₂ во многом ответственно за такие звенья патогенеза шока как устойчивая

вазоконстрикция сосудов сопротивления, агрегация тромбоцитов, циркулирующих с кровью, а также ишемия миокарда. Можно предположительно считать, что внедрение в клиническую практику ингибиторов тромбоксансинтетазы будет способствовать повышению эффективности всей системы терапии шока (Chernow B., 1996).

Лейкотриены (продукты липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты) при шоке образуются и высвобождаются клетками системы мононуклеарных фагоцитов, моноцитами, тучными клетками, лейкоцитами, а также клетками соединительной ткани. Предположительно лейкотриены как вазоконстрикторы и бронхоконстрикторы действуют в патогенезе шоковых состояний.

Системная ишемия при шоке всегда обуславливает критическую интенсификацию свободного радикального окисления (см. главу, посвященную множественной системной недостаточности). В этой связи разнонаправленные действия антиоксидантных средств рассматривают как необходимый элемент системы терапии, направленной на обратное развитие шока и предупреждение его последствий.

Фактор некроза опухолей (первичный провоспалительный цитокин) — это один из первых детально исследованных эндогенных медиаторов шока. Цитокин высвобождается клетками системы мононуклеарных фагоцитов, активированных флогогенами и свободными кислородными радикалами, высвобождение и образование которых системно растет при шоковых состояниях. Концентрация первичного провоспалительного цитокина увеличивается в циркулирующей крови при шоке. В повышенной действующей концентрации фактор оказывает ряд патогенных действий, которые усиливают и обуславливают ряд звеньев патогенеза шока и множественной системной недостаточности:

1. Угнетение сократимости сердца.
2. Избыточная активация нейроэндокринной катаболической системы.
3. Системный гиповолемизм при достаточном для аэробного биологического окисления напряжении кислорода в клеточном цитозоле.
4. Активация для воспаления эндотелиальных клеток на уровне всего организма и др.

Этиопатогенетическая классификация шока

Наиболее частыми причинами шокового состояния являются: а) гиповолемия; б) острая недостаточность насосных функций сердца

(см. главу, посвященную острой сердечной недостаточности); б) обструкция току крови по крупным венозным и артериальным сосудам (см. главу, посвященную патогенезу тромбоэмболии легочной артерии); г) аномальное снижение тонуса сосудов сопротивления.

Ведущее звено патогенеза гиповолемического шока — это падение преднагрузки сердца вследствие гиповолемии. Гиповолемический шок характеризуют тахикардия, артериальная гипотензия, снижение конечных диастолических давлений правого и левого желудочков, констрикция сосудов сопротивления на периферии как следствие гиповолемии и реакции ее компенсации. Особое значение в индукции гиповолемического шока имеет скорость развития дефицита объема циркулирующей крови. Быстрая потеря 10% объема циркулирующей крови незначительно снижает артериальное давление и минутный объем кровообращения. Быстрая потеря 20% объема циркулирующей крови вызывает умеренную артериальную гипотензию и такое же снижение минутного объема кровообращения. Опасное снижение артериального давления и критическое падение минутного объема кровообращения вызывается быстрой потерей 40% объема циркулирующей крови. Если до развития шока больной страдает от болезней сердца, сосудов, нарушений мозгового кровообращения или болезней почек, то быстрая потеря 10–20% объема циркулирующей крови может вызвать критическое состояние гиповолемического шока. При медленном развитии дефицита циркулирующей крови вероятность шока при определенном недостатке циркулирующей крови является менее вероятной, чем при быстрой потере той же части ее объема.

Падение общего периферического сосудистого сопротивления как причина патологического состояния шока составляет патогенез сепсиса (см. главу, посвященную сепсису) и критические расстройства системного кровообращения, связанные с циррозом печени (см. главу, посвященные нарушениям обмена воды и натрия, острой печеночной недостаточности).

Патогенез тяжелой раневой болезни в ее остром периоде

Причина тяжелой раневой болезни — это результат взаимодействия организма с последствиями повреждений ранящими снарядами. В частности, причину тяжелой раневой болезни составляют (Шанин В.Ю., 1997; Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., 1993):

1. Патологическая боль.
2. Отрицательный стресс.
3. Массив некробиотически измененных тканей.
4. Циркуляторная гипоксия.
5. Нарушения периферического кровообращения (микроциркуляции) и связанные с ними патогенные межклеточные взаимодействия.

Условия возникновения тяжелой раневой болезни связаны с пребыванием в районах боевых действий в преддверии участия в боях. К ним относятся нейродистрофия многих исполнительных аппаратов функциональных систем, обезвоживание, стрессорное и экзогенное голодание (Цыган В.Н., 1995; Шанин В.Ю., Гуманенко Е.К., 1995).

Тяжесть отрицательного психоэмоционального стресса представляет собой прямую функцию произведения потребности в достижении целей личности (социальной адаптации) и дефицита необходимой для этого информации. Цель социальной адаптации участников боевых действий — это выполнить приказ и остаться живым. Данная потребность всегда чрезвычайно велика. Поэтому тяжесть отрицательного эмоционального стресса обуславливает острую болезнь адаптации к нахождению в районах ведения боевых действий еще до активного участия в боях и ранения. Действия на организм условий тяжелой раневой болезни, патологическая системная стрессорная реакция в ответ воздействия условий качественно меняют резистентность. В данном контексте резистентность — это способность организма препятствовать возникновению болезни, несмотря на действия ее причин, связанных с тяжелой боевой травмой. В результате резистентность снижается настолько, что возникают качественные отличия тяжелой раневой болезни от травматической болезни мирного времени (Шанин В.Ю., Гуманенко Е.К., 1995).

Повысить резистентность организма бойца к действию этиологических факторов тяжелой раневой болезни может лишь государство, которое должно обеспечить (Шанин В.Ю., 1996):

1. Организацию боевой подготовки как средства снижения выраженности отрицательного психоэмоционального стресса посредством уменьшения недостатка информации о способах выполнить приказ и остаться живым.
2. Питание солдат как необходимое условие структурного следа устойчивой адаптации.

3. Патриотическую агитацию, единство общества для формирования у каждого бойца системообразующего фактора системы долговременной адаптации к ведению боевых действий, есть осознание социально полезного приспособительного результата разгрома или отражения противника. Осознание такого полезного результата — это необходимое условие акцептора результата системы приспособления к ведению боевых действий.

Особенностью системной реакции организма при тяжелой раневой болезни является приобретение рядом физиологических реакций качества звена патогенеза тяжелой раневой болезни сразу после травмы. Одной из таких реакций является боль, которая после тяжелых ранений не имеет защитного значения, являясь фактором системной дизрегуляции, расстройств функциональных систем и нарушений гомеостаза (Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Цыганов В.Н., 1994).

Тяжелая боевая травма служит причиной образования массивно-некробиотически измененных тканей, в которых продолжают действовать устойчивые по отношению к гипоксии ноцицепторы. Аfferентация вследствие возбуждения данных рецепторов имеет сугубо патогенный характер. Такая ноцицептивная аfferентация вместе с гиповолемией расстраивает кровообращение в гораздо большей степени, чем кровопотеря сама по себе. Данная аfferентация представляет собой следствие реакции ноцицепторов на дефициты полезных приспособительных результатов ноцицептивной системы, то есть сохранения и поддержания целостности оболочек тела, положения органов относительно друг друга и адекватного снабжения клеток кислородом. Этот дефицит принципиально не устраним через саногенетические реакции, что обуславливает сверхинтенсивный характер ноцицептивной аfferентации данного генеза. Сверхинтенсивность ноцицептивной аfferентации служит причиной вторичного дефицита тормозных механизмов в популяциях нейронов, составляющих генераторы патологически усиленного возбуждения (ГПУВ) (Крыжановский Г.Н., Шанин В.Ю., Захаров В.И., 1993). Первичный дефицит тормозных механизмов в популяции нейронов ГПУВ обусловлен гипоксией, от которой, несмотря на компенсаторное перераспределение МОК, в остром периоде тяжелой раневой болезни страдают нейроны супрасегментарного уровня. В результате на уровне всех супрасегментарных представительств ноцицептивной системы

возникают генераторы патологически усиленного возбуждения. При этом генераторы патологически усиленного возбуждения являются детерминантами патологических систем нервной регуляции. Данные патологические системы сразу выходят на периферию, в частности обуславливая острую нейродистрофию миокарда как причину некоронарогенного миокардиосклероза в отдаленном периоде после боевых ранений (в среднем через 8–12 лет) (Стрельников А.А., 1998).

В этой связи следует постулировать следующие принципы (цели) предупреждения и лечения патологической боли после тяжелых ранений и травм:

1. Предупреждение гипоксического первичного дефицита торможения в нейронах ГПУВ оксигенотерапией и инфузиями (восстановление нормальной реактивности нейронов антиноцицептивной системы).
2. Элиминация из организма очагов некробиотически измененных тканей первичной хирургической обработкой в пределах здоровых тканей. Следует заметить, что при минно-взрывных ранениях и травмах это зачастую невозможно.
3. Ограничение аfferентного входа в ноцицептивную систему регионарным обезболиванием (ослабление вторичного торможения нейронов антиноцицептивной системы).
4. Устойчивая системная и обязательно супрасегментарная активация антиноцицептивной системы.

Как показала практика лечебно-эвакуационного обеспечения в районах боевых действий, данные принципы можно считать универсальными для обезбоживания на поле боя, анестезиологического обеспечения операций по поводу боевых ранений и послеоперационного обезбоживания. Неукоснительное следование этим принципам позволило снизить летальность среди раненых, прошедших через отделения реанимации, в среднем на 13% при почти полном исключении смерти на операционном столе из практики анестезиологических отделений при лечебно-эвакуационном обеспечении боевых действий (Шанин В.Ю., Шанин Ю.Н., Захаров В.И., Анденко С.А., 1993; Шанин В.Ю., Антипов А.Б., Будко А.А., 1993; Шанин В.Ю., Гаврилин С.В., Мусийчук В.В., Немченко Н.С., 1993; Шанин В.Ю., 1994).

Консерватизм рецепторных образований как исходный пункт саморегуляции может составлять основу системной дизрегуляции как

звена патогенеза тяжелой раневой болезни. Тяжелая боевая травма вызывает дефициты ряда полезных результатов функциональных систем, которые представляют собой константы гомеостаза. Например, падают системный транспорт кислорода, напряжение кислорода цитозоле клеток и его потребление организмом, иммунная система может элиминировать ставшие чужеродными некробиотически измененные ткани и др. В результате устойчивых дефицитов разнообразных полезных приспособительных результатов возникает аномально интенсивная афферентация как причина ряда системных патологических реакций:

1. Перераспределение минутного объема кровообращения, которое без эффективной анальгезии и устранения дефицитов объема внеклеточной жидкости и плазмы крови сменяет системные расстройства периферического кровообращения. Системные расстройства периферического кровообращения во всех органах, и особенно в легких, вызывают воспаление лишнее защитного значения. Дело еще в том, что медиаторы (нейропептид Y и др.) стресс-реализующих систем предельно активированных в остром периоде тяжелой раневой болезни, действуют на периферии как флогогены (Zukowska G.Z., 1995). Воспаление в данном случае является не защитной реакцией, а патологическим процессом, который разрушает структурно-функциональные элементы органов-эффекторов, вызывая множественную системную недостаточность.
2. Возникновение во всех супрасегментарных отделах центральной нервной системы патологических систем, выход которых на периферию вызывает системную нейродистрофию. В частности известно, что синдром ушиба сердца чаще является результатом не его механических повреждений, а острой сердечной нейродистрофии.
3. Иммунная анергия острого периода тяжелой раневой болезни. По мере снижения выброса в кровь молекулярных эффекторов стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем (кортизол, эндогенные опиоиды и др.), обладающих свойствами иммунодепрессантов, иммунная анергия сменяется избыточной реакцией иммунной системы. В очагах некробиотических изменений тканей и клеток высвобож-

ются аутоантигены, по отношению к которым у системы иммунитета нет толерантности. В ответ на стимуляцию аутоантигенами возникает гиперактивация клеточных эффекторов специфических и неспецифических иммунных реакций. Гиперактивация служит причиной гиперцитокинемии, системной воспалительной реакции, которая без бактериемии воспроизводится в эксперименте эффектами фактора некроза опухолей-альфа.

4. Стрессорное голодание, то есть следствие устойчивой активации нейроэндокринной катаболической системы в ответ на действия стимулов стресса и медиаторов системной воспалительной реакции. Эти действия не устранить, несмотря на действия элементов системы первой медицинской, квалифицированной и другой помощи. При патологической реакции стрессорного голодания преобладание на системном уровне действий катаболических гормонов-антагонистов инсулина блокирует анаболизм. Если не устранить циркуляторной гипоксии и не предотвратить стабилизации патологических алгических систем, то длительное угнетение анаболических процессов обусловит дистрофию клеток и тканей. Если не устранить действий стимулов активации нейроэндокринной катаболической системы, то угнетение анаболизма вызовет дистрофию, несмотря на обильное поступление во внутреннюю среду нутриентов в ходе смешанного искусственного питания. Одна из причин стрессорного голодания — это гиперцитокинемия. В результате гиперцитокинемии (необходимое звено патогенеза тяжелой раневой болезни) активация нейроэндокринной катаболической системы сохраняется через супрасегментарное действие фактора некроза опухолей-альфа и (предположительно) других цитокинов.

Опыт лечебно-эвакуационного обеспечения боевых действий и лечения больных с тяжелыми сочетанными травмами мирного времени позволяет выделить следующие необходимые элементы единой системы первой медицинской помощи, анестезиологического пособия и интенсивной терапии тяжелых раненых в остром периоде тяжелой раневой болезни (Будко А.А., 1995; Гаврилин С.В., 1994; Тимофеев И.В., 1996; Шанин В.Ю., Гаврилин С.В., 1994):

1. Проводниковое и центральное обезболивание. Регионарную и центральную анальгезию осуществляют одновременно с целью предотвращения излишнего угнетения регуляции и защитных реакций организма.
2. Изоволемическая гемодилюция как средство восстановления массы и повышение текучести крови. Повышение текучести крови (снижение вязкости через понижение показателя гематокрита) необходимо для роста доставки кислорода клетке в остром периоде тяжелой раневой болезни. Только кровь с низкой вязкостью способна донести кислород и нутриенты до клетки при системных расстройствах микроциркуляции, характеризующих тяжелую раневую болезнь. При проведении гемодилюции следует неукоснительно следовать формуле «кристаллоиды-коллоиды-кровь», а также избегать излишней гидратации (Cornwell J.W., Kennedy F., Rodriguez J., 1996).
3. Ориентированная на предотвращение-устранение недостаточности внешнего дыхания и патологических воспалительных изменений легких интенсивная терапия. Основа эффективности такой терапии — эффективное регионарное и супрасегментарное обезболивание. Кроме того, интенсивную терапию такого рода составляют дыхание с постоянным положительным давлением в конце выдоха, фитотерапия, гемодилюция, также аэрозольные ингаляции муколитических и бактерицидных средств.
4. Раннее устранение избыточной активации нейроэндокринно-катаболической системы всей интенсивной терапией и полноценное смешанное искусственное питание для снижения ценной адаптации-компенсации к последствиям тяжелой боевой травмы. Интенсивная терапия одной из своих стратегических целей имеет снижение дефицита полезных приспособительных результатов, а также недостатка энергии и массы. Системные дефициты полезных результатов, энергии и массы являются стимулами патогенно интенсивной афферентации вызывающей системную дисрегуляцию.

Реализация данных элементов единой системы первой медицинской помощи, анестезиологического пособия и интенсивной терапии

тяжелых раненых в остром периоде тяжелой раневой болезни привело к полезным практическим результатам:

1. Статистически достоверное снижение летальности у раненых, прошедших через отделения анестезиологические и интенсивной терапии военно-полевых лечебных учреждений (Шанин В.Ю., Шанин Ю.Н., Захаров В.И., Анденко С.А., 1993; Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., 1993; Шанин В.Ю., 1997).
2. Снижение частоты и тяжести острой дыхательной недостаточности у больных с закрытыми тяжелыми сочетанными травмами мирного времени (Будко А.А., 1995).

Глава 16. Синдром множественной системной (полиорганной) недостаточности

Патогенез и клиническая картина синдрома множественной системной недостаточности

Синдром множественной системной (полиорганной) недостаточности (СМСН) составляют недостаточность двух и более функциональных систем или нарушения деятельности не менее двух органов. Синдром является следствием системной воспалительной реакции, которую нельзя устранить лечебными воздействиями. При синдроме множественной системной недостаточности можно выделить систему или орган (системы и органы), расстройства и повреждения которых составляют расстройства, составляющие первичный синдром множественной недостаточности (Beal A.L., Cerra F.B., 1994). В ответ на данные расстройства возникает системная патологическая реакция, которая обуславливает недостаточность функциональных систем и нарушения деятельности органов, составляющие вторичный синдром множественной недостаточности. При множественной недостаточности постоянство внутренней среды удается поддерживать только посредством интенсивной терапии. При синдроме множественной недостаточности всегда есть тенденция превращения определенных дисфункций в звенья патогенеза критических состояний (табл. 16.1). Синдром множественной недостаточности — это типовой патологический процесс, который является конечной стадией системной воспалительной реакции, запущенной взаимодействием этиологического фактора и организма.

В настоящее время синдром множественной недостаточности — это наиболее частая причина смерти в отделениях интенсивной терапии хирургических больных. При расстройствах и повреждениях двух органов и систем летальность составляет 45–55%. Когда возникают нарушения расстройства и повреждения трех и более органов и систем, летальность становится выше 80%. Если дисфункции и повреждения четырех органов и систем сохраняются в течение четырех дней, то летальность находится на уровне 100%. Следует заметить, что в течение последних двух десятилетий ушедшего века летальность при множественной системной недостаточности оставалась неизменной (Beale R., Bihari D.J., 1993).

Чаще всего синдром связан с сепсисом и септическим шоком. Любой стимул системной воспалительной реакции при условии ее

Таблица 16.1. Критические состояния, связанные с СМСН

Функциональная система и орган	Критерии СМСН	Признаки состояния, угрожающего жизни
Внешнего дыхания (легкие)	Респираторная гипоксия, требующая вспомогательной вентиляции легких в течение 3–5 дней	Респираторный синдром взрослых как показание к контролируемой механической вентиляции при концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси больше 50% и ПДКВ выше 10 см вод. ст.
Печень	Концентрация билирубина в сыворотке крови не ниже 20–30 мг/л или патологические отклонения величин других параметров печеночных функций от значений верхних и нижних пределов физиологических колебаний на величину, составляющую два значения предела нормальных колебаний	Явная желтуха при концентрации билирубина в сыворотке крови не меньшей, чем 80–100 мг/л
Почки	Олигурия или патологический рост концентрации креатинина в плазме крови до уровня не ниже 20–30 мг/л	Показания к гемодиализу
Органы живота	Паралитическая (функциональная) кишечная непроходимость как причина невозможности энтерального питания в течение более 5 дней	Стрессорные язвы слизистой оболочки кишечника и двенадцатиперстной кишки Акалькулезный холецистит
Свертывающая система	Рост протромбинового времени и активированного частичного тромбoplastинового времени на 25% величины верхнего предела нормальных колебаний	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Центральная нервная система	Спутанное сознание	Прогрессирующая кома
Сердечная деятельность и системное кровообращение	Падение фракции изгнания левого желудочка Гиповолемия вследствие роста проницаемости стенок микрососудов	Артериальная гипотензия, несмотря на непрерывное внутривенное вливание растворов средств с положительным инотропным действием

достаточной силы может через ряд причин и следствий вызвать синдром множественной недостаточности. Хирургическая инфекция является необходимым условием синдрома. Причинами синдрома множественной недостаточности могут быть: а) тяжелая травма; б) тяжелая хирургическая травма; в) ожоговая болезнь; г) шок и острая недостаточность системного кровообращения; д) острый панкреатит; е) острая почечная недостаточность; ж) респираторный дистресс-синдром взрослых; з) очаг хронического воспаления; и) массив некробиотически измененных тканей. Синдром множественной системной недостаточности (СМСН) — это наиболее частая причина летальных исходов, связанных с септическим шоком, травмой, ожоговой болезнью и респираторным дистресс-синдромом взрослых. Факторами риска СМСН являются:

1. Возраст старше 65 лет.
2. Исходные, до развития СМСН, расстройства функциональных систем и патологические изменения органов (хроническая почечная недостаточность и др.).
3. Инфаркт кишечника.
4. Кома при поступлении в стационар.
5. Длительная и поздно начатая реанимация.
6. Массивные переливания крови.
7. Персистирующий очаг первичной инфекции.
8. Хронические заболевания, предшествующие развитию СМСН (сахарный диабет, злокачественные заболевания и др.).
9. Длительно сохраняющаяся массивная гематома.
10. Массивы некробиотически измененных тканей.
11. Иммунодепрессивное и контркатаболическое действие экзогенных кортикостероидов.

При первичном СМСН повреждение клеток, тканей и органов связано с действием какой-либо определенной причины. Чаще всего причиной синдрома является циркуляторная гипоксия, обусловленная шоком различного происхождения, тяжелой сочетанной травмой, а также хирургическими вмешательствами. При этом в локусах первичных поражений гипоксия обостряется до ишемии, охватывая весь организм как типовой патологический процесс. В ответ на действие причины СМСН возникает стрессорная реакция. Стрессорная реакция реализуется через усиленный выброс и действие стрессорных гор-

монов (эндогенных катехоламинов и др.). При первичном СМСН еще нет системного воспаления как элемента патологического состояния множественной системной недостаточности. Полагают, что при первичном СМСН под действием цитокинов нейтрофилы и мононуклеарные фагоциты приближаются к состоянию эффекторов воспалительной реакции. В результате при развитии вторичного СМСН нейтрофилы и мононуклеары быстро активируются под действием дополнительных повреждений тканей, ишемии органов, инфекции, чтобы своими действиями обусловить системную патологическую воспалительную реакцию, во многом составляющую патогенез вторичного СМСН.

В основе прогрессирования дисфункций и усиления поврежденных органов при вторичном СМСН лежит избыточная системная воспалительная реакция. Системная воспалительная реакция развивается после латентного периода от момента повреждений, вызвавших первичный СМСН. В результате системного патогенного воспаления повреждаются органы и ткани, отдаленные от очага первичных повреждений. Свою роль в системном воспалении играет состояние повышенной готовности нейтрофилов выступить в качестве клеток, действие которых вызывает воспаление. Такое изменение функционального состояния нейтрофилов называют примированием под действием цитокинов. В результате примирования при вторичном СМСН полиформноядерные лейкоциты быстро превращаются в клеточные эффекторы воспаления, действующие при вторичном СМСН. Очаги системного воспаления в разных органах, отдаленных от очага первичного повреждения, усиливают воспалительный процесс на уровне всего организма. Например, легкие, пораженные патогенным воспалением при СМСН, высвобождают большие количества воспалительных медиаторов, которые попадают в циркулирующую кровь, вызывая воспаление практически во всех остальных органах.

Индукция вторичного СМСН связана с высвобождением мононуклеарными фагоцитами, примированными при первичном СМСН, значительного числа флогенов, из которых особое патогенетическое значение имеют первичные провоспалительные цитокины, фактор некроза опухолей альфа и интерлейкин-1. Данные медиаторы воспаления превращают эндотелиальные клетки практически всего микроциркуляторного русла в клеточные эффекторы воспаления или соответствующим образом примируют эндотелиоциты. Эндотелиоциты

под действием первичных провоспалительных цитокинов не просто активируются для воспаления, но и повреждаются действием фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-1. При грамотрицательной бактериальной инфекции дополнительные повреждения эндотелиальным клеткам наносит эффект эндотоксина. В результате активации эндотелиальной клетки на ее поверхности экспрессируются адгезивные молекулы, то есть медиаторы адгезии нейтрофилов и мононуклеаров циркулирующей крови к эндотелиоциту. Напомним, что адгезия нейтрофила к эндотелиоциту — это ключевой момент воспаления, после которого он обязательно эмигрирует в интерстиций, осуществляя экзоцитоз и вызывая воспалительную альтерацию клеток и тканей. В результате эмиграции полиморфноядерных нейтрофилов воспаление резко усиливается.

Эндотелиоциты в активированном состоянии в значительных количествах высвобождают оксид азота, медиатор дилатации сосудов, сопротивления и других микрососудов. В результате происходит системное раскрытие артериоло-венулярных анастомозов как причина падения общего периферического сосудистого сопротивления, артериальной гипотензии и циркуляторной гипоксии вследствие юкстакардиального шунтирования крови.

В результате системного повреждения гистогематического барьера внеклеточная жидкость и плазменные протеины выходят из сосудистого русла в интерстиций, что служит фактором гиповолемии.

Поврежденный эндотелий, состоящий из активированных эндотелиальных клеток, своими влияниями уже не обеспечивает текучесть крови и патогенез СМОН начинает составлять системный микротромбоз.

Множественные дисфункции и повреждения органов при СМОН служат стимулами патологической реакции систем нейроэндокринной регуляции. При этом рост секреции гормонов сразу становится звеном патогенеза СМОН. В частности усиление системного действия эндогенных катехоламинов вызывает острую дистрофию сердца, повышая потребление кислорода всем организмом (причина обострения циркуляторной гипоксии).

Системную патологическую реакцию в ответ на дисфункции и повреждения органов, составляющие вторичный СМОН, характеризует патогенный рост концентрации в крови кatabолических гормонов антагонистов инсулина (кортизола, соматотропина, глюкагона) при усилении секреции инсулина и повышенном высвобождении во внутреннюю среду эндорфинов. Иными словами, расстройства функций и наруше-

ния структуры клеток, тканей и органов, являющиеся элементами СМОН, активируют нейроэндокринную кatabолическую систему, что сопровождается усиленным действием стресс-лимитирующих систем. В частности активируются опиоидергическая и анаболическая стресс-лимитирующие системы (главным медиатором анаболической системы является инсулин как основной анаболический и контркатаболический гормон). На уровне исполнительных аппаратов и всего организма преобладают следствия действий кatabолических гормонов. Тут мы имеем дело с извращением реакций срочной компенсации, полезный результат которых — это перераспределение резервов энергопластических субстратов для создания структурного системного следа систем устойчивой компенсации. При длительном действии стимулов реакций срочной компенсации они приобретают патологическое качество и начинают составлять патогенез СМОН. Следствием такой трансформации выступает стрессорное голодание, то есть системное подавление анаболизма как причина недостаточной утилизации нутриентов. Факторами персистенции реакций срочной компенсации и приобретения ими патологического качества являются:

- а) патологическая боль;
- б) аномальный рост тревожности;
- в) гипертермия;
- г) гиперцитокинемия, при которой кахектин оказывает свое супрасегментарное действие, повышающее уровень возбуждения центров нейроэндокринной кatabолической системы.

Не исключено, что одним из звеньев патогенеза расстройств системного кровообращения при шоке и СМОН является снижение тонуса резистивных сосудов под влиянием роста действующей концентрации эндорфинов. Таким образом, защитная реакция (активация опиоидергической стресс-лимитирующей системы) трансформируется в звено патогенеза вследствие своей избыточности, обусловленной длительным действием стимулов стресса.

Вследствие активации и повреждения эндотелиоцитов, а также гиперцитокинемии и системного действия цитокинов-флогенов при СМОН происходит активация следующих систем:

- а) комплемента;
- б) калликреин-кининовой системы;
- в) свертывания крови;
- г) фибринолитической.

В результате активации данных систем усиливается системная воспалительная реакция, возникают гиперкоагулемия и ДВС, патологически снижается тонус резистивных сосудов, аномально растет проницаемость стенки микрососудов, развиваются и прогрессируют расстройства системного кровообращения, нарастают системные повреждения эндотелия и несостоятельность гистогематического барьера.

Активация системы комплемента — это звено патогенеза местной и системного воспаления, под действием которого патологически усиливается данный типовой патологический процесс. Фракции системы комплемента, и в особенности анафилатоксины С3а и С5а, вызывают вазодилатацию посредством усиления высвобождения гистамина тучными клетками. При этом С5а действует как хемоаттрактант нейтрофилов, активируя данные лейкоциты, выступая медиатором адгезии полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, а также индуцируя дегрануляцию нейтрофилов.

Активация калликреин-кининовой системы повышает продукцию брадикинина, мощного эндогенного вазодилататора. В результате притока и СМСН патологически снижается общее периферическое сосудистое сопротивление.

При СМСН происходит системная трансформация эндотелиоцитов в клеточные эффекторы тромбоза. Одновременно возникают распространенные повреждения эндотелиальных клеток, и морфопатогенез СМСН составляется распространенными повреждениями тканей с нарушениями гистогематического барьера. В результате резко возрастает высвобождение тканевого тромбопластина, что усиливает трансформацию протромбина в тромбин и вызывает диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Следует заметить, что ключевой фермент тромбогенеза, тромбин, является мощным хемоаттрактантом и флогогеном. Поэтому ДВС при СМСН усиливает системное воспаление. Патологическое состояние ДВС составляется системным микротромбозом. Микротромбоз обуславливает мозаичную микроциркуляторную ишемию и связанную с ишемией аноксическую альтерацию тканей. Все это усиливает системную воспалительную реакцию и посредством первичной ишемической и вторичной воспалительной альтерации приводит к прогрессированию СМСН до состояния, угрожающего жизни.

Несмотря на активацию фибринолитических систем тромбоз как неспецифическая защитная реакция аварийной компенсации пре-

лирует над фибринолизом. ДВС прогрессирует, вызывая коагулопатию потребления и повышенную кровоточивость.

Выход относительно локального патологического процесса на системный уровень — это всегда шаг к критическому состоянию. Дело в том, что локальный защитно-патогенный процесс всегда складывается из межклеточных взаимодействий, которые относительно независимы от системных регуляторных влияний. Поэтому, когда обуславливающие воспаление межклеточные взаимодействия выходят на системный уровень, становится невозможной их оптимальная модуляция регуляторными системами всего организма. Межклеточные взаимодействия реализуются информационными потоками широкого спектра, многие из которых универсальны и не зависят от особенностей клеточного фенотипа. Это в полной мере относится к сигналу посредством действия провоспалительных цитокинов. В результате выхода воспаления на системный уровень и относительной независимости флогогенных межклеточных взаимодействий от регуляторных систем всего организма, посредством гиперцитокинемии индуцируется воспалительная альтерация органов и тканей, которая придает СМСН качество состояния, угрожающего жизни (Deitch E.A., 1992). Системная воспалительная реакция, вызванная гиперцитокинемией и усиленная активацией системы комплемента, калликреинкининовой системы, тромбогенезом, системным микротромбозом, а также мозаичной микроциркуляторной ишемией мобилизуют определяющую фракцию пула потенциальных клеточных эффекторов воспаления для реализации воспалительной реакции. Иными словами, воспалительная организменная реакция обуславливает активацию клеток системы мононуклеарных фагоцитов, нейтрофилов и тучных клеток для участия в воспалении. Все эти клетки, находясь в активированном для воспаления состоянии, высвобождают в ткани и кровь ряд медиаторов воспалительной реакции. Нейтрофилы обладают мощным воспалительным потенциалом. Их аккумуляция в органах и тканях считается ключевым моментом развития СМСН. Адгезия полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелиальным клеткам приводит к резкому усилению в нейтрофилах окислительных процессов («оксидативный взрыв», «респираторный взрыв») с массивным высвобождением данными лейкоцитами свободных кислородных радикалов. «Респираторный взрыв» нейтрофилов — это резкое усиление окислительных процессов в полиморфноядерных лейкоцитах, вызванное адгезией к эндотелиоцитам и вызывающее интенсивное высвобождение нейтрофилами токсичных свободных кислородных радикалов. К свободным кислород-

ным радикалам относят высокоректогенные соединения кислорода водорода или радикалы, состоящие из атомов одного кислорода. Общим признаком для свободных радикалов является непарный электрон на внешней орбите атома кислорода. К ним относятся супероксид (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (OH^-), а также атомарный кислород (O). Действия свободных кислородных радикалов вызывают тяжелые повреждения эндотелиальных и тканевых клеток, подвергают деструкции дезоксирибонуклеиновую кислоту, поперечные соединения молекулярных элементов клеточных мембран, а также индуцируют перекисное окисление наиболее в функциональном отношении активных мембранных фосфолипидов. Таким образом, происходит дезинтеграция клеточных мембран, приводящая к некрозу тканей.

Другими медиаторами системной потери при СМСН органами своих структурно-функциональных элементов являются протеазы. Высвобождаемые нейтрофилами протеазы оказывают непосредственное повреждающее воздействие на эндотелиальные и соседствующие с ними клетки. В результате растет проницаемость капилляров, и разрушаются структурно-функциональные элементы органов.

В активированном состоянии нейтрофилы высвобождают факторы активации тромбоцитов. Фактор повреждает эндотелий, стимулирует образование сгустка крови и активирует для воспаления все большее число фагоцитов. Все это вносит свой патогенный вклад в неограниченное прогрессирование системного воспаления, составляющего патогенез СМСН.

В результате перекисного окисления липидов мембран, связанного с «респираторным взрывом» нейтрофилов, высвобождаются эйкозаноиды, то есть метаболиты арахидоновой кислоты. В патогенезе системных расстройств периферического кровообращения как необходимого звена патогенеза СМСН из эйкозаноидов особое значение имеют простаглицлин и тромбосан A_2 . Тромбосан A_2 — это мощный вазоконстриктор, а простаглицлин — это мощный вазодилатор. Их мощное по интенсивности высвобождение в различных отделах кровообращения на периферии служит причиной аномального перераспределения МОК и снижения общего периферического сосудистого сопротивления при СМСН.

Нейтрофилы высвобождают около шестидесяти токсинов, играющих определенные роли в патогенезе расстройств периферического системного кровообращения, а также в прогрессировании воспаления

в различных органах и тканях, которое не имеет защитного значения, но приводит к воспалительной альтерации. В результате действия токсинов:

- а) повреждается эндотелий различных участков сосудистого русла;
- б) патологически падает тонус резистивных сосудов системного кровообращения при констрикции артериол в определенных органах и тканях;
- в) растет проницаемость стенок венул и капилляров;
- г) в просвете микрососудов индуцируется действие внешнего механизма свертывания крови;
- д) развиваются ДВС и системный микротромбоз.

Резидентные мононуклеарные фагоциты многих органов и тканей активируются при СМСН для участия в системной воспалительной реакции эндотоксином, фракциями системы комплемента, а также соответствующими хемоаттрактантами. Мононуклеарные фагоциты (мононуклеары) высвобождают около тридцати различных токсинов, действующих в патогенезе СМСН. Вместе с нейтрофилами мононуклеары эффектами своих цитокинов определяют развитие и необратимость СМСН (в основном вторичного синдрома). Как и нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты высвобождают свободные кислородные радикалы, протеазы и эйкозаноиды. Кроме того, мононуклеары осуществляют избыточное образование и высвобождение первичных провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-1. Действия первичных провоспалительных цитокинов участвуют во всех звеньях патогенеза, обуславливают повреждения и дисфункции клеток, а также расстройства системного и периферического кровообращения. Когда рост концентрации первичных провоспалительных цитокинов в крови достигает определенного предела, патологическая воспалительная реакция на уровне всего организма может стать необратимой. Дело, в том, что эффекты первичных провоспалительных цитокинов служат причиной системной мобилизации эндотелиоцитов, резидентных мононуклеаров и тучных клеток для участия в вышедшей на уровень всего организма воспалительной реакции. Фактор некроза опухолей действует в качестве эндогенного пирогена, вызывая лихорадку. При СМСН лихорадка может потерять приспособительное значение и стать одним из факторов аномального усиления катаболизма, патологической дилатации сосудов на периферии, а

также прогрессирования гипоксии клетки. Гипоксия усиливается из-за такого следствия лихорадки как увеличение потребности клеток в кислороде без одновременного возрастания его доставки в цитозоль. Обладая супрасегментарным действием на центры нейроэндокринно-катаболической системы, оказывая на клетки скелетных мышц прямое протеолитическое действие, фактор некроза опухолей альфа вызывает анорексию, гипергликемию, а также снижение массы тела. Таким образом, фактор некроза опухолей альфа действует как медиатор стрессорного голодания и высвобождения миоцитами несбалансированной аминокислотной смеси. Системный эффект интерлейкина приводит к ряду аналогичных следствий, ряд которых составляют: а) лихорадка; б) рост потребления кислорода организмом; в) снижение массы скелетных мышц из-за усиленного протеолиза.

В особенности повреждающему действию свободных кислородных радикалов и токсинов нейтрофилов подвержена слизистая оболочка кишечника. В физиологических условиях слизистая оболочка служит барьером на пути миграции бактерий из просвета кишечника в циркулирующую кровь. Повреждение слизистой оболочки нарушает микроциркуляцию слизистой оболочки с последующим ослаблением ее барьерных функций. В результате бактерии из просвета кишечника мигрируют в интерстиций кишечной стенки, а затем и в циркулирующую кровь. При этом кишечная стенка, чья структура повреждена, функции нарушены расстройствами микроциркуляции, не препятствует попаданию во внутреннюю среду эндотоксина. Это явление получило название *транслокации бактерий*. Концепция патогенеза СМОН как эндотоксикоза бактериями и эндотоксином из просвета кишечника получила название *кишечной гипотезы СМОН*. В основе гипотезы есть ряд фактов, полученных экспериментальным путем, которые не подтвердились в результате клинико-патологических исследований.

Вследствие системной воспалительной реакции при СМОН во всех органах и тканях происходит воспаление, которое в силу различной тканевой и органной реактивности по-разному влияет на сосудистые сопротивления в определенных органах и тканях. Таким образом, возникает мозаика периферических сосудистых сопротивлений при одновременном снижении ОПСС, которое характеризует патогенез вторичного СМОН. Системный патогенный эффект гиперцитокинемии вызывает расстройства микроциркуляции, которые считают ведущими звеньями патогенеза СМОН: а) общую

тенденцию снижения тонуса сосудов сопротивления; б) констрикцию резистивных сосудов в некоторых органах и тканях; в) распространенные повреждения эндотелия, особенно выраженные в микрососудах; г) падение транспорта кислорода в клетку посредством функционирования микрососудов на уровне всего организма. В наибольшей степени от микроциркуляторной гипоксии страдают клетки таких органов как легкие, органы живота (печень и кишечник в особенности), а также почки. Одновременно с мозаичным падением тока крови на периферии МОК при СМОН некоторое время остается повышенным. Возрастание МОК — это следствие увеличения общего венозного возврата. Рост общего венозного возврата — это следствие юстакапиллярного шунтирования крови по открытым артериоло-венозным анастомозам. Вторая причина роста МОК состоит в падении ОПСС, усиливающим систолическую функцию левого желудочка. Несмотря на рост МОК, юстакапиллярное шунтирование служит причиной циркуляторной гипоксии органов и тканей. Шунтирование обусловлено нарушением местной регуляции тока крови по микрососудам. Дело в том, что действие вазоактивных медиаторов воспаления, и в особенности вазоконстриктора тромбксана А₂, превалирует над эффектами систем местной регуляции тока крови по микрососудам. Если учесть, что в основном действие медиаторов вазодилатации происходит через стимуляцию высвобождения эндотелиальной клеткой факторов релаксации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, то при свойственных СМОН повреждениях эндотелия эффекты данных медиаторов выпадают из системной и местной регуляции тонуса сосудистой стенки. Можно считать, что при СМОН в различных участках сосудистого русла на периферии происходит мозаичный по силе рост сопротивлений микрососудов. Высокий уровень сосудистых сопротивлений определяют рост местной действующей концентрации флогенов-вазоконстрикторов, а также повреждения эндотелия. Все это обуславливает общую тенденцию юстакапиллярного шунтирования, препятствуя поступлению клеток крови и плазмы в обменные капилляры. Одновременно на периферии вследствие роста проницаемости стенок микрососудов растет ультрафильтрация в интерстиций. Интерстициальный отек повышает диффузионное расстояние между просветом микрососудов и цитозолем, что снижает массоперенос O₂ в жизнеспособные клетки в очагах патологического воспаления. Свою патогенную лепту в патогенез нарушений микроциркуляции при

СМСН вносят распространенные микротромбоз и обтурация микрососудов агрегатами активированных лейкоцитов.

При СМСН вследствие нередкой гиповолемии, частой фебрильной лихорадки и супрасегментарных эффектов фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-1 предельно активирована нейроэндокринная катаболическая система. Иными словами, наблюдается персистенция стрессорной реакции, направленной на обеспечение энергией и субстратами анаболизма саногенеза. При принципиальной невозможности элиминации стимулов активации нейроэндокринно-катаболической системы ее длительное усиленное действие вызывает стрессорное голодание, то есть устойчиво блокирует анаболизм при избыточном несбалансированном содержании нутриентов и в особенности аминокислот во внутренней среде. Это обуславливает принципиальную невозможность формирования структурной основы устойчивой компенсации, придавая СМСН как патологическому состоянию необратимость. Острые нарушения обмена веществ составляющие патогенез СМСН, в особенности характеризуют:

- а) рост протеолиза в скелетных мышцах как причина снижения их массы, что служит причиной замедленной реабилитации (скелетные мышцы могут терять 15–20 г белкового азота сутки);
- б) усиление глюконеогенеза в печени и падение утилизации глюкозы клетками всего организма (результат превалирования на клеточном и субклеточном уровнях эффектов гормонов антагонистов инсулина);
- в) рост потребления кислорода всем организмом, который в защитной реакции при СМСН быстро превращается в звено патогенеза сердечной недостаточности и системного дефицита свободной энергии (гипоэргоза);
- г) рост концентрации в плазме крови неэстерифицированных жирных кислот.

Падение сократимости сердца всегда в той или иной степени свойственно патогенезу СМСН. Сократимость угнетают:

- а) высокая действующая концентрация фактора некроза опухолей альфа, обладающего отрицательным инотропным действием;
- б) лактатный метаболический ацидоз;

- в) расстройства микроциркуляции в системе венечных артерий как причина гипоксии кардиомиоцитов.

В физиологических условиях клетка потребляет кислород в соответствии со своими потребностями, которые по ходу жизнедеятельности варьируют в соответствии с модуляциями оптимального уровня значений пластичных полезных результатов функциональных систем. Системные нарушения микроциркуляции при СМСН обуславливают зависимость величины улавливания клеткой свободной энергии при аэробном биологическом окислении не от функционирования клетки в определенный момент времени, а от массы кислорода, поступившего в клетку. Так как этой массы O_2 при СМСН обычно недостаточно, то большинство клеток страдают от циркуляторной гипоксии. Длительная циркуляторная гипоксия большинства клеток и тканей обуславливает трансформацию ксантиндегидрогеназы в ксантиноксигеназу. После возобновления тока артериальной крови по микрососудам ранее гипоксичных тканей в них начинает поступать O_2 . В тканях кислород становится субстратом ксантиноксигеназы, и образуется множество свободных кислородных радикалов. Свободные кислородные радикалы повреждают наиболее в функциональном отношении активные фосфолипиды клеточных мембран, вызывая клеточные дисфункции, некроз, апоптоз и обуславливая прогрессирование СМСН.

Как расстройство и повреждение всех систем и органов СМСН вызывает множество симптомов и признаков (в том числе и соответствующие данные специальных исследований) (табл. 16.2).

Таблица 16.2. Симптомы и признаки синдрома множественной системной недостаточности (Deitch E.A., 1995)

Система или орган	Симптомы и признаки
Центральная нервная система	Сонливость Спутанное сознание Признаки печеночной энцефалопатии
Внешнее дыхание, легкие	Респираторный дистресс-синдром взрослых (см. ниже в данной главе) Легочная артериальная гипертензия

Таблица 16.2. Симптомы и признаки синдрома множественной системной недостаточности (Deitch E.A., 1995)

Система или орган	Симптомы и признаки
Системное кровообращение	При росте МОК: Падение легочного капиллярного давления заклинивания Снижение общего периферического сосудистого сопротивления Снижение среднего давления в правом предсердии Тахикардия Рост потребления кислорода организмом При низком МОК: Рост общего периферического сосудистого сопротивления Рост среднего давления в правом предсердии Низкие системный транспорт кислорода и потребление кислорода всем организмом
Почки, ренальные экскреторные системы	Рост концентрации в сыворотке крови креатинина и азота мочевины крови Олигурия, анурия, полиурия Преренальная азотемия Почечный канальцевый некроз (признаки канальцевого некроза при исследовании мочи)
Печень	Гипербилирубинемия Желтуха Рост активности в сыворотке крови печеночных ферментов: аспартаттрансаминазы, аланин аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы Рост концентрации аммиака в сыворотке крови Снижение концентрации в сыворотке трансферрина Гепатомегалия
Желчный пузырь	Признаки дискинезии желчных путей и острого холецистита Болезненность и признаки раздражения брюшины в правом верхнем квадранте живота Метеоризм Лихорадка неясной этиологии Угнетение кишечной перистальтики и снижение звучности кишечных шумов
Свертывающая и противосвертывающая системы	Тромбоцитопения и другие признаки коагулопатии потребления как следствия диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Таблица 16.2. Симптомы и признаки синдрома множественной системной недостаточности (Deitch E.A., 1995)

Система или орган	Симптомы и признаки
Системы врожденного и приобретенного иммунитета	Признаки приобретенного иммунодефицита Множественные вторичные инфекции Лимфоцитопения
Обмен веществ	Снижение массы тела Снижение массы скелетных мышц Гипергликемия Гипертриглицеридемия Рост концентрации лактата в сыворотке крови Снижение концентрации в сыворотке крови альбумина, преальбумина, ретинолсвязывающего белка

Респираторный дистресс-синдром взрослых

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) — это молниеносная форма острой дыхательной недостаточности, которую обуславливает катастрофическое возникновение и обвальное прогрессирование рестриктивных расстройств вентиляции, в основе которых лежит резкое обострение разрушающей респираторной воспалительной альтерации легких, чаще не связанной напрямую с действием в легочной паренхиме какого-либо бактериального или иного патогена. В настоящее время выделяют две формы рестриктивных расстройств вентиляции вследствие обострения воспалительной альтерации легких (табл. 16.3).

В 60% случаев РДСВ связан с сепсисом, системной воспалительной реакцией, шоком и СМОН. Кроме того, РДСВ может быть обусловлен: а) ожоговой болезнью; б) аспирацией кислого желудочного содержимого; в) последствиями искусственного кровообращения при операциях на открытом сердце; г) пневмонией; д) острым панкреатитом; е) ингаляцией токсических газов; ж) токсичностью кислорода; з) последствиями лучевой терапии; и) ДВС и др.

В последние десятилетия прошлого века было достигнуто существенное снижение летальности при РДСВ. Летальность снизилась от 60% до 40%, что связывают с новыми подходами к ИВЛ при РДСВ, а также с применением новых способов ингаляционной терапии и др. (см. ниже).

Таблица 16.3. Критерии рестриктивных расстройств вентиляции как следствие обострения воспалительной альтерации легких (Scott S., 2000)

Острое повреждение легких	Острый респираторный дистресс-синдром
<p>Отношение напряжения кислорода в артериальной крови (мм рт. ст.) к содержанию кислорода во вдыхаемой газовой смеси (десятичные дроби) на уровне ниже 300 мм рт. ст., несмотря на нормальное напряжение углекислого газа в артериальной крови и вне зависимости от ПДКВ</p> <p>Двухсторонние диффузные инфильтраты на рентгенограмме</p> <p>Нет признаков кардиогенного отека легких: легочное капиллярное давление заклинивания на уровне не выше 18 мм рт. ст (если мониторинга давления заклинивания не производится, то критерием признают отсутствие клинических признаков роста давления в левом предсердии, то есть акцента второго тона на легочной артерии, патологического третьего сердечного тона и др.)</p> <p>Явный фактор риска или причина РДСВ, то есть шок, сепсис и системная воспалительная реакция, СМОН, ДВС и др.</p>	<p>Все критерии острого повреждения, отношение напряжения кислорода в артериальной крови к содержанию кислорода во вдыхаемой газовой смеси на уровне ниже 200 мм рт. ст., несмотря на нормальное напряжение углекислого газа в артериальной крови и вне зависимости от ПДКВ</p>

Звеньями морфопатогенеза РДСВ служат альтерация альвеолярной мембраны в пределах всей легочной паренхимы и некардиогенный отек легких. Альтерация мембраны может быть первичной, то есть является непосредственным следствием действия токсических газов или кислого содержимого желудка. При вторичной альтерации мембрану повреждают эндогенные токсины, концентрация которых в циркулирующей крови растет вследствие системного патологического процесса (СМОН и др.). Вне зависимости от того, первичной или вторичной является альтерация мембраны, РДСВ — это всегда следствие обвального воспаления в пределах всей легочной паренхимы, разрушающего основную массу структурно-функциональных единиц легких. Воспалительная реакция легочной ткани, вызывающая РДСВ, осуществляется действиями воспалительных медиаторов и клеток участвующих в воспалении. В данном воспалении особая патогенетическая роль принадлежит нейтрофилам, системе комплемента, эндотоксину, а также фактору некроза опухолей.

Гиперцитокинемия при синдроме множественной системной недостаточности, а также патогенное воспаление в пределах всех легких

переводят критическое число эндотелиоцитов легочной паренхимы в активированное для воспаления состояние. В активированном состоянии эндотелиоциты экспрессируют на своей поверхности адгезивные молекулы. Тем самым эндотелиальные клетки делают шаг к осуществлению ключевого момента воспаления, то есть к адгезии нейтрофилов и других лейкоцитов к эндотелиальной клетке. После адгезии всегда происходит эмиграция нейтрофила в интерстиций с экзоцитозом и респираторным взрывом. При сепсисе, системной воспалительной реакции и СМОН как причинах РДСВ с кровью циркулируют уже активированные (в частности гиперцитокинемией) нейтрофилы. Напомним, что эндотелиальные клетки легочных венул обладают среди всех эндотелиоцитов организма наибольшей адгезивной способностью, а легкие — это фильтр для всех форменных элементов, циркулирующих с кровью. Все это обуславливает адгезию в просвете венул (микрососудистый эффектор воспаления), то есть первый этап воспаления, вызывающего обвальную воспалительную альтерацию легочной паренхимы.

Активация эндотелия в пределах всех легких служит причиной микротромбоза, распространенного во всей легочной ткани. В силу действия закона асинхронного реагирования структурно-функциональных элементов в развитии патологических состояний микротромбоз имеет мозаичный характер, что служит одним из факторов патологической вариабельности вентиляционно-перфузионных отношений респираторов и артериальной гипоксемии.

Микротромбоз усиливает воспаление. Дело в том, что ключевой фермент тромбогенеза тромбин является мощным флогогеном и хемоаттрактантом нейтрофилов. Кроме того, агрегаты активированных тромбоцитов высвобождают другие аттрактанты нейтрофилов. При сепсисе свою роль в патогенезе РДСВ в качестве флогогена и хемоаттрактанта играет эндотоксин.

По ходу воспаления для участия в воспалительной реакции мобилируются мононуклеарные фагоциты легочной паренхимы. Для воспаления резидентные мононуклеары легких активируются действием бактерий, а также влияниями нейтрофилов как источниками медиаторов воспаления. В активированном состоянии резидентные мононуклеары легких осуществляют массивное высвобождение первичных провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина 1. Действие первичных провоспалительных цитокинов усиливает воспаление и активацию эндотелиальных клеток. Усиление

воспаления обуславливает не только распространенную в пределах всех легких активацию эндотелиальных клеток, но и воспалительную альтерацию эндотелия с обнажением субэндотелиальных структур с нарушением гистогематического барьера респиронов. В результате происходит активация системы комплемента по альтернативному пути во всей легочной ткани. Вследствие активации системы комплемента в легочной ткани резко возрастает концентрация анафилатоксинов, то есть мощных хемоаттрактантов нейтрофильных лейкоцитов. Таким образом, создаются условия для осуществления звена патогенеза РДСВ, которое может придать данному типическому патологическому процессу необратимость. Речь идет о накоплении в перихиме легких и выходе в ее межклеточные пространства нейтрофилов.

В активированном состоянии нейтрофилы высвобождают ряд медиаторов воспаления: протеолитические ферменты, свободные кислородные радикалы, эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены), а также фактор активации тромбоцитов. Действия данных медиаторов воспаления усугубляют воспалительную альтерацию респиронов, в частности, патологически повышая проницаемость стенок микрососудов легких. Прогрессирование некардиогенного отека легких значительно снижает их податливость, нарушая альвеолярную вентиляцию.

Усиленный экзоцитоз нейтрофилами в интерстиций на уровне респиронов, а также частые респираторные взрывы полиморфноядерных в межклеточных пространствах дистальнее конечной нереспираторной бронхиолы, — все это разрушает самый стойкий по отношению к воспалительной альтерации элемент респирона, то есть альвеолярную мембрану. Вследствие распространенных повреждений мембран альвеолы респиронов заполняются воспалительным экссудатом, и критически прогрессируют рестриктивные расстройства вентиляции.

Медиаторы воспаления, высвобождаемые нейтрофилами, и в меньшей степени мононуклеарами, вызывают легочную вазоконстрикцию. В силу действия закона асинхронного реагирования структурно-функциональных элементов в развитии патологических состояний вазоконстрикция в респиронах происходит асинхронно. Это служит фактором патологической вариабельности вентиляционно-перфузионных отношений респиронов и артериальной гипоксемии.

По мере нарастания воспалительной альтерации респиронов повреждаются альвеолярные клетки второго типа, продуцирующие сур-

фактант. Недостаточность образования и высвобождения сурфактанта служит причиной множественных микроателектазов, нарастания рестриктивных расстройств вентиляции и обострения артериальной гипоксемии вследствие шунтирования смешанной венозной крови справа–налево.

Через двое суток после острой геморрагической фазы РДСВ образуются гиалиновые мембраны. Примерно через 7 дней фиброз облитерирует альвеолы, респираторные бронхиолы, а также легочный интерстиций. Это снижает функциональную остаточную емкость и обостряет патологическое шунтирование крови справа–налево. Тем самым обостряется дыхательная недостаточность.

Если дистресс-синдром (табл. 16.4) не подвергнуть обратному развитию, то РДСВ прогрессирует до острой недостаточности системного кровообращения и биологической смерти. При этом основными звеньями танатогенеза являются респираторный ацидоз и тяжелая артериальная гипоксемия.

Патогенетически обоснованные подходы к предупреждению и лечению синдрома множественной системной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома взрослых

Высокая летальность при СМСН и РДСВ заставляет обратить особое внимание на систему предупреждения данных критических состояний при высоком риске их развития. Известно, что риск СМСН и РДСВ особенно высок при тяжелой сочетанной травме, тяжелой травматической болезни мирного времени, военно-травматическом шоке, тяжелой раневой болезни, а также при сепсисе и системной воспалительной реакции.

Ведущим звеном патогенеза СМСН и РДСВ можно считать системную активацию клеточных эффекторов систем врожденного иммунитета посредством усиления переноса информации цитокиновой сетью. Причиной данных звеньев патогенеза при тяжелых механических травмах и боевых ранениях является циркуляторная гипоксия. Следует учитывать, что циркуляторная гипоксия в данном случае во многом является следствием устойчивых расстройств микроциркуляции. Индукторами не имеющего защитного значения системного воспаления в остром периоде тяжелых раневой и травматической болезней выступают действия на периферии медиаторов стресс-лимитирующих

Таблица 16.4. Связь признаков респираторного дистресс-синдрома со звеньями его патогенеза

Признак РДСВ	Звено патогенеза
Частое поверхностное дыхание	Рестриктивные расстройства вентиляции при предельной активации инспираторных нейронов дыхательного центра вследствие роста возбуждения: а) центральных хеморецепторов вследствие гиперкапнии; б) периферических хеморецепторов вследствие артериальной гипоксемии; в) соматических рецепторов скелетных мышц из-за респираторно-циркуляторной гипоксии
Гипоксемия, не устранимая обогащением кислородом вдыхаемой газовой смеси	Критическая потеря респиронов легкими как причина критически низкого поглощения ими кислорода
Влажные хрипы, выслушиваемые над всеми отделами легких Диффузная альвеолярная инфильтрация, выявляемая при рентгенологическом исследовании Распространенные хлопьевидные затемнения легочных полей на рентгенограмме, которые появляются по мере прогрессирования синдрома	Некардиогенный отек легких Распространенные в пределах всей легочной паренхимы повреждения альвеолярной мембраны Деструкция множеств прилежащих друг к другу респиронов
Респираторный алкалоз в начальной фазе развития синдрома	Рост экскреции углекислого газа при несостоятельной компенсации гипоксемии гипервентиляцией
Метаболический ацидоз	Избыточная потребность в кислороде дыхательных мышц при росте работы для внешнего дыхания, которая увеличивается вследствие низкой податливости легких и компенсаторно-патогенной гипервентиляции Респираторно-циркуляторная гипоксия
Тяжелая артериальная гипотензия	Падение тонуса резистивных сосудов вследствие ацидоза Падение сократимости сердца вследствие латентного ацидоза и артериальной гипоксемии

систем и свободных радикалов, которые усиливаются патологической болью. Предположительно и с большой вероятностью боль можно считать причиной значительного роста экспрессии воспалительного потенциала легочной паренхимы. Дело в том, что боль через усиление адренергической стимуляции повышает высвобождение нервными окончаниями норадреналина в межклеточные пространства легочной ткани. Норадреналин как лиганд адренорецепторов на поверхности резидентных мононуклеаров легких стимулирует экспрессию данными фагоцитами первичных провоспалительных цитокинов.

Меры по предупреждению и устранению шока и патологической боли (см. соответствующие главы) как причин и следствий системных расстройств микроциркуляции будут служить предотвращению СМСН и РДСВ.

За последние тридцать лет с момента первого клинического описания РДСВ летальность при данном критическом состоянии снизилась от 60% до 30–40%. Причины значительного снижения летальности остаются неясными. Острая дыхательная недостаточность редко служит ведущим механизмом танатогенеза у больных с РДСВ. Летальный исход чаще наступает в связи с СМСН. Поэтому можно считать, что какой-либо элемент терапии, прежде всего устраняющий ОДН, не был решающим фактором снижения летальности при РДСВ. Полагают, что снижение летальности было в основном связано с повышением эффективности антибактериальной терапии, искусственного питания и с *лучшим пониманием патофизиологии шока*.

Искусственная вентиляция легких — источник звеньев патогенеза РДСВ и СМСН. Как и любой другой патологический процесс, РДСВ развивается в пределах различных участков легочной ткани асинхронно. При этом в легких соседствуют участки нормальной легочной ткани с частями легочной паренхимы, патологически измененными звеньями патогенеза РДСВ. Податливость легочной ткани в патологически измененных участках ниже, чем в частях легких, состоящих из относительно нормальной легочной паренхимы. Все это обуславливает патологический рост давления в инспираторную фазу в частях легких с меньшей податливостью. В результате происходит первичная альтерация респиронов как причина воспаления. Рост давления вызывает воспаление, не только разрывая ткань легких. Дело еще в том, что резидентные мононуклеары реагируют на действие роста давления в альвеолах и интерстиции легких усилением выброса медиаторов воспаления. Таким образом, происходит реализация присущего любым

клеткам свойства механотрансдукции. Напомним, что механотрансдукция — это свойство реагировать усилением транскрипции с определенных генов при изменении величин физических сил, действующих на клетку.

В случае ИВЛ при РДСВ реализуется одна из общепатологических закономерностей, особенно ярко проявляющаяся при неотложной терапии критических состояний. *Асинхронное состояние элементов исполнительных и регуляторных аппаратов (мозаичная реактивность) обуславливает патогенный характер элементов терапии.*

Осознание патогенетического значения ИВЛ при низкой податливости как фактора патологического воспаления легких привело к разработке так называемых защитных стратегий ИВЛ.

Защитные стратегии ИВЛ характеризуются:

- а) снижение давления на высоте искусственного вдоха, которое повреждает альвеолы;
- б) мобилизацией альвеол для поглощения кислорода посредством положительного давления в конце выдоха.

Одним из вариантов защитной стратегии ИВЛ является искусственная вентиляция в режиме перmissive гиперкапнии (см. главу посвященную астматическому статусу).

ИВЛ в режиме permissive гиперкапнии с использованием ПДКВ вызывает достоверное и значительное снижение летальности при РДСВ.

Мы уже упоминали о том, что вариабельность патологической констрикции микрососудов легких при синдроме множественной системной недостаточности служит причиной нарушений вентиляционно-перфузионных отношений легочной паренхимы как причины артериальной гипоксемии. Полагают, что ингаляция сосудорасширяющих средств может обусловить устранение патологической констрикции микрососудов легких как причины артериальной гипоксемии. С данной целью используются вазодилататоры быстрого действия, которые быстро инактивируются эндогенными катаболическими системами.

Один из таких вазодилататоров — это оксид азота. В настоящее время оксид азота уже доступен для использования в специальных баллонах, которые присоединяются к магистрали вдоха аппарата ИВЛ и позволяют дозировать NO при ингаляции (Lundin S., Mang H., Smith M., Stenquist O., Frostell C., 1999). Трудности при ингаляционной тера-

пии с использованием оксида азота создает образование при окислении окиси токсичной двуокиси азота. Так как оксид азота обладает высоким сродством к гемоглобину, то такое побочное действие NO как артериальная гипотензия является незначительным и кратковременным. Для ингаляции другого вазодилататора простациклина применяют обычные испарители, которые содержатся в комплекте современных аппаратов ИВЛ. В испаритель, присоединенный к магистрали вдоха, раствор простациклина постоянно доставляется действием устройства для непрерывных внутривенных инфузий. Действие окиси азота и простациклина при ингаляционном пути их введения в легкие и внутреннюю среду улучшает оксигенацию смешанной венозной крови при респираторном дистресс-синдроме взрослых.

Известно, что поглощение кислорода легкими при ИВЛ у больных с дистресс-синдромом выше в положении лежа ничком на животе, чем лежа на спине (Flaaten H., Aardel S., Nevroy O., 1998). Тому способствуют большее смещение диафрагмы в каудальном направлении и более равномерное распределение в пределах легких градиента давлений между плевральной полостью и просветом альвеол. Кроме того, после перевода больного в положение лежа на животе происходит мобилизация респиронов, не участвующих в легочном газообмене. Особенно существенно возрастает поглощение кислорода легкими, когда после перевода больного в положение ничком начинают ингаляцию окиси азота или простациклина.

Действие экзогенных кортикостероидов повышает эффективность легочного газообмена только в том случае, когда его используют в фибропролиферативной стадии болезней легких при отсутствии признаков инфекции.

Искусственное питание при синдроме множественной системной недостаточности в настоящее время рассматривают как необходимый элемент интенсивной терапии, который обладает мощным иммуномодулирующим действием. Эффективный саногенез при СМСН невозможен без усиленного улавливания организмом экзогенной свободной энергии, необходимым условием которого является достаточное поступление нутриентов во внутреннюю среду в ходе смешанного искусственного питания. При этом посредством только внутривенных инфузий препаратов для парентерального питания полноценной нутритивной поддержки обеспечить не удастся. Для осуществления смешанного искусственного питания за связку Трейтца заводят тонкий назогастроэнтеральный зонд. По зонду с низкой скоростью осуществ-

влют введение в просвет кишечника питательных смесей (препаратов для энтерального искусственного питания) (Bengmark Gianotti L., 1996). Следует заметить, что поступление сбалансированной смеси нутриентов в просвет кишечника ускоряет обратное развитие расстройств кишечного всасывания и моторики кишечника, находит барьера кишечной стенки и восстанавливает нормальную иммунореактивность больных с СМСН. Иммунореактивность больных с СМСН восстанавливается и оптимизируется, если препараты для искусственного парентерального и энтерального питания содержат витамины А, С, Е, аминокислоты аргинин и глутамин, рибонуклеотиды и омега 3 жирные кислоты вместо омега 6 жирных кислот. Омега 3 жирные кислоты участвуют в регуляции многих клеточных функций, воздействуя на многочисленные каналы передачи информации на клеточном и субклеточном уровнях, влияющие на следующие свойства клеток как эффекторов функциональных систем:

1. Интенсивность трансмембранного переноса ионов по большинству ионных каналов плазматической мембраны.
2. Чувствительность рецепторов наружной поверхности клеток.
3. Способность клеток систем врожденного иммунитета образовывать и высвобождать простагландины, лейкотриены, цитокины, также первичные провоспалительные цитокины.

В результате замены омега 6 жирных кислот на омега 3 жирные кислоты (эйкосантопентаеновую кислоту и др.) в составе препаратов для искусственного питания и действия антиоксидантов у больных с дистресс-синдромом быстрее устраняются воспалительные изменения легочной паренхимы, лежащие в основе РДСВ. Это происходит одновременно с нормализацией отношения содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси, выраженного в десятичных дробях к напряжению кислорода в артериальной крови (мм рт.ст.). При этом у больных, в лечении которых использовали такое искусственное питание, сокращалось время проведения искусственной вентиляции легких, также время нахождения в отделении интенсивной терапии при снижении частоты повторного развития СМСН (Atkinson S., Seifert B., Bihari D.J., 1998). При СМСН глутамин, в силу предельно интенсивной утилизации данной аминокислоты на путях метаболизма защитных иммунных и других саногенетических реакциях, становится условно незаменимой аминокислотой. В настоящее время стали доступными препараты для парентерального питания, в которых глу-

тамин содержится в стабильной форме. Это позволило во многом снизить тяжесть приобретенного иммунодефицита у больных с СМСН посредством применения данных препаратов для искусственного питания больных с множественной системной недостаточностью.

Представляется возможным выделить следующие краеугольные камни системы терапии у больных с синдромом множественной системной недостаточности:

1. Регионарная и центральная (сегментарная и супрасегментарная) анальгезия как способ предотвращения и устранения избыточной системной активации стресс-реализующих систем, а также индукции устойчивой активации стресс-лимитирующих систем на всех уровнях структурно-функциональной организации (необходимый элемент системы предотвращения СМСН в остром периоде после тяжелых ранений и травм).
2. Изоводемическая гемодилюция для повышения текучести крови как необходимого условия достаточного тока крови по микрососудам при СМСН, который характеризуют системные расстройства микроциркуляции.
3. Комплекс респираторной терапии: самостоятельное дыхание с постоянным положительным давлением в конце выдоха и одновременной ингаляцией фитонцидов, частые аэрозольные ингаляции бактерицидных средств, антибиотиков, вазодилататоров (окись азота, простаглицлин и др.), муколитических средств. Реализация комплекса респираторной терапии усиливает действия легких как главного инактиватора провоспалительных цитокинов и эндогенных иммунодепрессантов, которые при СМСН циркулируют с кровью в патогенно высокой концентрации. Кроме того, легкие активируются для выполнения роли главного бактерицидного фильтра организма.
4. Щадящая ИВЛ (см. главы, посвященные лечению астматического статуса и острой сердечной недостаточности) по показаниям.
5. Смешанное искусственное питание как способ предотвращения системного дефицита энергии и массы при СМСН (см. выше в данной главе).
6. Действие антиоксидантных средств.

Действие свободных кислородных радикалов всегда составляет патогенез лишнего защитного значения воспаления, которое находится в основе СМСН и РДСВ. В этой связи в лечении СМСН всегда

следует применять различные способы антиоксидантной терапии (инактивации и разложения свободных кислородных радикалов) (табл. 16.5) (Шанин Ю.Н. и соавт., 2003).

Таблица 16.5. Действующие начала препаратов для антиоксидантной терапии

Класс препаратов	Действующие начала препаратов	Механизм действия
Антиоксиданты	Витамин Е, витамин С, глутатион, альбумин, церулоплазмин, трансферрин	Блокада синтеза свободных кислородных радикалов, а также их инактивация
Ферменты	Супероксиддисмутаза	Превращение супероксидного радикала в H_2O_2
	Каталаза	Распад H_2O_2 в пероксиосомах
	Глютатионпероксидаза	Распад OH^\cdot и H_2O_2

Глава 17. Септический шок

Определения сепсиса и септического шока

Сепсис — это системная патологическая реакция на тяжелую инфекцию. Ее характеризуют лихорадка, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз при идентификации очага первичной инфекции. При этом микробиологическое исследование крови нередко выявляет бактериемию. У части пациентов с синдромом сепсиса бактериемии не выявляют. Когда составляющими синдрома сепсиса становятся артериальная гипотензия и множественная системная недостаточность, то констатируют развитие септического шока (табл. 17.1).

Частота сепсиса и септического шока неуклонно возрастает с тридцатых годов прошлого века и, по-видимому, будет продолжать возрастать. Тому причинами являются:

1. Все более широкое использование для интенсивной терапии инвазивных устройств, то есть внутрисосудистых катетеров и др.
2. Распространенное применение цитотоксических и иммуносупрессивных средств (при злокачественных заболеваниях и трансплантациях), которые вызывают приобретенный иммунодефицит.
3. Рост продолжительности жизни больных сахарным диабетом и злокачественными опухолями, у которых высок уровень предрасположенности к сепсису.

Сепсис остается наиболее частой причиной смерти в отделениях интенсивной терапии и одним из наиболее фатальных патологических состояний. Например, в Соединенных Штатах каждый год умирают от сепсиса около 100 000 больных (Parrilo J.F., 1998).

Сепсис, системная воспалительная реакция и септический шок (табл. 17.1) — это следствия избыточной реакции на стимуляцию бактериальными антигенами клеток, осуществляющих реакции врожденного иммунитета. Избыточная реакция клеток систем врожденного иммунитета и вторичная по отношению к ней реакция Т-лимфоцитов и В-клеток вызывают гиперцитокинемию. Гиперцитокинемия — это патологический рост содержания в крови агентов ауто-паракринной регуляции клеток, осуществляющих реакции врожденного иммунитета и приобретенные иммунные реакции. При гиперцитокинемии в сыворотке крови аномально возрастает содержание первичных провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-1. В результате гиперцитокинемии и системной транс-

Таблица 17.1. Признаки септического шока

Показатель, функция	Патологические изменения
Сознание	Спутанное (частые бред и нарушения ориентации во времени и пространстве)
Частота дыханий	Более 20 мин ⁻¹
Напряжение кислорода в артериальной крови при дыхании воздухом, не обогащенным кислородом	На уровне более низком, чем 75 мм рт. ст.
Диффузионная способность легких для кислорода, поглощение кислорода легкими	Низкие из-за потери легкими респираторно-циркуляторной гипоксии в результате воспалительной альтерации
Частота сердечных сокращений	Выше 90 мин ⁻¹ (тахикардия как следствие лихорадки, респираторно-циркуляторной гипоксии, а также активации высших симпатических центров из-за супрасегментарного действия гиперци-токинемии)
Артериальное давление	Систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст., или снижение систолического артериального давления на 40 мм рт. ст. от исходного, до развития септического шока, уровня
Диурез	Олигурия (диурез на уровне ниже 30 мл/ч; преренальная острая почечная недостаточность)
Кислотно-основное состояние	Дыхательный алкалоз как следствие гипервентиляции в ответ на артериальную гипоксемию. Лактатный метаболический ацидоз типа А (в результате респираторно-циркуляторной гипоксии)
Температура тела	Менее 35 или выше 39 градусов шкалы Цельсия
Содержание нейтрофилов в циркулирующей крови	Менее 2×10^9 /л или более 12×10^9 /л
Недостаточность органов (критическое падение числа элементов органов как причина дефицитов полезных результатов функциональных систем)	Одного или двух

формации нейтрофилов, эндотелиальных клеток, мононуклеарных фагоцитов и тучных клеток в клеточные эффекторы воспаления, во многих органах и тканях возникает лишенный защитного значения воспалительный процесс. Воспаление сопровождается альтерацией структурно-функциональных элементов органов-эффекторов. Критический дефицит эффекторов обуславливает множественную системную недостаточность (Beal A, Cerra F, 1994).

Системная воспалительная реакция может быть следствием антигенной стимуляции экзо- и эндогенными антигенами, а также представлять собой результат воспаления в массивах некробиотически измененных тканей. О развитии системной воспалительной реакции говорит наличие двух или более следующих признаков:

- Температура тела более высокая, чем 38 градусов шкалы Цельсия, или на уровне ниже 36 градусов.
- Частота дыханий выше 20 мин⁻¹. Дыхательный алкалоз при напряжении углекислого газа в артериальной крови ниже 32 мм рт. ст.
- Тахикардия при частоте сердечных сокращений большей 90 мин⁻¹.
- Нейтрофилия при росте содержания полиморфноядерных лейкоцитов в крови до уровня выше 12×10^9 /л, или нейтропения при содержании нейтрофилов в крови на уровне ниже 4×10^9 /л.
- Сдвиг лейкоцитарной формулы, при котором палочкоядерные нейтрофилы составляют более 10% общего числа полиморфноядерных лейкоцитов, циркулирующих с кровью.

О сепсисе свидетельствуют два или более признаков системной воспалительной реакции при подтвержденном данными бактериологических и других исследований наличии патогенных микроорганизмов во внутренней среде.

Индукция сепсиса и септического шока

При септическом шоке гиперцитокинемия повышает активность индуцибельной синтетазы оксида азота в эндотелиальных и других клетках. В результате снижается сопротивление резистивных сосудов и венул. Снижение тонуса данных микрососудов уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление. Это снижает уровень возбуждения рецепторов транспортно-демпферного отдела системного кровообращения. Активность вагальных кардиальных нейронов

падает и минутный объем кровообращения растет вследствие тахикардии.

Несмотря на рост минутного объема кровообращения, часть клеток организма при септическом шоке страдает от ишемии, обусловленной расстройствами периферического кровообращения. Расстройства периферического кровообращения при сепсисе и септическом шоке — это следствия системной активации эндотелиоцитов, полиморфноядерных нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов. В активированном состоянии данные клетки осуществляют адгезию и экзоцитоз, что разрушает стенки микрососудов. Ишемия при сепсисе отчасти возникает вследствие спазма резистивных сосудов и прекапиллярных сфинктеров, который связан с дефицитом активности конституционной синтетазы оксида азота эндотелиоцитов и других клеток.

Реакция системного кровообращения на возникновение воспалительного очага определенной распространенности направлена на уничтожение и элиминацию источников чужеродных антигенов, в том числе и своих некробиотически измененных тканей. При этом рост минутного объема кровообращения (МОК) отчасти представляет следствие выхода в кровь и супрасегментарного действия первичных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа и др.), которое повышает МОК. Рост МОК увеличивает доставку лейкоцитов в очаг воспаления. Кроме роста МОК, системную воспалительную реакцию и сепсис характеризует снижение общего периферического сосудистого сопротивления посредством дилатации сосудов и снижения сопротивления на периферии. Это повышает доставку лейкоцитов в капилляры. Если в физиологических условиях нейтрофилы незатрудненно минуют артериолы, капилляры и вены, то при гиперцитокинемии они задерживаются эндотелиоцитами венул. Дело в том, что гиперцитокинемия, повышая экспрессию адгезивных молекул на поверхности как эндотелиоцитов, так и нейтрофилов, вызывает адгезию полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелиальным клеткам второго типа, выстилающим стенку венул. Адгезия выступает начальным этапом патогенного воспаления, не имеющего защитного значения. До стабильной адгезии посредством одновременной экспрессии и соединения друг с другом адгезивных молекул эндотелиоцитов и нейтрофильных лейкоцитов происходит роллинг (катание) нейтрофилов по поверхности эндотелия. Роллинг и адгезия — необходимые этапы трансформации нейтрофилов в клетки, осуществляющие воспаление и способные к экзо-фагоцитозу. Это те этапы воспаления, после

реализации которых почти полностью разворачивается последовательность причин и следствий, составляющих данную защитно-патогенную реакцию.

Воспаление данного генеза имеет сугубо патологический характер, происходит во всех органах и тканях, повреждая элементы исполнительных аппаратов. Критическое падение числа структурно-функциональных элементов большинства органов-эффекторов составляет основное звено патогенеза так называемой множественной системной недостаточности.

Адгезия приводит к obturации венул, что повышает гидростатическое давление в капиллярах и массу ультрафильтрата, поступающую в интерстиций.

Согласно традиционным и верным представлениям сепсис и системную воспалительную реакцию вызывает патогенное действие грамотрицательных микроорганизмов (рис. 17.1). В индукции системной патологической реакции на инвазию во внутреннюю среду и кровь грамотрицательных микроорганизмов определяющую роль играют:

- Эндотоксин (липид А, липополисахарид, ЛПС). Этот термостабильный липополисахарид составляет наружное покрытие грамотрицательных бактерий. Эндотоксин, воздействуя на нейтрофилы, вызывает высвобождение полиморфноядерными лейкоцитами эндогенных пирогенов.
- ЛПС-связывающий белок (ЛПССБ), следы которого определяют в плазме в физиологических условиях. Данный протеин образует с эндотоксином молекулярный комплекс, циркулирующий с кровью.
- Рецептор клеточной поверхности мононуклеарных фагоцитов и эндотелиальных клеток. Его специфическим лигандом является молекулярный комплекс, состоящий из ЛПС и ЛПССБ (ЛПС-ЛПССБ). Рецептор составляют ТL-рецептор и поверхностный маркер лейкоцитов CD14.

В настоящее время растет частота сепсиса, обусловленного инвазией во внутреннюю среду грамположительных бактерий. Индуцирование сепсиса грамположительными бактериями обычно не связано с высвобождением ими эндотоксина. Известно, что предшественники пептидогликана и другие компоненты стенок грамположительных бактерий вызывают высвобождение клетками систем иммунитета фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина — 1. Пептидогликан и другие компоненты стенок грамположительных бактерий активи-

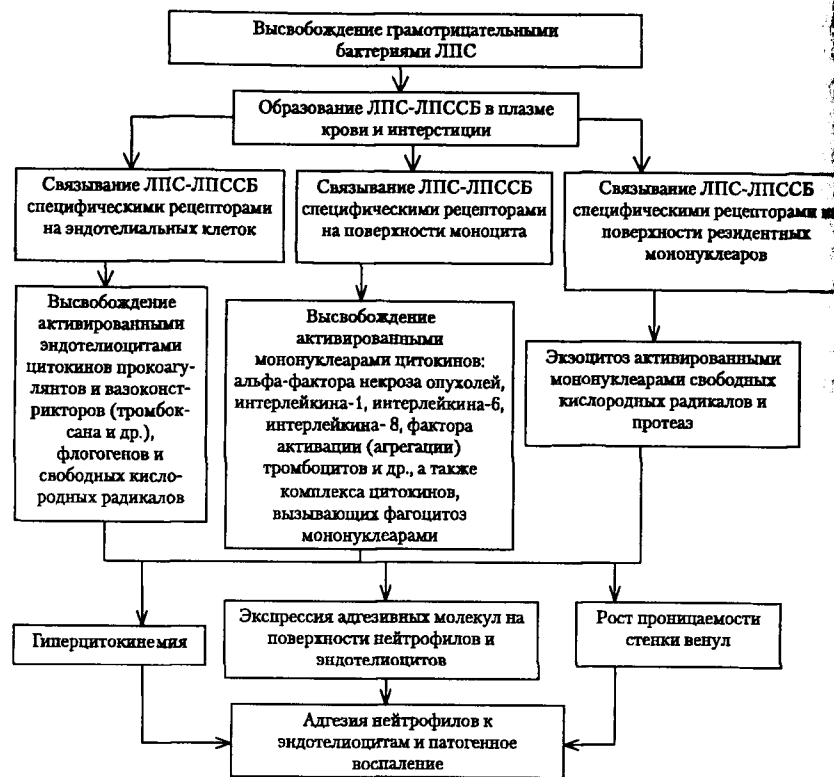


Рис. 17.1. Индукция сепсиса и септического шока грамотрицательными бактериями

руют систему комплемента по альтернативному пути. Активация системы комплемента на уровне всего организма вызывает системное патогенное воспаление и вносит свой вклад в эндотоксикоз при сепсисе и системной воспалительной реакции.

Большинство из опытных клиницистов с легкостью распознают состояние септического шока (СШ). Если тех же врачей-исследователей попросить дать определение данного патологического состояния, то будет дано множество разных дефиниций, во многом противоречащих друг другу. Дело в том, что патогенез септического шока остается во многом неясным. Несмотря на многочисленные исследования патогенеза септического шока, антибиотики остаются средствами, действие которых составляет главный этиопатогенетический элемент терапии при СШ. При этом летальность среди пациентов в септичес-

ком шоке составляет 40–60%. Исследования, направленные на ослабление действия некоторых из медиаторов септического шока, не привели к разработке эффективной терапии. В настоящее время остается неясным, должна ли система терапии быть ориентированной на блокаду действия какого-либо одного из ведущих звеньев патогенеза септического шока, или у каждого из пациентов лечение должно быть строго индивидуализированным.

Септический шок — это совокупность расстройств функциональных систем, при которых артериальная гипотензия и недостаточная объемная скорость тока крови на периферии не подвергаются обратному развитию под действием внутривенных инфузий тех или иных плазмозамещающих средств. Это результат не ограниченного системной регуляцией действия некоторых из механизмов врожденных иммунных реакций. Врожденные иммунные реакции обладают собственными бактерицидными эффектами, а также готовят и вызывают приобретенные клеточные и гуморальные иммунные реакции.

Реакции врожденного иммунитета во многом вызываются взаимодействием лигандов патогенов с гуморальными и клеточными рецепторами организма. Одни из таких рецепторов — это ТЛ-рецепторы (англ. toll-like, со свойствами барьера, «набата», «передового охранения»). В настоящее время уже известно шесть разновидностей ТЛ-рецепторов млекопитающих. Соединение лиганда бактериального происхождения с ТЛ-рецептором запускает комплекс клеточных реакций. В результате этих реакций оказывается бактерицидное действие, индуцируется воспаление и происходит подготовка к специфической иммунной реакции (рис. 17.2). При избыточности комплексной реакции систем врожденного иммунитета возникает септический шок.

Существует несколько уровней, на которых представляется возможным заблокировать патологическую реакцию систем врожденного иммунитета, вызывающую септический шок (Rowe P.L., 1999). Первый из них — это уровень взаимодействия экзогенных бактериальных лиганд с гуморальными и клеточными рецепторами систем врожденного иммунитета. Ранее считалось, что септический шок всегда вызывается эндотоксином (липополисахаридом бактериального происхождения), который высвобождается грамотрицательными бактериями (рис. 17.1). Теперь общепризнанным является тот факт, что менее чем в 50% случаев септический шок вызывается грамположительными возбудителями. Грамположительные патогены, высвобождают компоненты своей стенки, аналогичные по структуре эндотоксину. Эти ком-

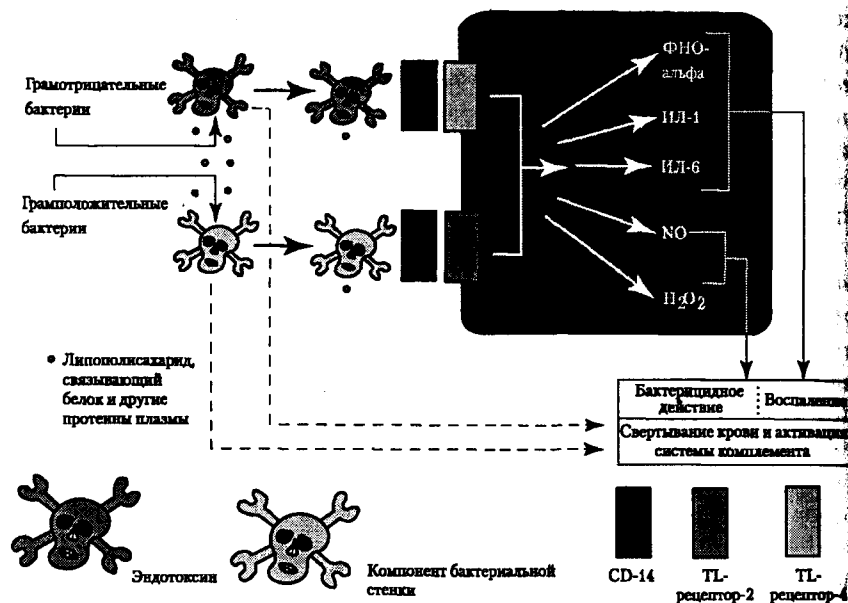


Рис. 17.2. Индукция системной воспалительной реакции

поненты способны вызывать септический шок, вступая во взаимодействие с клеточными рецепторами (рецепторами наружной поверхности мононуклеарных фагоцитов). Следует заметить, что при обследовании больного весьма трудно определить механизм индукции септического шока.

Возникновение септического шока своим необходимым условием имеет гиперцитокинемия, то есть рост концентрации в циркулирующей крови первичных провоспалительных цитокинов (рис. 17.2). В этой связи были предложены различные способы блокады действия первичных провоспалительных цитокинов (моноклональные антитела к фактору некроза опухолей-альфа и др.), которые не снизили летальности при септическом шоке. Дело в том, что воздействие оказывалось лишь на один элемент иммунопатологической реакции. Избрать мишенью терапии один противовоспалительный цитокин, это означает влиять лишь на одно из многих одновременных и одинаковых по значению звеньев патогенеза септического шока.

Итак, можно считать, что в настоящее время известен ряд в эволюционном отношении древних лигандов, принадлежащих грамотрица-

тельным и грамположительным бактериям, а также микобактериям и грибковым возбудителям. Данные экзогенные лиганды способны взаимодействовать с небольшим числом гуморальных и клеточных рецепторов, вызывая сепсис и септический шок. В этой связи нельзя исключить, что в будущем патологическую реакцию систем врожденного иммунитета можно будет оптимально блокировать, воздействуя на гуморальные и клеточные рецепторы лиганд бактерий, ответственных за возникновение септического шока.

Для распознавания своих лигандов ТЛ-рецепторам необходимы вспомогательные молекулы. Очевидно, что предстоит еще выявить тот гуморальный рецептор (плазменный белок), который связывается с элементами наружной мембраны грамположительных бактерий.

Прежде чем молекулярный комплекс компонента бактериальной стенки и гуморального рецептора свяжется с ТЛ-рецептором, он соединяется с CD14 (рис. 17.2). В результате ТЛ-рецептор активируется, то есть начинается передача сигнала генам клетки о начале экспрессии первичных провоспалительных цитокинов и бактерицидных агентов. Существует принципиальная возможность предотвратить индукцию септического шока воздействием на CD14. Кроме того, представляется теоретически возможным блокировать патогенез септического шока в зародыше, блокируя ТЛ-рецепторы, а также передачу генерируемого ими сигнала на пострецепторном внутриклеточном уровне (Modlin R.L., Godowski P.J., 1999).

Этиология и патогенез сепсиса и септического шока

Септический шок — это наиболее частая причина летальных исходов в хирургических стационарах и отделениях интенсивной терапии. Термины «сепсис», «тяжелый сепсис», «септический шок» соответствуют разным степеням тяжести патологической реакции организма и системы иммунитета на инфекцию. В основном сепсис как синдром характеризуют признаки инфекции и воспаления. При тяжелом сепсисе в различных органах падает объемная скорость тока крови, что вызывает сочетанные расстройства функциональных систем (множественную системную недостаточность). Возникновение септического шока знаменует устойчивая артериальная гипотензия. Смертность при сепсисе — 16%, а при септическом шоке — 40–60%.

Бактериальная инфекция — это наиболее частая причина септического шока. При сепсисе первичные очаги инфекции чаще локали-

зованы в легких, органах живота, брюшине, а также в мочевыводящих путях. Бактериемию выявляют у 40–60 % больных в состоянии септического шока. У 10–30 % больных в состоянии септического шока невозможно выделить культуру бактерий, действие которых вызывает септический шок. Можно предположить, что септический шок без бактериемии — это результат патологической иммунной реакции в ответ на стимуляцию антигенами бактериального происхождения. По видимому, данная реакция сохраняется после элиминации из организма патогенных бактерий действием антибиотиков и других элементов терапии, то есть происходит ее эндогенизация. В основе эндогенизации сепсиса могут лежать многочисленные, усиливающие друг друга и реализуемые через выброс и действие цитокинов взаимодействия клеток и молекул систем врожденного иммунитета, и, соответственно, иммунокомпетентных клеток. Раньше тяжелый сепсис и септический шок связывали исключительно с грамотрицательными аэробными бактериями. В настоящее время частота грамположительной инфекции как причины сепсиса равна частоте сепсиса, обусловленного инвазией во внутреннюю среду грамотрицательных микроорганизмов. Это произошло из-за широкого использования внутрисосудистых катетеров, других устройств, так или иначе находящихся во внутренней среде, а также из-за роста частоты пневмоний. Грибковые, вирусные и протозойные инфекции также могут быть причинами септического шока.

Системная воспалительная реакция индуцируется высвобождением из очага воспаления самих патогенных бактерий, их токсинов, а также цитокинов со свойствами медиаторов воспаления. В наибольшей степени как индуктор системной воспалительной реакции изучен эндотоксин грамотрицательных аэробных бактерий. Кроме того, известны другие бактериальные продукты (токсины), которые могут вызвать массивный выброс клетками систем врожденного иммунитета медиаторов воспаления. К таким бактериальным продуктам относят формил-пептиды, экзотоксины, энтеротоксины, гемолизины-протеогликаны, а также липотейхоевую кислоту, которую образуют грамположительные микроорганизмы.

Бактериальные токсины стимулируют высвобождение мононуклеарными фагоцитами цитокинов со свойствами медиаторов воспаления, которые сначала вызывают, а затем усиливают системную воспалительную реакцию. Токсины связываются со своими клеточными рецепторами, активируя регуляторные белки. В частности, таким

образом, активируется транскрипционный фактор NF-κB. В активированном состоянии NF-κB усиливает экспрессию генов цитокинов со свойствами медиаторов воспаления.

Активация NF-κB прежде всего повышает образование мононуклеарными фагоцитами фактора некроза опухолей-α и интерлейкина-1. Данные цитокины называют первичными провоспалительными. Фактор некроза опухолей-α и интерлейкин-1 стимулируют высвобождение мононуклеарными фагоцитами, а также иммунокомпетентными клетками интерлейкинов 6 и 8 и других медиаторов воспалительной реакции: тромбоксанов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, простагландинов и активированных фракций системы комплемента (Abraham E., 1996).

Полагают, что оксид азота служит главным медиатором системного расширения сосудов, падения общего периферического сосудистого сопротивления и артериальной гипотензии у больных в состоянии септического шока (Orchoa J., Udekwu A., Billiar T. et al., 1991).

Индуцируемая (индуцибельная) форма синтазы оксида азота экспрессируется и высвобождается эндотелиальными и другими клетками только при определенных условиях. К одному из таких условий относится действие на эндотелиоциты первичных провоспалительных цитокинов. Вызывая экспрессию индуцируемой формы синтазы в эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудистой стенки и мононуклеарных фагоцитах, первичные провоспалительные цитокины повышают высвобождение оксида азота на системном уровне. Усиление действия оксида азота на системном уровне снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и вызывает артериальную гипотензию. При этом оксид азота служит субстратом образования пероксинитрита, то есть продукта реакции NO со свободными кислородными радикалами, который обладает прямым цитотоксическим действием. Этим не исчерпывается роль оксида азота в патогенезе септического шока. Он оказывает отрицательное инотропное действие на сердце и повышает проницаемость стенки микрососудов.

Угнетение сократимости сердца при септическом шоке происходит также вследствие отрицательного инотропного действия фактора некроза опухолей-α.

Действие фактора некроза опухолей-α вызывает отек митохондрий и повреждает митохондриальные цепи дыхательных ферментов. В результате в клетке возникает дефицит свободной энергии, и наступает клеточная гибель, обусловленная гипозергозом. Известно,

что митохондрии — это главный источник свободных кислородных радикалов, высвобождаемых в цитозоль клетки. Действие марганцевой супероксиддисмутазы инактивирует O_2^- , который высвобождается цепью дыхательных ферментов. При этом антиоксидант предотвращает апоптоз, который вызывается фактором некроза опухолей-альфа. Это заставляет считать механизм апоптоза под действием фактора некроза опухолей-альфа связанным с высвобождением митохондриями свободных кислородных радикалов. Образование свободных кислородных радикалов митохондриями растет под действием фактора некроза опухолей-альфа. При этом свободные кислородные радикалы, высвобождаемые митохондриями, повреждают цепи их дыхательных ферментов. Определенная активность цепей дыхательных ферментов митохондрий — необходимое условие апоптотического действия фактора некроза опухолей-альфа. В эксперименте было показано, что угнетение тканевого дыхания в митохондриях вызывает резистентность клетки по отношению к апоптотическому действию фактора некроза опухолей-альфа (Higuchi M., Aggarwal B.V., Yeh T.Y., 1997). Можно предположить, что клетки с особо высоким содержанием митохондрий и повышенной активностью цепей дыхательных ферментов обладают особо выраженной чувствительностью к действию фактора некроза опухолей-альфа, повреждающему цепи дыхательных ферментов митохондрий и вызывающему гипозергиз клетки. Такими клетками являются кардиомиоциты. Поэтому действие фактора является особо выраженным на уровне миокарда, сократимость которого падает при шоке. При этом системное повреждающее действие фактора некроза опухолей-альфа на митохондрии может лежать в основе тканевой гипоксии при септическом шоке.

В ответ на действие флогенов, высвобождаемых при септическом шоке, растет экспрессия адгезивных молекул на поверхности эндотелиоцитов и нейтрофилов. В частности, на поверхности нейтрофилов появляется интегриновый комплекс (CD11/CD18), что происходит одновременно с появлением на поверхности эндотелиальной клетки межклеточных адгезивных молекул комплементарных по отношению к интегриновому комплексу. Экспрессия на поверхности нейтрофилов интегринового комплекса — это одно из следствий активации данных клеток. Расстройства периферического кровообращения при септическом шоке, адгезия активированных полиморфоядерных лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам — все это ведет к выходу нейтрофилов в интерстиций и воспалительной альтерации

клеток и тканей. Одновременно эндотоксин, фактор некроза опухолей-альфа, а также интерлейкин-1 повышают образование и высвобождение эндотелиальными клетками тканевого фактора свертывания. В результате активируются механизмы внешнего гемостаза, что вызывает отложение фибрина и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (Lorente J., Garsia-Frade L., Landin L. et al., 1993).

При септическом шоке рост экспрессии и высвобождения провоспалительных цитокинов вызывает патологическую реакцию выброса в интерстиций и кровь эндогенных иммунодепрессантов. Это обуславливает фазу иммунодепрессии септического шока.

Индукторами иммунодепрессии при септическом шоке являются: 1) кортизол и эндогенные катехоламины; 2) интерлейкины 10 и 4 (Braendtzeg P., Osnes J., Ovstebo R. et al., 1996); 3) простагландин E_2 ; 4) растворимые рецепторы фактора некроза опухолей; 5) эндогенный антагонист рецептора интерлейкина-1 и др. Растворимые рецепторы фактора связывают его в крови и межклеточных пространствах. При иммунодепрессии падает содержание антигенов тканевой совместимости второго типа на поверхности мононуклеарных фагоцитов. Без таких антигенов на своей поверхности мононуклеары не могут действовать в качестве антиген-презентирующих клеток. Одновременно угнетается нормальная реакция мононуклеаров на действие медиаторов воспаления. Все это может служить причиной нозокомиальных инфекций и смерти.

Артериальная гипотензия при септическом шоке в основном представляет собой следствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления. Гиперцитокинемия и рост концентрации в крови оксида азота при септическом шоке обуславливает расширение артериол. При этом посредством тахикардии компенсаторно растет минутный объем кровообращения. *Артериальная гипотензия при септическом шоке возникает, несмотря на компенсаторный рост минутного объема кровообращения.* Общее легочное сосудистое сопротивление при септическом шоке растет, что можно отчасти связать с адгезией активированных нейтрофилов к активированным эндотелиоцитам легочных микрососудов.

При септическом шоке выявляют следующие признаки юктакапиллярного шунтирования крови: 1) лактатный ацидоз (Gutierrez G., Wulf M., 1996); 2) снижение артериовенозного различия по кислороду, то есть различия в содержании кислорода между артериальной и венозной кровью. При септическом шоке расширены емкостные сосуды, что

приводит к общей венозной гиперемии. Расширение артериол и веноз расширено при септическом шоке по-разному в разных областях. Это определяет патологическую вариабельность пре- и посткапиллярных сосудистых сопротивлений. Патологическая вариабельность вызывает аномальное перераспределение минутного объема кровообращения и объема циркулирующей крови. Дилатация сосудов при септическом шоке наиболее выражена в очаге воспаления. Расширение сосудов при септическом шоке связано с ростом содержания в крови эндогенных вазодилататоров и снижением чувствительности альфа-адренорецепторов сосудистой стенки к эндогенным катехоламинам.

Выделяют следующие основные звенья патогенеза расстройства периферического кровообращения при септическом шоке: 1) рост проницаемости стенки микрососудов; 2) рост сопротивления микрососудов, который усиливается клеточной адгезией в их просвете; 3) низкая реакция микрососудов на вазодилатирующие влияния; 4) артериоло-венулярное шунтирование; 5) падение текучести крови. В эксперименте было показано, что общая площадь поперечного сечения капилляров у экспериментальных животных в состоянии септического шока снижается. Это следствие патогенных межклеточных взаимодействий с участием эндотелиальных клеток. Снижение общего просвета капилляров у больных в состоянии септического шока проявляется угнетением реактивной гиперемии. Реактивную гиперемию угнетают расстройства местной регуляции тока крови по микрососудам и падение способности клеток крови проходить по капиллярам. В частности, такую способность снижает появление на поверхности нейтрофилов и моноцитов адгезивных молекул. Кроме того, данная способность падает вследствие снижения деформируемости нейтрофилов и эритроцитов. Известно, что при септическом шоке снижается активность конституционной (постоянно присущей клеточному фенотипу) синтетазы оксида азота. Действие конституционной синтетазы повышает ток крови на периферии. Падение активности данного фермента снижает ток крови на периферии, что угнетает реактивную гиперемию. У больных в состоянии септического шока выявляют отек эндотелиоцитов, депозиты фибрина в микрососудах и межклеточных пространствах, увеличение адгезивной способности нейтрофилов и эндотелиальных клеток, а также образование агрегатов из нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов в венах, артериолах и капиллярах. В некоторых случаях возникает открытие артериоло-венулярных анастомозов как причина юстакпиллярного шунтирования.

Гиповолемия — это один из факторов артериальной гипотензии при септическом шоке. Выделяют следующие причины гиповолемии (падения преднагрузки сердца) у больных в состоянии септического шока: 1) дилатация емкостных сосудов; 2) потеря жидкой части плазмы крови в интерстиций из-за патологического роста проницаемости капилляров. Падение преднагрузки сердца и общего периферического сосудистого сопротивления — это еще не все причины артериальной гипотензии при септическом шоке. Ее также обуславливает отрицательное действие на сердце медиаторов септического шока. И левый, и правый желудочки сердца при септическом шоке последовательно проходят стадии ригидности (недостаточности диастолической функции) и дилатации (недостаточности систолической функции). Ригидность и дилатация не связаны с падением тока крови по венам артериям и ростом потребности кардиомиоцитов в кислороде. Насосную функцию сердца при септическом шоке угнетают фактор некроза опухоли-альфа, а также интерлейкин-1. Угнетение насосной функции сердца при септическом шоке отчасти связано с легочной артериальной гипертензией и падением чувствительности бета-адренорецепторов сердца.

Можно считать, что у большинства больных в состоянии септического шока падение потребления кислорода организмом преимущественно обусловлено первичными нарушениями тканевого дыхания. При кардиогенном шоке лактатный метаболический ацидоз вызывается тяжелой циркуляторной гипоксией. При этом напряжение кислорода в смешанной венозной крови находится на уровне ниже 30 мм рт. ст. При септическом шоке умеренный лактатный ацидоз развивается при нормальном напряжении кислорода в смешанной венозной крови. Лактатный ацидоз при септическом шоке считают следствием снижения активности пируватдегидрогеназы и вторичной аккумуляции лактата, а не падения тока крови на периферии. В случае септического шока причины падения улавливания клеткой свободной энергии при аэробном биологическом окислении — это цитотоксические эффекты (прямые или опосредованные) эндотоксина, оксида азота, фактора некроза опухоли-альфа. Патогенез септического шока во многом складывается из расстройств биологического окисления (Hotchkins R., Karl I. et al., 1992) и определяется гипоэргозом клетки как следствием тканевой гипоксии, развившейся под действием эндотоксемии.

Расстройства периферического кровообращения при сепсисе носят системный характер и развиваются при артериальной нормо-

тензии, которую поддерживает рост минутного объема кровообращения. Системные нарушения микроциркуляции проявляют себя снижением рН в слизистой оболочке желудка и падением насыщения кислородом гемоглобина крови в печеночных венах.

Гипоэргоз клеток кишечного барьера, действие иммуносупрессивных звеньев патогенеза септического шока, — все это снижает защитный потенциал кишечной стенки, что служит еще одной из причин эндотоксемии при септическом шоке.

Лечение при сепсисе, системной воспалительной реакции и септическом шоке

Патогенетически обоснованная система терапии при сепсисе, системной воспалительной реакции и септическом шоке преследует следующие цели (Parrillo J.F., 1998):

1. Элиминация первичного очага инфекции или хирургическим путем или посредством действия элементов антимикробной терапии.
2. Предупреждение и устранение опасных расстройств внешнего дыхания, системного кровообращения и микроциркуляции.
3. Торможение высвобождения медиаторов сепсиса или их модуляция с целью устранения патогенного действия первичных провоспалительных цитокинов и др.

Бактериологическое исследование сыворотки артериальной крови, а также экссудатов, мокроты и др. — необходимое условие эффективности антимикробной терапии. До получения результатов бактериологического исследования и определения чувствительности клона возбудителей к определенному антибиотику, применяют сочетание антибиотиков широкого спектра. Антибиотики широкого спектра, которые применяют для лечения больных в состоянии сепсиса, должны действовать как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии. Антимикробные средства вводят внутривенно и в максимальных дозах. Предпочтение следует отдавать бактерицидным препаратам, а не бактериостатическим. Зная локализацию очага первичной инфекции, можно с большой вероятностью предсказать, какие именно возбудители ответственны за развитие сепсиса и системной воспалительной реакции. Определив предположительного возбудителя, строят соответствующий режим антимикробной терапии с учетом возможной резистентности к эффектам антибиоти-

ков. Например, при нейтропении и пневмонии, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, используют минимум два антибактериальных препарата. При энтерококковой инфекции также целесообразна комбинация двух препаратов. Анаэробная инфекция наиболее вероятна при интраабдоминальных инфекциях, аспирационной пневмонии, а также при асцессах. При инфекции, связанной с внутрисосудистыми катетерами, сепсис обычно вызывается клоном стафилококков устойчивым к действию метициллинов. При таком генезе инфекции применяют ванкомицин или аналогичные препараты. У одной трети пациентов в состоянии сепсиса, особенно когда системная воспалительная реакция вызывает нейтропению, невозможно определить возбудителя. В таких случаях применяют комбинации антибиотиков широкого спектра и других антимикробных препаратов: а) ванкомицина, гентамицина и метронидазола; б) цефтазидина и гентамицина. У больных с нейтропенией, явным приобретенным иммунодефицитом и резистентностью к действию упомянутых комбинаций антибиотиков следует заподозрить микoinфекцию и использовать антифунгальный препарат амфотерицин В.

Устранение артериальной гипоксемии (см. главу 4) (рациональное обогащение кислородом вдыхаемой газовой смеси, положительное давление в дыхательных путях при самостоятельном дыхании, контролируемая механическая вентиляция строго по показаниям, частая санация трахеобронхиального дерева, ПДКВ при искусственной вентиляции) — необходимое условие эффективности всей системы терапии больных в состоянии сепсиса, системной воспалительной реакции.

При сепсисе активно предупреждают и устраняют вторичное воспаление легких (аэрозольные ингаляции с применением антибиотиков, массаж грудной клетки, парокислородные ингаляции, ингаляции фитонцидов через полузакрытый контур аппарата для ингаляционного наркоза при самостоятельном дыхании больного кислородно-воздушной смесью, обязательное использование отхаркивающих средств и препаратов, разжижающих мокроту). Тем самым восстанавливают действенность легких как главного бактерицидного фильтра организма, а также инактиватора биоактивных веществ (цитокинов и др.).

Патогенетически обоснованную интенсивную терапию расстройств системного кровообращения (см. главу 2) проводят таким образом, чтобы устранить дефицит объема внеклеточной жидкости, снизить вязкость циркулирующей крови, избежать гемической гипоксии и легочной артериальной гипертензии. У многих пациентов при-

ходится использовать средства с положительным инотропным действием (допамин, добутамин и др.) и осуществлять непрерывный инвазивный мониторинг насосных функций сердца и системного кровообращения, для чего используют артериальный катетер и плавающий катетер Сван-Ганца. Для слежения за состоянием системного и периферического кровообращения у пациентов в состоянии сепсиса непрерывно определяют концентрацию в крови молочной кислоты, скорость мочеотделения.

С учетом высокой потребности организма в усиленном транспорте кислорода минутный объем кровообращения посредством инфузий и действий инотропных средств удерживают на уровне выше $4 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^2$.

Больному в состоянии септического шока при артериальной гипотензии внутривенно вливают 1–2 л кристаллоидных и коллоидных растворов. К гемотрансфузиям прибегают, когда концентрация гемоглобина в циркулирующей крови становится ниже 100 г/л. Раствор альбумина или аналогичный препарат (протеин) инфузируют, когда концентрация альбуминов в сыворотке крови находится на уровне ниже 20 г на 1 л.

Особое внимание при сепсисе уделяют смешанному (энтерально-парентеральному) искусственному питанию. При этом смеси для энтерального и парентерального питания должны в повышенном количестве содержать аминокислоты (глутамат и др.), которые становятся условно незаменимыми вследствие их усиленной утилизации для реализации барьерной функции стенок кишечника, а также для защитных и патогенных действий клеток иммунной системы.

Несмотря на то, что экзогенные кортикостероиды тормозят образование и высвобождение первичных провоспалительных цитокинов, препараты глюкокортикоидов не снижают летальность при сепсисе.

Нельзя исключить, что препараты на основе моноклональных тел к эндотоксину будут эффективными в лечении сепсиса, вызванного грамотрицательными микроорганизмами.

Вполне допустимым предположением можно считать мнение, что средства на основе моноклональных антител к фактору некроза опухоли, рекомбинатные лиганды рецепторов первичных провоспалительных цитокинов, а также ингибиторы синтеза оксида азота могут быть эффективными в устранении расстройств системного кровообращения, обусловленных сепсисом.

Глава 18. Анафилаксия

Когда в начале девятнадцатого века была впервые описана сенная лихорадка, данная патология встречалась весьма редко. В настоящее время один из двух жителей развитых стран страдает от аллергии. Главное в снижении летальности, связанной с критическими состояниями вследствие аллергии, — это не разработка новых способов неотложной терапии. Они известны и в ближайшем будущем изменений не претерпят. Снизить частоту критических состояний, обусловленных реакциями повышенной чувствительности, может лишь активная и патогенетически обоснованная профилактика. В этой связи данная глава в основном будет посвящена современным способам предупреждения реакций повышенной чувствительности как причин критических состояний.

В основе большинства из аллергических болезней лежит атопия. В контексте современной иммунопатологии под атопией следует понимать наследственную предрасположенность к образованию и высвобождению иммуноглобулинов E в ответ на действие факторов внешней среды, которые при отсутствии атопии не повышают продукции и содержания в циркулирующей крови данных иммуноглобулинов (гомocитотропных антител).

Имуноглобулины E как гомocитотропные антитела обладают способностью сенситизировать тучные клетки во всех органах и тканях. Поэтому спектр аллергических болезней, их проявлений, а также особенностей патогенеза соответствующих критических состояний достаточно широк. Следует заметить, что, несмотря на снижение тяжести аллергических болезней под влиянием современной терапии, риск критических состояний аллергического генеза остается высоким.

Атопия наследуется на полигенной основе. Как фенотипические признаки аллергия и атопия могут появляться по ходу онтогенеза по мере накопления в организме последствий влияний на него определенных эндо-экзогенных факторов, то есть условий возникновения аллергических заболеваний. К таковым относят:

- а) поступление аллергенов с пищей при вскармливании младенцев и питании детей;
- б) побочное действие антибиотиков, которые особенно часто выступают в качестве аллергенов в детском возрасте;
- в) эффект вредных примесей к вдыхаемому воздуху (компоненты дыма сигарет и др.);

- г) действие аллергенов, которые содержит вдыхаемый воздух (антиген березовой пыльцы и др.).

Предупреждение анафилаксии

Аллергены попадают во внутреннюю среду, форсируя барьеры слизистых оболочек. На уровнях слизистых оболочек дендритные клетки осуществляют захват и переработку аллергенов. В дальнейшем продукт переработки, пептид с небольшими размерами молекулы «представляется» Т-лимфоцитам, не хранящим информации о взаимодействии иммунной системы с каким-либо антигеном. Данные лимфоциты называют «наивными», то есть не обладающими поверхностными рецепторами специфическими по отношению к определенному продукту переработки иммуногена (аллергену, антигену). В результате взаимодействия «наивных» Т-лимфоцитов с пептидом начинается дифференциация. По ходу дифференциации лимфоциты трансформируются в определенную разновидность Т-лимфоцитов хелперов (Th2) (Palmer E.M., van Seventer G.A., 1997). Хелперы Th2 образуют и высвобождают ряд цитокинов. Действия данных цитокинов вызывают образование В-лимфоцитами иммуноглобулинов Е. Кроме того, цитокины, высвобождаемые Th2, воздействуют на тучные клетки, базофилы и эозинофилы, превращая их в эффекторы аллергического воспаления.

Хелперы Th1 своими действиями запускают механизмы клеточного антибактериального иммунитета и угнетают аллергические реакции посредством влияния на хелперы Th2 цитокина хелперов Th1 интерферона-гамма.

Полагают, что в основе аллергических болезней лежит недостаточное относительно секреции проаллергических цитокинов хелперами Th2 образование интерферона-гамма (Jung T., Moesnegg R., Kieckhoff K. et al., 1999). Недостаточность действующей концентрации во внутренней среде интерферона-гамма обуславливает повышенное высвобождение хелперами Th2 проаллергических цитокинов (медиаторов анафилаксии) и немедленные реакции повышенной чувствительности. Инвазия во внутреннюю среду бактериальных антигенов в ранние периоды онтогенеза обуславливает антигенную стимуляцию наивных Т-лимфоцитов до хелперов Th1, образующих и высвобождающих интерлейкин 12 и интерферон-гамма. Интерлейкин 12 и интерферон-гамма действуют как факторы торможения образова-

ния и высвобождения хелперами Th2 проаллергических цитокинов, интерлейкинов 3, 4, 5, 6, 9, 13, а также колониестимулирующего фактора макрофагов и гранулоцитов. Если в ранние периоды онтогенеза не происходит определенной стимуляции бактериальными антигенами наивных Т-лимфоцитов для дифференциации до хелперов Th1, то число данных хелперов в организме в последующие периоды онтогенеза является недостаточным для подавления секреции медиаторов анафилаксии хелперами Th2 действиями интерлейкина 12 и интерферона-γ (Martinez F.D., Holt P.G., 1999).

Существует «гигиеническая» гипотеза приобретения организмом свойства анафилаксии. Согласно «гигиенической гипотезе», рост частоты аллергии и анафилаксии в развитых странах связан с тем, что в течение последних десятилетий способы элиминации бактериальных патогенов из внутренней среды и среды обитания младенцев стали излишне эффективными. Свою патогенную роль тут играет широкое превентивное использование антибиотиков. В результате не происходит оптимальной антигенной стимуляции наивных Т-лимфоцитов для дифференциации до хелперов Th1 в ранний и определяющий становление системы иммунитета период онтогенеза.

Некоторые почвенные и непатогенные сапрофиты (*Mycobacterium vaccae et cetera*) обладают антигенами, способными к стимуляции «наивных» Т-лимфоцитов для их дифференциации до Th1. Полагают, что парентеральное введение во внутреннюю среду препаратов на основе антигенов сапрофитов почвы может вызывать дифференциацию наивных лимфоцитов до хелперов Th2, подавляя секрецию проаллергических цитокинов для устранения аллергических астмы и ринита (Hopkin J.M. et al., 1998).

Дендритные клетки позвоночных распознают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) бактерий, идентифицируя ее множественные открытые последовательности нуклеотидов цитозина и гуанозина. Аналогичная синтетическая ДНК также распознается дендритными клетками. После распознавания дендритные клетки действуют на наивные лимфоциты таким образом, что они дифференцируются до Th1 хелперов, которые высвобождают интерферон-гамма. В настоящее время изучается эффективность иммунопрепаратов на основе синтетической ДНК для повышения числа клеток клона Th1 с целью устранения аллергических астмы и ринита (Holgate S.T., 2000).

Иммуноглобулины Е фиксируются на тучных клетках и базофилах с участием рецепторов FcεRI, находящихся на поверхности дан-

ных клеток. Образование связей между данными рецепторами происходит посредством присоединения эпитопов аллергена к паратопам иммуноглобулинов E, связанных своими фрагментами Fc с FcεRI. Это ключевой момент индукции высвобождения тучными клетками и базофилами медиаторов анафилаксии.

Рецептор FcεRI состоит из α цепи, обладающей высоким сродством к иммуноглобулинам E, двумя γ цепями, участвующими в передаче информации клетке, а также β цепью, регулирующей передачу информации.

В эксперименте было показано, что моноклональные антитела к иммуноглобулинам E тормозят связывание данных антител с α цепями рецептора FcεRI. В результате становится невозможным образование мостиков на поверхности тучных клеток и базофилов, состоящих из иммуноглобулинов E и аллергена, и устраняется способность организма к анафилаксии. Препараты на основе антител к иммуноглобулинам E обладают рядом благотворных действий в терапии бронхиальной астмы:

1. Снижение частоты обострений обструктивных расстройств альвеолярной вентиляции.
2. Уменьшение потребности пациентов в действии экзогенных кортикостероидов, дозу препаратов которых снижают на 50%.
3. Рост объема форсированного выдоха за его первую секунду, а также максимальной скорости выдоха и жизненной емкости легких.

Можно считать, что определенные пептидные последовательности части молекулы иммуноглобулинов E, которая связывается с β цепью рецептора FcεRI, представляют собой мишени для моноклональных антител, которые составят действующую основу иммунных антиаллергических препаратов.

Детальное определение роли медиаторов анафилаксии (гистамин, простагландин и лейкотриены) в патогенезе реакций повышенной чувствительности первого типа заставило начать поиск средств, тормозящих образование медиаторов или блокирующих их действие. Первым в ряду таких средств был кромогликат натрия. Однако эффективность кромогликата натрия в угнетении секреции тучными клетками медиаторов анафилаксии можно считать недостаточной.

В настоящее время идентифицированы поверхностные клеточные белки, которые содержат тирозиновые элементы, способные к инакти-

вации иммунорецепторов тучных клеток и базофилов. Под действием данных белков активируются энзимы, дефосфорилирующие бета и гамма цепи FcεRI. В результате дефосфорилирования связывание рецепторов между собой мостиками, состоящими из иммуноглобулинов E и аллергена, становится невозможным. Не исключено, что данные белки являются действующей основой иммунологических препаратов для лечения больных с анафилаксией.

Напомним, что аллергия представляет собой гиперэргическое извращение иммунной антипаразитарной реакции. Насекомые как паразиты человека по ходу эволюции приобрели способность образовывать и высвобождать биоактивные вещества, угнетающие клональную экспансию Th2 лимфоцитов и соответственно высвобождение проаллергических цитокинов. Кроме того, биоактивные вещества паразитов могут быть антагонистами медиаторов антипаразитарных реакций, которые одновременно являются медиаторами анафилаксии. Соответствующую способность обладают такие паразиты как твердый клещ *Rhipicephalus appendiculatus*, паразитирующий на женском организме. Слюна паразита содержит три белка, связывающих гистамин. В настоящее время выделены гены данных белков и получены их продукты. Данные белки *in vitro* ослабляют действие тучных клеток и базофилов как клеточных эффекторов анафилаксии (Paesen G.C., Adams P.L. et al., 1999).

Интерлейкин 4 и его гомолог интерлейкин 13 играют ведущую роль в экспрессии клеточными эффекторами анафилаксии аллергических свойств. Их действия на клетки реализуются через эффекты передатчика сигнала (сигнального трансдюсера) и активатора транскрипции (англ., signal transducer and activator of transcription, STAT). Основное предназначение интерлейкина 4 — это обеспечение стабильности фенотипа хелперов Th2 (табл. 9.1).

Препарат на основе рекомбинантной α цепи рецептора интерлейкина 4 предотвращает немедленные реакции повышенной чувствительности у экспериментальных животных и устраняет атопическую бронхиальную астму у больных. Предположительно данный препарат связывает проаллергический цитокин во внутренней среде.

Интерлейкин 13 — это эндогенный лиганд одного из двух подтипов рецептора интерлейкина 4. Поэтому продукт претерпевшего две мутации гена интерлейкина 4, который обладает высоким сродством ко всем подтипам рецептора интерлейкина 4, выступает антагонистом проаллергических цитокинов при их рецепторных взаимодействиях.

Таблица 9.1. Эффекты проаллергических цитокинов*

Свойство цитокина	Интерлейкин 4	Интерлейкин 13
Индукция дифференциации наивных лимфоцитов до хелперов Th2	++	-
Сигнал В-клеткам к образованию и высвобождению иммуноглобулинов Е	++	+
Стимуляция экспрессии на клеточной поверхности сосудистой клеточной адгезивной молекулы 1	++	++
Экспрессия генов, кодирующих стимуляторы секреции эпителиальными клетками	+	++
Стимуляция пролиферации фибробластов и образования коллагена	-	++
Угнетение функций моноцитов	+	++

* - - отсутствие соответствующей активности; + - умеренная активность; ++ - выраженная активность

Тем самым препарат на основе рекомбинантного интерлейкина 4 устраняет анафилаксию.

Интерлейкин 5 — это цитокин, высвобождаемый Th2-лимфоцитами, который является медиатором эозинофилии и местного накопления эозинофилов при реакциях повышенной чувствительности. Действие моноклональных антител к интерлейкину 5 снижает мобилизацию эозинофилов из костного мозга в легкие, что планируют использовать для устранения аллергической и атопической бронхиальной астмы. Относительно недавно был открыт кластер цитокинов, относящихся к семейству хемокинов СС. Цитокины данного семейства (эотаксины MCP-1, MCP-3, MCP-4 и хемокин RANTES) обладают относительно эозинофилов свойствами мощных хемоаттрактантов. Все они являются лигандами поверхностного клеточного рецептора CCR-3. Моноклональные тела с эпитопами комплементарными к паратопам CCR — 3 (сами по себе или при одновременном действии антител к интерлейкину 5) могут заблокировать аллергическую реакцию системной и локальной эозинофилии.

Вакцины на основе ДНК в настоящее время используют для индукции образования аллергена организмом самого больного, что приводит к наиболее выраженной и устойчивой иммунологической

толерантности к антигену, вызывающему анафилаксию. В настоящее время получен препарат, в котором ДНК гена главного аллергена лесных орехов защищена от энтеральной дигестии хитозаном, полисахаридом естественного происхождения. Наночастицы полисахарида фиксируются на поверхности интестинальных эпителиоцитов, что усиливает кишечную абсорбцию ДНК главного аллергена. В эксперименте было показано, что данные препараты при попадании во внутреннюю среду энтеральным путем вызывают толерантность к главному аллергену лесных орехов. Неизвестно, смогут ли данные препараты вызывать толерантность при уже приобретенной анафилаксии. Известно, что препараты ДНК такого рода могут устранять сезонный аллергический ринит.

Патогенез анафилактической реакции

Необходимым условием образования иммуноглобулинов Е как начального звена патогенеза анафилаксии является переработка иммуногена дендритными клетками или мононуклеарными фагоцитами. В результате переработки иммуногена становится возможным взаимодействие аллергена (антигена) с лимфоцитами-хелперами, которые генерируют сигнал В-клеткам к образованию иммуноглобулинов Е. Сигнал В-клеткам во многом осуществляется с участием интерлейкина-4. Иммуноглобулины Е как гомоцитотропные антитела своими относительно постоянными по строению фрагментами связываются с рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. При последующих попаданиях аллергена во внутреннюю среду на поверхности тучных клеток и базофилов образуются «мостики», состоящие из аллергена и гомоцитотропных антител. Образование «мостиков» служит причиной высвобождения тучными клетками и базофилами медиаторов анафилаксии:

- Гистамина.
- Простагландин D2.
- Лейкотриенов C4 и D4.
- Фактора активации тромбоцитов.

Гистамин вызывает расширение артериол и венул, повышая проницаемость стенок микрососудов. В результате резко возрастают гидростатическое давление в капиллярах и объем ультрафильтрации. Когда концентрация гистамина в крови становится выше

уровня 2,5 нг/мл, снижение общего периферического сопротивления, вызванное действием гистамина, обуславливает падение диастолического артериального давления. Гистамин обладает отрицательными инотропным и хронотропным действиями, которые ослабляются эффектами антагонистов H_1 и H_2 рецепторов. Простагландин D_2 образуется исключительно тучными клетками, действуя на периферии как вазодилататор. Лейкотриены C_4 и D_4 образуются как базофилами, так и тучными клетками, вызывая спазм артериальных сосудов системного кровообращения и системы венечных артерий. Кроме того, лейкотриены являются мощными бронхоконстрикторами. В результате бронхоконстрикции, вызванной действием лейкотриенов, снижается динамическая податливость легких. Фактор активации тромбоцитов синтезируется тучными клетками, вызывает дилатацию венул и повышает проницаемость стенок микрососудов кожи.

Брадикинин также можно считать медиатором анафилаксии. Брадикинин и другие кинины, действующие в патогенезе анафилаксии, вызывает дилатацию сосудов на периферии и констрикцию сосудов в системе венечных артерий. Базофилы и тучные клетки содержат фермент со свойствами калликрейна. Калликреин — это фермент, отщепляющий брадикинин от кининогена. Не исключено, что звеном патогенеза анафилаксии является высвобождение энзима со свойствами калликрейна тучными клетками и базофилами. Данный энзим резко повышает концентрацию брадикинина во внутренней среде.

Активация кининовой системы при анафилаксии вызывает контактную активацию фактора Хагемана. Предположительно активация фактора, связанная с кининогенезом, служит одним из звеньев патогенеза ДВС, характеризующего состояние анафилаксии.

Рост концентрации медиаторов анафилаксии во внутренней среде вызывает звенья патогенеза анафилактического шока:

1. Обструктивные расстройства альвеолярной вентиляции.
2. Артериальную гипотензию, как следствие падения сократимости сердца и дилатации артериальных сосудов.

При анафилактическом шоке начинают быструю массивную внутривенную инфузию кристаллоидного и коллоидного растворов в две вены (центральную и периферическую) с целью неотложного устранения критического дефицита преднагрузки сердца. Каждые пять минут

анафилактического шока внутривенно вводят 5 мл раствора адреналина (1 : 10000). Действием экзогенного катехоламина восстанавливают сократимость сердца, повышают общее периферическое сосудистое сопротивление и ослабляют бронхоконстрикцию. Полагают, что при анафилактическом шоке внутривенная инфузия допамина со скоростью в диапазоне $5-10 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ повышает минутный объем кровообращения и объемную скорость тока крови в системах венечных, мозговых и мезентериальных артерий (Bochner B.S., Lichtenstein L.M., 1991).

Глава 19. Тромбоэмболия легочной артерии

Летальность при тромбоэмболии легочной артерии (ТЛА) до сих пор остается высокой, составляя 17,5% в течение трех месяцев после острой эмболии (Goldhaber Z., 1998).

Тяжесть проявлений и следствий тромбоэмболии легочной артерии варьирует от незначимой до причины внезапной смерти (следствие массивной эмболии). Повышенная свертываемость крови предрасполагает к тромбозу глубоких вен нижних конечностей (наиболее частое место тромбоза при тромбоэмболии легочной артерии). При этом свою роль играют особенности реакции эндотелиальных клеток вен нижних конечностей на действие различных системных и локальных регуляторных влияний (эффекты цитокинов-флогенов как агентов ауто- паракринной регуляции, действия на эндотелиальную клетку сил трения форменных элементов крови, плазмы и др.). После осуществления начальных этапов тромбогенеза тромб увеличивается в проксимальном направлении, становясь менее фиксированным к сосудистой стенке. Это приводит к отрыву тромба от стенки и его миграции по венам через правое предсердие в легочную артерию. Локус тромбогенеза при тромбоэмболии легочной артерии может находиться в венах таза, верхних конечностей, а не только в глубоких венах нижних конечностей.

При тромбоэмболии легочной артерии общее легочное сосудистое сопротивление растет из-за ее закупорки тромбом, а также в результате высвобождения активированными тромбоцитами вазоактивных веществ (серотонин и др.). Это повышает альвеолярное мертвое пространство, то есть увеличивает число респиронов с недостаточной относительно вентиляции объемной скоростью тока смешанной венозной крови. В данных респиронах падает поглощение кислорода, что снижает поглощение O_2 всеми легкими. Падение поглощения кислорода всеми легкими не может быть устранено компенсаторной гипервентиляцией. Дело в том, что, несмотря на рост напряжения кислорода в крови, оттекающей от респиронов с усиленной вентиляцией, рост общего содержания в ней кислорода имеет свой верхний предел. Его ограничивает особенность формы кривой диссоциации оксигемоглобина («верхнее плато»). В результате падает поглощение кислорода всеми легкими, и развивается артериальная гипоксемия.

Возбуждение ирритантных рецепторов легких при тромбоэмболии легочной артерии вызывает альвеолярную гипервентиляцию. Обус-

ловленный тромбоэмболией отек легочной ткани снижает податливость легких. Одновременно рефлекторная бронхоконстрикция повышает сопротивление дыхательных путей. По мере увеличения постнагрузки правого желудочка возникают его дилатация, падают систолическая и диастолические функции правого желудочка и, наконец, развивается ишемия миокарда правого желудочка. Ишемия в данном случае — это следствие падения перфузионного давления правого желудочка из-за возрастания его конечного диастолического давления, а также компрессии правой венечной артерии, связанной с дилатацией правого желудочка.

При незаращенном овальном отверстии и дефекте межпредсердной перегородки тромбоз глубоких вен обуславливает возможность парадоксальной эмболии и шунтирования крови справа-налево. В результате развивается тяжелая артериальная гипоксемия.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболию легочной артерии следует считать единым патологическим процессом. У 40% пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей и без клинических признаков тромбоэмболии легочной артерии разнообразное сканирование легких выявляет признаки ТЛА. У больных с ТЛА в 29% случаев определяются признаки тромбоза глубоких вен. У большинства больных после возникновения ТЛА тромбоз глубоких вен нижних конечностей не выявляют потому, что тромб уже покинул венозные сосуды, чтобы эмболизировать легочную артерию. Кроме того, нельзя не учитывать низкую чувствительность компрессионной эхографии, которую используют для визуализации тромбов в глубоких венах нижних конечностей.

Факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии

Только в 20% случаев тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии представляется возможным связать с наследственной к ним предрасположенностью. Данный факт подчеркивает важность идентификации факторов риска (условий) тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Приобретенные факторы риска вторичны относительно определенных патологических состояний и болезней (табл. 19.1). Первичные (наследственные) факторы риска обуславливают состояние тромбофилии. При этом всегда следует помнить триаду Вирхова, составляющие которой вместе опреде-

Таблица 19.1. Некоторые приобретенные факторы риска тромбоза глубоких вен и тромбоземболии

Обусловленные расстройствами системного и периферического кровообращения	<p>Длительная лечебная иммобилизация после травм и травматологических вмешательств</p> <p>Связанные с ожирением</p> <p>Вызванные сердечной недостаточностью</p> <p>После нарушений мозгового кровообращения</p> <p>В результате возрастания вязкости крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Вследствие обезвоживания · При истинной и компенсаторной полицитемии <p>При механических препятствиях току венозной крови, обусловленных беременностью</p> <p>При постинфарктном состоянии</p> <p>Связанные с варикозными расширениями вен</p>
Вследствие гиперкоагулемии	<p>Последствия высокотравматичных оперативных вмешательств</p> <p>При тяжелой травматической и раневой болезнях</p> <p>Из-за высвобождения злокачественными клетками прокоагулянтов</p> <p>Вызванной действием факторов послеродового периода</p> <p>Обусловленной действием пероральных контрацептивов второго-третьего поколения</p> <p>При заместительной терапии экзогенными эстрогенами</p> <p>Из-за потерь ингибиторов активности факторов свертывания при нефротическом синдроме</p> <p>Обусловленной сепсисом</p>
Обусловленные гиперактивацией тромбоцитов	<p>При миелопролиферативных болезнях</p> <p>Связанной с тромбоцитозом</p> <p>При пароксизмальной ночной гемоглобинурии</p>

ляют неотвратимость тромбоза: повреждение сосудистой стенки (в современном контексте — патогенное изменение свойств эндотелия), повышенная свертываемость крови и стаз.

Факторами риска тромбоза и тромбоземболии являются:

- Пожилой возраст больных.
- Ожирение.
- Курение.
- Артериальная гипертензия.

Достоверной связи между тромбоземболией легочной артерии (ТЛА) и сахарным диабетом выявлено не было. Значимой ассоциации тромбоза глубоких вен и ТЛА с патологическим ростом содержания

холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови также не обнаружено.

У беременных женщин при условии благополучных родов ТЛА является ведущей причиной летальных исходов.

Большинство из женщин, использующих пероральные контрацептивы, принимают препараты второго поколения, содержащие норгестрел, левоноргестрел, или норгестриенон в качестве прогестерона, а также небольшую дозу эстрогена (в одной таблетке менее 50 мкг). Постоянное действие пероральных контрацептивов второго поколения повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии в три раза. Контрацептивы третьего поколения содержат дезогестрел, гестоден или норгестимат в качестве прогестерона и препарат эстрогенов в относительно небольшой дозе. У препаратов третьего поколения меньше выражен побочный андрогенный эффект, который приводит к гирсутизму и другим неприятным последствиям. Полагают, что риск тромбоза и тромбоземболии у женщин, принимающих препараты третьего поколения, в два раза выше, чем аналогичный риск при постоянном действии пероральных контрацептивов второго поколения.

При заместительной терапии экзогенными эстрогенами после угасания детородной функции у женщин риск тромбоза и тромбоземболии возрастает в два раза (Vandenbroucke J.P., Helmerhorst F.M., 1996). Риск особенно высок в начале заместительной терапии. Что касается тромбогенного эффекта пероральных контрацептивов, то риск тромбоза особенно высок при длительном действии гормональных противозачаточных средств.

Злокачественные клетки образуют тромбин и синтезируют многочисленные прокоагулянты. Нередко тромбоз является первым проявлением злокачественного клеточного роста и образования опухоли. При этом заболевание обычно уже не подлежит хирургическому лечению (Piccioli A., Prandoni P., Ewenstein V.M. et al., 1996).

Хирургические вмешательства (в особенности травматологические на тазобедренном и коленном суставах) значительно повышают риск тромбоза и тромбоземболии в течение месяца после операции.

Тромбофилия

Активированный белок С — это наиболее мощный эндогенный антикоагулянт. Состояние патологической ареактивности к действию активированного белка С (резистентности к белку С) констатируют,

когда добавление активированного белка к плазме больных увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время в меньшей степени, чем в контрольной группе здоровых лиц. В 1994 году Svensson и Dahlback выявили связь между тромбозом глубоких вен нижних конечностей и резистентностью к белку С. При этом было установлено, что резистентность к белку С наследуется по аутосомно-доминантному типу. В дальнейшем была выявлена точечная мутация (замена аденина на гуанин) в гене, кодирующем V фактор свертывания крови. Эта мутация служит причиной резистентности к белку С у части представителей основной популяции. Мутация состоит в замене глутамином аргинина в положении 506 (Лейденская мутация фактора V). В результате фактор V становится более устойчивым к расщеплению и инактивации активированным белком С. Вероятность тромбоза глубоких вен нижних конечностей при действии на организм больного приобретенных факторов риска тромбоза и Лейденской мутации составляет 2,7%. Мутация чаще встречается в Европе, реже — в Африке и Юго-Восточной Азии. Мутация гена фактора V увеличивает вероятность повторных тромбоза и эмболии в 2–4 раза после прекращения действия противосвертывающих средств у больных с ТЛА.

Действие гормональных противозачаточных средств может вызвать резистентность к активированному белку С и без Лейденской мутации фактора V. Если контрацептивы действуют на организм больных с Лейденской мутацией фактора V, то вероятность тромбоза глубоких вен нижних конечностей больше в 35 раз, чем у здоровых людей без действия данных приобретенных и первичных условий тромбоза. Полагают, что эффекты пероральных контрацептивов третьего поколения в большей степени предрасполагают к тромбозу, чем действие средств той же группы второго поколения.

Патологический рост концентрации гомоцистеина (гипергомоцистеинемия) вызывается дефицитом в организме фолиевой кислоты. Чаще гипергомоцистеинемия является следствием недостаточного потребления с пищей витаминов B₆ и B₁₂. Гипергомоцистеинемия повышает риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей в 2–3 раза. Сочитанные гипергомоцистеинемия и Лейденская мутация повышают риск тромбоза любой локализации в 10 раз, а тромбоза глубоких вен нижних конечностей — в 20 раз (D'Angelo A, Selhub J., 1997).

У больных системной красной волчанкой с кровью циркулируют антифосфолипидные антитела, то есть иммуноглобулины G, M, A или их сочетание (волчаночный антикоагулянт). Волчаночный антикоагу-

лянт может циркулировать с кровью больных без клинических признаков красной волчанки. Его действие обуславливает высокую предрасположенность к тромбозу глубоких вен. Дело в том, что волчаночный антикоагулянт угнетает противосвертывающую активность эндогенных фосфолипидов со свойствами гепарина (Simioni P, Prandoni P, Zanoni E. et al., 1996). Присутствие в плазме крови антикоагулянта связано с постоянным возрастанием давления в легочной артерии (легочной артериальной гипертензией). Наличие в крови антифосфолипидных антител повышает вероятность тромбоза вен и мозговых сосудов. Волчаночный антикоагулянт находят в плазме 8,5% больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

У больных с тромбоэмболией легочной артерии рекомендуют определять содержание в плазме крови таких антикоагулянтов как антитромбин III, протеин С и белок S. В остром периоде тромбоза содержание данных белков в плазме может быть уменьшено. При этом следует учитывать, что действие гепарина снижает содержание в плазме крови антитромбина III, а эффект антикоагулянта варфарина уменьшает концентрацию в плазме белков С и S. Кроме того, известна ассоциация низкой концентрации в плазме крови белка S с беременностью и действием пероральных контрацептивов. Следует заметить, что у больных с тромбофилией не в остром периоде тромбоза, а также при отсутствии беременности и действия противозачаточных средств, содержание в плазме крови антитромбина III, протеинов С и S является низким крайне редко. Если в остром периоде тромбоза выявляют низкие концентрации в плазме крови антитромбина III, белков С и S, то в течение трех лет после прекращения действия противосвертывающих средств вероятность повторного тромбоза особенно велика.

Связь патогенеза и диагностики тромбоэмболии легочной артерии

При обследовании больного с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии (ТЛА) следует определить или исключить действие на организм условий тромбоза глубоких вен и ТЛА: 1) факторов риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЛА; 2) тромбофилии; 3) особенностей эндокринной регуляции, предрасполагающих к тромбозу и ТЛА (Stein P.D., Terrin M.L., Hales C.A. et al., 1991).

Одышка и тахипноэ — наиболее частые и первые признаки тромбоэмболии легочной артерии.

При массивной тромбоэмболии легочной артерии о ТЛА свидетельствуют:

1. Цианоз, то есть признак недостаточной оксигенации смешанной венозной крови вследствие падения поглощения кислорода легкими.
2. Падение артериального давления при переходе в вертикальное положение, а также гипотензия в положении лежа. Снижение артериального давления является следствием падения диастолического наполнения левого желудочка из-за обтурации сосудов в системе легочной артерии.
3. Одышка и тахипноэ в результате возбуждения юстакпиллярных (юстальвеолярных) рецепторов легких. Кроме того, тахипноэ — это результат возбуждения периферических хеморецепторов в ответ на артериальную гипоксемию.

Об ограниченном очаге инфаркта легкого, который прилегает к париетальной плевре, свидетельствуют:

1. Боль аналогичная боли при плеврите. В зоне инфаркта легкого начинается воспаление, которое захватывает плевру. Плеврит проявляет себя болью. Напомним, что содержание ноцицепторов в париетальной плевре особенно велико.
2. Кашель в ответ на возбуждение рецепторов плевры и юстакпиллярных рецепторов легочной паренхимы.
3. Откашливание мокроты с примесью измененной крови. Это признак вторичной воспалительной альтерации респиранов и микрососудов легких в зоне инфаркта.

Напомним, что юстакпиллярные (юстальвеолярные) рецепторы расположены в капиллярах или в альвеолярной стенке, то есть находятся в пределах легочной мембраны. Они реагируют на застой в капиллярах легких и увеличение количества жидкости в легочном интерстиции, вызывая тахипноэ, одышку, брадикардию и гипотонию.

При массивной тромбоэмболии легочной артерии стаз в зоне инфаркта значительно повышает гидростатическое давление в микрососудах соответствующей локализации. Это повышает ультрафильтрацию в интерстиций, на что реагируют юстакпиллярные рецепторы. Следствием является тахипноэ. Тахипноэ повышает среднее давление в альвеолах и интерстиции легких. Гипервентиляция вследствие тахипноэ не повышает существенно потребления кислорода всеми легкими. Это обусловлено существованием верхнего предела

содержания кислорода в артериальной крови, оттекающей от гипервентилируемых респиранов. Верхний предел связан с «верхним плато» кривой диссоциации оксигемоглобина. При этом гипервентиляция может существенно повысить потребление кислорода всем организмом, что обострит артериальную гипоксемию, снизив напряжение кислорода в артериальной крови. В результате усиления артериальной гипоксемии еще в большей степени повышается уровень возбуждения периферических хеморецепторов. Гипервентиляция становится еще более интенсивной, то есть замыкается порочный круг патогенеза. Дело в том, что гипервентиляция повышает потребление кислорода всем организмом, а значит усиливает снижение PaO_2 и обостряет артериальную гипоксемию.

Реакции аварийной компенсации, осуществляемые в соответствии с рефлекторным принципом регуляции, генетически жестко закреплены в фенотипе здоровых и больных. Поэтому при взаимообусловленных расстройствах функциональных систем реакция аварийной компенсации сразу может стать патологической. Такая патологическая реакция может усилить дефицит полезных результатов, ибо не подвергается коррекции обратной афферентацией и афферентным синтезом.

При физикальном обследовании больного с ТЛА выявляют признаки тромбоэмболии легочной артерии, которые в основном связаны с ростом постнагрузки правого желудочка и давления в легочной артерии. Набухание поверхностных вен шеи — это результат роста постнагрузки правого желудочка. Рост постнагрузки правого желудочка снижает его фракцию изгнания. Снижение фракции изгнания уменьшает массу крови, поступающей в диастолу из емкостных сосудов в правые предсердие и желудочек. Снижение данной массы крови обуславливает перенаполнение и набухание поверхностных вен шеи (наружной яремной и др.).

Чем больше средний объем крови, который правое предсердие содержит при закрытом трехстворчатом клапане, тем выше амплитуда зубца V кривой венозного пульса. При массивной тромбоэмболии легочной артерии снижение фракции изгнания правого желудочка повышает конечный систолический и конечный диастолический объемы правого предсердия. В результате растет средний объем крови, которую правое предсердие содержит при закрытом трехстворчатом клапане. Это повышает амплитуду зубца V и обуславливает исчезновение предшествующего ему отрицательного зубца венозного пульса

Z. Его место занимает расширенный и более высокий зубец V. Расширенный и аномально высокий зубец V — это один из признаков тромбоэмболии легочной артерии.

Акцент второго тона при тромбоэмболии легочной артерии — это признак острой легочной артериальной гипертензии.

Систолический шум, который при аускультации громче слева и парастернально (в точке Боткина и др.), — это проявление турбулентного тока крови по частично закупоренным тромбом сосудам системы легочной артерии. Интенсивность данного шума возрастает на вдохе. Дело в том, что на вдохе в силу присасывающего действия отрицательного давления в плевральной полости возрастает общий венозный возврат. Рост общего венозного возврата увеличивает объемную скорость тока крови по легочной артерии. Это повышает турбулентность в местах частичной закупорки сосудов и, соответственно, силу сосудистого систолического шума. Ожирение и бочкообразная грудная клетка затрудняют распознавание таких признаков тромбоэмболии как акцент второго тона на легочной артерии и систолический шум. Массивная тромбоэмболия легочной артерии как причина скачкообразного роста постнагрузки правого желудочка резко повышает конечные систолическое и диастолическое давления правого желудочка. При незаращенном овальном отверстии это обуславливает шунтирование крови справа-налево, то есть из правых отделов сердца в левые. В результате тромбоэмболия проявляется не усиленной и заметной пульсацией подкожных вен шеи, а резким усилением цианоза как следствием обострения артериальной гипоксемии.

Наиболее частая аномалия электрокардиограммы, которая свидетельствует о тромбоэмболии легочной артерии, — это инверсия зубца T в первых грудных отведениях. Не исключено, что инверсия является отражением ишемии задних отделов сердца. Ишемия обусловлена сдавлением правой венечной артерии дилатированным правым желудочком. Дилатация правого желудочка вызывается ростом его постнагрузки вследствие тромбоэмболии легочной артерии.

Выделяют следующие рентгенографические признаки тромбоэмболии легочной артерии: симптом Вестермарка, «горб Хэмптона», а также симптом Палла.

Симптом Вестермарка — это ослабление сосудистого рисунка в определенной зоне легкого вследствие связанного с ТЛА снижения тока смешанной венозной крови.

Горб Хемтона — это прилегающее к диафрагме клиновидное затемнение в легких на рентгенограмме, которое свидетельствует о легочном инфаркте.

Симптом Палла — расширение правой нисходящей легочной артерии на ангиограмме легких как следствие тромбоэмболии дистальных сосудов системы легочной артерии.

У большинства больных с тромбоэмболией легочной артерии эндогенный фибринолиз (рис. 19. 1) обуславливает появление в плазме

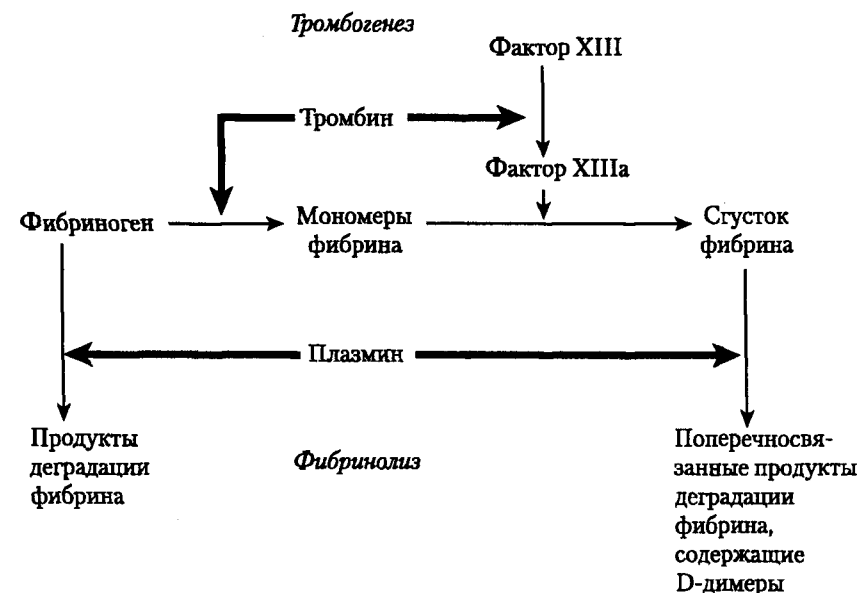


Рисунок 19.1. Эндогенный фибринолиз и высвобождение D-димеров (посредством активности тромбина от фибриногена отщепляются мономеры фибрина; под воздействием активированного фактора XIII из мономеров фибрина образуется нерастворимый сгусток фибрина; образование сгустка служит стимулом для лизиса как самого сгустка, так и фибриногена посредством активности плазмينا; результатом фибринолиза является образование продуктов деградации фибрина, а сгустка — поперечносвязанных продуктов лизиса фибрина, содержащих D-димеры)

крови продуктов лизиса нерастворимого фибрина, D-димеров. Содержание D-димеров в плазме крови, которое определяют иммуносорбентным ферментным способом, считают аномальным, если оно выше 500 нг/мл. Такой подъем концентрации димеров выявляют у 90% пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Патологическое возрастание содержания D-димеров в плазме крови в 90% случаев не

сочетается с ТЛА. Концентрация димеров в плазме крови патологически растет при следующих болезнях и патологических состояниях:

- а) остром инфаркте миокарда;
- б) пневмонии;
- в) сердечной недостаточности третьего-четвертого функциональных классов;
- г) злокачественных опухолях;
- д) после тяжелых травм и операций.

Если на больного действуют приобретенные факторы риска тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и есть ее клинические признаки (одышка, неприятные ощущения в области груди, ортостатическая артериальная гипотензия), то вероятность ТЛА можно считать или высокой или умеренной. Подтвердить диагноз помогает определение D-димеров в плазме крови.

Лечение при тромбоэмболии легочной артерии

Действие гепарина — это краеугольный камень системы терапии при тромбоэмболии легочной артерии (Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al., 1997). Действие гепарина блокирует рост сформировавшегося тромба и создает условия для эндогенного фибринолиза части сгустка. Противопоказанием к действию гепарина при ТЛА служит продолжающееся кровотечение. Вначале внутривенно в одном шприце вводят 5000–10 000 единиц гепарина, после чего начинают непрерывную внутривенную инфузию раствора гепарина со скоростью 18 единиц на кг массы тела в час. Доза гепарина при его непрерывном внутривенном введении не должна превышать 1600 единиц в час. Эффект гепарина при таком введении антикоагулянта повышает значение активированного частичного тромбопластинового времени до уровня 60–80 секунд. Определение концентрации гепарина в плазме крови позволяет точнее подобрать дозу гепарина. Дело в том, что у некоторых больных активированное частичное тромбопластиновое время не растет, несмотря на суточную дозу гепарина, превышающую 50 000 единиц. В частности, такая устойчивость активированного частичного тромбопластинового времени к действию гепарина (резистентность к гепарину) может быть следствием эффектов волчаночного антикоагулянта.

Использование действия гепарина при его внутривенном введении способом, описанном в настоящей главе, позволяет блокировать про-

цесс тромбоэмболии легочной артерии при беременности, а также при метастазировании злокачественных опухолей. При этом гепарин эффективен без использования непрямым антикоагулянтов, назначаемых внутрь. Аналогичной эффективностью обладают низкомолекулярные гепарины при их внутримышечном и внутривенном фракционном введении.

Для предотвращения процесса ТЛА в настоящее время в нижнюю полую вену заводят фильтры. Фильтры не останавливают тромбогенеза, и тромбы обтурируют коллатерали глубоких вен нижних конечностей и таза. В результате локальной венозной гиперемии возникает выраженный отек нижних конечностей. Иногда фильтр нижней полой вены обуславливает ее массивный тромбоз. Использование фильтров нижней полой вены считают показанным при частых эпизодах ТЛА, которые не удается устранить действием гепарина и других противосвертывающих средств.

Как только значение частичного тромбопластинового времени поднимается до безопасного уровня, прибегают к действию непрямым антикоагулянтов (варфарин и др.). Суточная доза варфарина при этом составляет 5 мг. Увеличение дозы не сокращает период (5 суток) необходимый для достижения оптимальной кумуляции последствий антикоагулянтного действия варфарина. Эффект варфарина повышает значение протромбинового времени. В основном значение протромбинового времени модулируется эффектами седьмого фактора свертывания крови, синтез которого снижается действием непрямого антикоагулянта (варфарином и др.). Примерно за шесть часов значительная фракция пула активированного седьмого фактора в циркулирующей крови естественным путем теряет свои прокоагулянтные свойства. В результате при блокаде синтеза седьмого фактора свертывания крови действием варфарина растет протромбиновое время. Это вовсе не означает, что посредством действия непрямого антикоагулянта за шесть часов можно существенно снизить свертываемость крови. Устойчивое (истинное) снижение свертываемости может быть достигнуто только посредством снижения пула в циркулирующей крови второго фактора (тромбина). Это достигается непрерывной внутривенной инфузией гепарина в течение нескольких дней.

Критерием эффективности действия варфарина является снижение международного нормализованного отношения (МНО) до 3,0. Когда варфарин используют без непрерывной инфузии гепарина, МНО должно снижаться до 2,5. При одновременном действии варфа-

рина и гепарина, раствор которого непрерывно инфузируют внутривенно, 0,5 снижения МНО обеспечивается эффектом гепарина. Поэтому ориентируются на величину МНО, составляющую 3,0.

Напомним, что МНО рассчитывается следующим образом:

Протромбиновое время больного/

/(Протромбиновое время плазмы здоровых людей) МИЧ,

где МИЧ — международный индекс чувствительности, соотносящий активность тканевого фактора из животных источников со стандартом тканевого фактора у человека.

Величину МНО используют для контроля за действием непрямых антикоагулянтов с целью обеспечения сравнимости данных, полученных в разных лабораториях.

Когда лечение в стационаре заканчивается, и начинается его амбулаторный этап, больной сам может контролировать эффективность непрямых коагулянтов, используя полуавтоматические электронные устройства, позволяющие определять значение протромбинового времени. При этом следует учитывать, что пациенты с тромбофилией вследствие эффектов антифосфолипидных антител требуют более интенсивного действия антикоагулянтов для снижения предрасположенности к тромбозу.

До сих пор неясно, какова должна быть длительность использования антикоагулянтов после тромбоэмболии легочной артерии. Полагают, что такой срок должен составлять шесть месяцев. Если риск кровотечений невысок, то больные с тромбозом глубоких вен и ТЛА в анамнезе могут принимать антикоагулянты в течение всей жизни. При тромбофилии, обусловленной дефицитами антитромбина III, белка С, протеина S длительность использования противосвертывающих средств должна быть не менее нескольких лет после тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии. Не все согласны с тем, что длительный курс превентивной терапии антикоагулянтами показан при тромбофилии и после тромбоза, которые связаны с Лейденской мутацией.

Действие гепарина животного происхождения вызывает тромбоцитопению у 2,2% больных. В результате длительного поступления экзогенного гепарина во внутреннюю среду иммунная система начинает вырабатывать антитела к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4. Тромбоцитарный фактор 4 — это гликопротеин, связывающий гепарин. Гликопротеин содержат α -гранулы кровяных пластинок. На поверхности тромбоцитов есть рецепторы фактора 4. Имму-

ноглобулин G специфичный к молекулярному комплексу гепарин-гликопротеин индуцирует экспрессию эндотелиоцитами тканевого фактора свертывания. В результате возникает тромбоз при тромбоцитопении. При гепарининдуцированной тромбоцитопении тромбоцитарные трансфузии противопоказаны. Дело в том, что при системном усилении экспрессии эндотелиальными клетками тканевого фактора экзогенные тромбоциты будут утилизированы для тромбогенеза. При гепарининдуцированной тромбоцитопении немедленно отменяют гепарин. Антикоагулянтную терапию продолжают, используя действие прямых ингибиторов тромбина: гирудин, гирулог, анкрод и др.

Тромболизис может быть жизнеспасующим лечебным воздействием у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии, которая служит причиной острых расстройств системного кровообращения (шок, тяжелая артериальная гипотензия). Действие тромболитических средств эффективно в течение 14 дней после возникновения массивной тромбоэмболии. Известно, что у больных без артериальной гипотензии, но с систолической дисфункцией правого желудочка, одновременное использование тромболизиса и непрерывной внутривенной инфузии гепарина, снижает частоту повторной тромбоэмболии. Всегда следует помнить, что тромболизис связан с высоким риском кровотечения и массивной кровопотери, который повышают пожилой возраст и ожирение.

При противопоказаниях к тромболизису тромб из легочной артерии удаляют (разрушают) хирургическим путем. Используют либо чрезвенную катетерную эмболэктомию (ЧКЭ) или производят операцию торакотомическим доступом. Одно из устройств ЧКЭ осуществляет импульсный высокоскоростной выброс изоосмоляльного раствора, что обеспечивает измельчение тромба до мельчайших частиц. При другом способе ЧКЭ механическое воздействие на тромб сочетается с действием тромболитических средств, вводимых по катетеру (Fava M., Loyola S., Flores P., Huete I., 1994). Во время ЧКЭ нередко возникает необходимость непрерывной инфузии растворов средств с положительным инотропным действием (допамин, добутамин и др.). Эффект таких препаратов удерживает среднее артериальное давление на уровне, достаточном для поддержания тока крови по правой венечной артерии.

При хронической тромбоэмболии легочных артерий большого диаметра возникают показания к операции легочной тромбоэндоартериоэктомии. В условиях искусственного кровообращения и глубокой

гипотермии вскрывают стенки обеих легочных артерий для удаления организованных тромбов. Операция приводит к обратному развитию вторичной легочной артериальной гипертензии в течение нескольких дней после вмешательства, что существенно повышает качество жизни. Риск летального исхода в результате данного вмешательства снижается вдвое. Основными причинами послеоперационной летальности являются: а) неэффективная тромбоэндоартериоэктомиа; б) реперфузионное повреждение легочной паренхимы в результате эффективной тромбоэндоартериоэктомии.

Предупреждение тромбоэмболии легочной артерии

Относительно высокая частота неэффективности консервативного и хирургического лечения тромбоэмболии легочной артерии подчеркивает важность ее эффективной профилактики.

К механическим средствам профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей относят: а) «пневматические чулки», позволяющие периодически осуществлять компрессию мышечных массивов нижних конечностей; б) фильтры нижней полой вены. Периодическая компрессия нижних конечностей повышает скорость тока крови по венам нижних конечностей и усиливает фибринолиз посредством стимуляции эндотелиальных клеток.

До сих пор периодическое введение гепарина под кожу живота можно считать эффективным способом предупреждения тромбоэмболических осложнений общехирургических вмешательств. Первую дозу гепарина (5000 единиц) вводят за два часа до начала оперативного вмешательства. Инъекции гепарина продолжают до последнего дня лечения в стационаре.

Постепенно низкомолекулярные гепарины вытесняют обычный гепарин для предупреждения тромбоза и ТЛА после травматичных вмешательств (табл. 19.2). Их преимущества — это большие биосовместимость и скорость всасывания, чем у гепарина. Кроме того, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин, ардепарин и др.) практически не вызывают гепарининдуцированной тромбоцитопении.

В настоящее время не рекомендуют использовать ацетилсалициловую кислоту в качестве единственного средства предупреждения тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЛА.

В некоторых случаях практически невозможно предотвратить тромбоэмболию легочной артерии. При операции полного замещения

Таблица 19.2. Предупреждение тромбоэмболии легочной артерии

Состояние	Профилактика
После полостных общехирургических вмешательств	5000 единиц гепарина три раза в день под кожу живота Эноксапарин, 40 мг в сутки под кожу живота Дальтепарин, 2500-5000 единиц в сутки под кожу живота Надропарин, 3100 единиц в сутки под кожу живота Тинзапарин, 3500 единиц в сутки под кожу живота при одновременном использовании «пневматических чулок»
После операции полного замещения бедренной кости	Варфарин, 5 мг в сутки (об эффективности действия прямого антикоагулянта свидетельствует международное нормализованное отношение на уровне 2,5) Эноксапарин, 30 мг под кожу живота два раза в день Данапароид, 750 единиц под кожу живота два раза в день
После операции полного замещения коленного сустава	Эноксапарин, 30 мг под кожу живота два раза в день Ардепарин, 50 единиц на кг массы тела под кожу живота два раза в день
После нейрохирургических вмешательств	Использование «пневматических чулок» 5000 единиц гепарина под кожу живота два раза в день
Тяжелые травматическая и раневая болезни (не связанные с черепно-мозговыми ранениями и травмами)	Эноксапарин, 30 мг подкожно два раза в день
После торакальных вмешательств	Использование «пневматических чулок» 5000 единиц гепарина подкожно три раза в день
После аортокоронарного шунтирования, если нет послеоперационного кровотечения	«Пневматические чулки» 5000 единиц гепарина подкожно два-три раза в день
Тяжелое состояние больного как показание к госпитализации в стационар и причина длительной гиподинамии (обострение сердечной недостаточности и др.)	«Пневматические чулки» 5000 единиц гепарина подкожно два-три раза в день

Таблица 19.2. Предупреждение тромбоэмболии легочной артерии (Продолжение)

Состояние	Профилактика
Тяжелое состояние больного как показание к направлению в отделение интенсивной терапии	«Пневматические чулки» 5000 единиц гепарина подкожно два-три раза в день
Беременность	Дальтепарин, подкожно, 5000 единиц в день Эноксапарин, 40 мг в день подкожно

коленного сустава протезом после устранения компрессии нижней трети бедра пневматической манжетой что-то экзогенное всегда появляется в сосудах системы легочной артерии. Одновременно возникают систолическая дисфункция правого желудочка, транзиторные артериальная гипотензия и легочная артериальная гипертензия. Об этом свидетельствуют результаты интраоперационной чрезпищеводной эхокардиографии. Что попадает в сосуды легочной артерии (тромботические массы, цемент или костный мозг) остается неясным.

Комментируя табл. 19.2, следует заметить, что во многом тромбоэмболические осложнения высокотравматичных вмешательств предупреждаются во время операции эффективной анальгезией и гемодилуцией (при условии избирательной и минимально депрессивной анестезии). Эти два компонента анестезиологического пособия предотвращают патологическую системную экспрессию тромбогенного потенциала эндотелиальных клеток как фактор приобретенной предрасположенности к тромбозу в послеоперационном периоде. Кроме того, они создают функциональную основу режима ранней двигательной активности, который значительно снижает частоту тромбоэмболических осложнений.

Глава 20. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Этиология и патогенез диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) характеризуется системной активацией механизмов гемокоагуляции. Активация механизмов свертывания вызывает образование фибрина в просвете сосудов. Следствием образования фибрина при ДВС является распространенная тромбоэмболия сосудов небольшого и среднего диаметров. Посредством тромбоэмболии ДВС расстраивает микроциркуляцию и лишает органы нормальных структурно-функциональных элементов. Обтурация сосудов вследствие ДВС служит одним из звеньев патогенеза множественной системной недостаточности. Потребление тромбоцитов при действии внешних механизмов свертывания крови, а также потребление при ДВС факторов свертывания вызывают тромбоцитопению и нехватку факторов свертывания (коагулопатию потребления). Коагулопатия потребления обуславливает повышенную кровоточивость, кровоизлияния и массивную кровопотерю. Кровоточивость, кровоизлияния и кровопотеря — это те осложнения ДВС, которые затрудняют лечение, направленное на его устранение (Baglin T., 1996) (рис. 20.1).

ДВС — это приобретенное расстройство гемостаза, которое является следствием ряда разных по происхождению болезней и патологических состояний (табл. 20. 1). Обычно ДВС обусловлен септицемией. Хотя вызывать ДВС способны практически все патогенные и условно патогенные микроорганизмы, бактериальные инфекции обуславливают ДВС чаще других. Отчетливые признаки ДВС выявляют у 30–50% больных в состоянии сепсиса, обусловленного инвазией во внутреннюю среду грамотрицательных бактерий. Частота ДВС при грамположительной септицемии находится на том же уровне. Индукторами ДВС при септицемиях являются специфичные компоненты наружных клеточных мембран бактериальных патогенов. К ним относятся липополисахарид или эндотоксин, а также бактериальные экзотоксины (стафилококковый, гемолизин и др.). Компоненты мембран бактерий, эндотоксин, экзотоксины могут индуцировать системную воспалительную реакцию, которую характеризует активация цитокиновой сети (Fourrier F., Chopin C., Goudemand J. et al., 1992).



Рис. 20.1. Ведущие звенья патогенеза синдрома ДВС (системная активация коагуляции ведет к распространенному внутрисосудистому отложению фибрина, а также к истощению резервов тромбоцитов и факторов свертывания; в результате возникает тромбоз сосудов небольшого и среднего диаметров, а коагулопатия потребления служит причиной роста кровоточивости, кровоизлияний и кровопотери)

Цитокиновая сеть — это совокупность путей передачи информации между клетками систем врожденного иммунитета, а также иммунокомпетентными клетками посредством высвобождения и действия агентов ауто-паракринной регуляции (цитокинов, то есть движителей клеток). При активации цитокиновой сети эффекты цитокинов трансформируют клетки систем врожденного и приобретенного иммунитета в действующие эффекторы защитных реакций. В данном контексте под клеточными эффекторами следует понимать те клетки, действия которых в определенном функциональном состоянии осуществляют какую-либо физиологическую или защитную реакцию.

ДВС — это звено патогенеза необходимо присущее тяжелой раневой болезни и тяжелой травматической болезни мирного времени. Подчеркнем, что чаще всего ДВС возникает при тяжелой черепно-мозговой травме. В остром периоде тяжелой раневой болезни звеньями ДВС являются: 1) высвобождение свободных жирных кислот и фосфолипидов в циркулирующую кровь поврежденными и гипоксич-

Таблица 20.1. Этиология диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Сепсис (Bone R.C., 1992)
Травма <ul style="list-style-type: none"> · Тяжелая сочетанная травма · Синдром длительного раздавливания · Черепно-мозговые ранения и травмы (Hulka F., Mullins R.J., Frank E.H., 1996) · Жировая эмболия
Злокачественные заболевания <ul style="list-style-type: none"> · Миелопролиферативные болезни · Твердые опухоли (карцинома поджелудочной железы, карцинома предстательной железы и др.)
Осложнения в акушерской практике <ul style="list-style-type: none"> · Преждевременное отхождение плаценты · Эмболия околоплодными водами (амниотической жидкостью)
Гигантские гемангиомы
Большие аневризмы аорты
Действие токсинов и лекарственных средств (змеиного яда, амфетаминов и др.)
Иммунопатологические состояния <ul style="list-style-type: none"> · Тяжелые аллергические реакции · Трансфузионные реакции · Отторжение пересаженных органов и тканей

ными тканями; 2) гемолиз и повреждения эндотелия в тех же тканях; 3) системное превращение эндотелиоцитов в эффекторы воспаления и коагуляции под действием гиперцитокинемии (следствие активации цитокиновой сети). Активация цитокиновой сети при сепсисе и ее активация при тяжелой сочетанной травме являются идентичными (Gando S., Nakanishi Y., Tede I., 1995). Частота ДВС у больных с тяжелой сочетанной травмой и системной воспалительной реакцией варьирует от 50 до 70%.

Как твердые опухоли, так и злокачественные заболевания крови могут вызывать диссеминированное свертывание (Colman R.W., Rubin R.N., 1990). При метастазировании злокачественных опухолей ДВС выявляют у 10–15% больных. При острых лейкозах ДВС идентифицируют у 15% пациентов. В индукции ДВС участвует тканевой фактор свертывания, который содержится на поверхности злокачественных клеток. При ДВС вследствие острой промиелоцитарной лейкемии преимущественно действует такое звено патогенеза ДВС как усиление фибринолиза. У таких больных ДВС в основном проявляется повы-

шенной кровоточивостью. При этом аутопсийные исследования выявляют системный микротромбоз.

ДВС-подобное патологическое состояние нередко осложняет микроангиопатические гемолитические анемии. К ним относятся: 1) тромбоцитопеническая тромбоцитарная пурпура; 2) гемолитический-уремический синдром; 3) вызванную химиотерапией микроангиопатическая гемолитическая анемия; 4) злокачественная гипертензия; 5) HELLP-синдром (англ. hemolysis, elevated liver-enzyme levels, and a low platelet count occurring in association with preeclampsia), характеризующийся гемолизом, ростом активности ферментов гепатоцитов в сыворотке крови, а также тромбоцитопенией в сочетании с преэклампсией. Распространенный тромбоз микрососудов, а также сосудов небольшого и среднего диаметров при микроангиопатических гемолитических анемиях в первую очередь является следствием системного повреждения эндотелия. Системное повреждение эндотелия обуславливает адгезию и агрегацию тромбоцитов, образование тромбина и недостаточность фибринолиза. У больных с гемолитическим-уремическим, а также с тромбоцитопеническим синдромом развивается приобретенный дефицит протеазы а. Протеаза а расщепляет сложную молекулу фактора фон Виллебранда на две или более простые. В результате низкой активности протеазы в сосудах накапливаются значительные конгломераты фактора, вызывающие распространенный тромбоз. Патогномичным признаком микроангиопатических гемолитических анемий служит появление в циркулирующей крови шизоцитов¹. Шизоцитоз (аномальный рост содержания шизоцитов в крови), может быть признаком ДВС, обусловленного усилением образования тромбина и действием внешних механизмов свертывания крови.

Ведущими звеньями патогенеза ДВС являются:

- Избыточное образование тромбина.
- Одновременное подавление действия противосвертывающих механизмов.
- Медленная элиминация тромбина из сосудистого русла как следствие угнетения фибринолиза.

¹ Шизоцит — разновидность пойкилоцита, то есть эритроцита неправильной формы, возникшая за счет фрагментации, происходящей при прохождении клетки через поврежденный мелкий сосуд.

Сепсис, системная воспалительная реакция и ДВС во многом являются следствиями гиперцитокинемии, то есть патогенного роста содержания в крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1 и др.). Главным активатором механизмов свертывания крови при ДВС является интерлейкин-6. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α) не обладает прямым действием на свертывание крови. Как фактор коагуляции ФНО α влияет на систему интерлейкина-6, являясь ведущим медиатором нарушений регуляции физиологических механизмов, действие которых противостоит свертыванию крови. Одновременно (ФНО α) угнетает физиологическую систему фибринолиза.

Системный рост образования тромбина как ведущее звено патогенеза ДВС происходит исключительно посредством активации внешних механизмов гемостаза, которые действуют с участием тканевого фактора свертывания крови и активированного седьмого фактора (VIIa) (рис. 20. 2). Угнетение активности тканевого фактора или VIIa полностью устраняет образование тромбина и ДВС, вызванные действием эндотоксина. Таким эффектом не обладает блокада действия внутренних (присущих самой крови и ее плазме) механизмов гемокоагуляции. При сепсисе и системной воспалительной реакции мононуклеарные фагоциты экспрессируют тканевый фактор свертывания в ответ на действие провоспалительных цитокинов. Не исключено, что также ведут себя эндотелиальные клетки.

Одним из ведущих звеньев патогенеза ДВС является недостаточность действия ингибиторов свертывания крови. При ДВС нарушены действия механизмов всех главных физиологических противосвертывающих систем: 1) антитромбина III; 2) белка С; 3) ингибитора тканевого фактора свертывания крови. У больных с диссеминированным свертыванием в плазме крови выявляют аномально низкую концентрацию антитромбина III, главного антагониста тканевого фактора на путях каскадных реакций свертывания. Причинами патологически низкого содержания антитромбина III являются: 1) его утилизация при ДВС; 2) разрушение антикоагулянта эластазой, высвобождаемой нейтрофилами, активированными для воспаления; 3) снижение синтеза антитромбина III. Угнетение системы протеина С — это следствие низкого образования данного белка, снижения активности эндотелиального тромбомодулина под действием провоспалительных цитокинов, а также прогрессирующего снижения содержания в плазме крови белка S (кофактора протеина С при их совместном противосвертывающем действии).

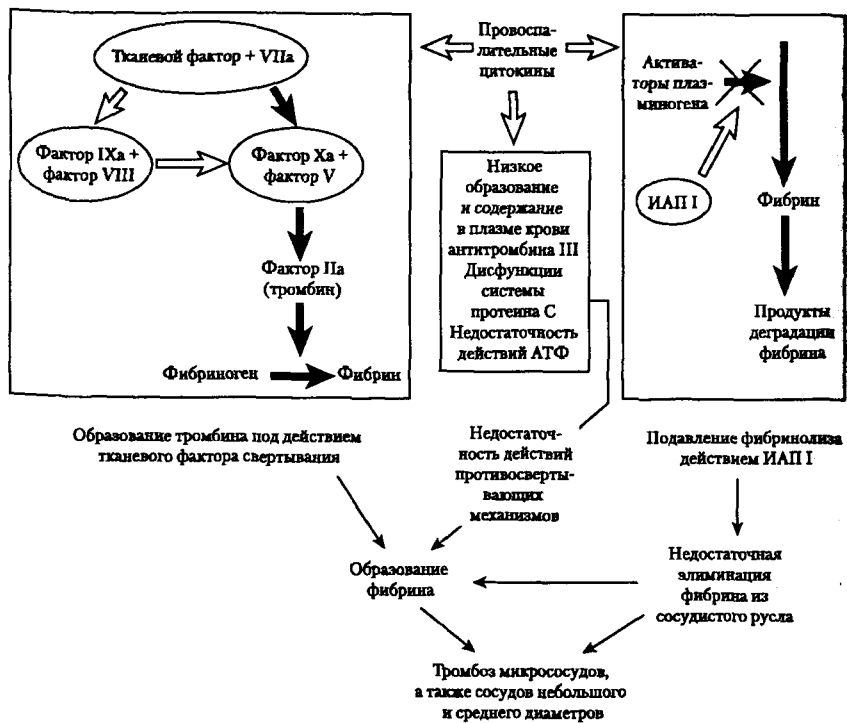


Рис. 20.2. Ведущие звенья патогенеза ДВС (При ДВС фибрин образуется под действием тканевого фактора свертывания крови; тканевой фактор (ТФ) под действием провоспалительных цитокинов появляется на поверхности мононуклеарных фагоцитов и эндотелиальных клеток, ТФ связывает и активирует фактор VII; комплекс ТФ и активированного фактора VII (VIIa) активирует фактор X прямо (черная стрелка) и опосредованно («прозрачные» стрелки), то есть через активацию фактора IX и фактор VIII. Активированный фактор X вместе с фактором V действуют на протромбин. В результате образуется тромбин. Одновременно происходят расстройства трех главных противосвертывающих систем: антитромбина III, белка С, а также ИТФ. Это усиливает образование фибрина при его недостаточной элиминации из сосудистого русла фибринолизом. Фибринолиз подавляется усиленным действием ИАП I, которое, угнетая активность активаторов плазминогена и снижая образование плазмина, тормозит деградацию фибрина. Под действием звеньев патогенеза ДВС образование фибрина (Ф) преобладает над его элиминацией из сосудистого русла. Избыточное образование Ф служит причиной распространенного микротромбоза).

Действие тканевого фактора — это ключевой момент индукции ДВС. Действиям тканевого фактора на путях каскадов реакций свертывания крови противостоят эффекты ингибитора тканевого фактора свертывания крови (ИТФ). Несмотря на то, что при ДВС не выявлены врожденные и приобретенные расстройства системы ИТФ, отсутствие нормальных влияний ИТФ на свертывание крови можно считать звеном патогенеза диссеминированного свертывания.

Угнетение фибринолитической активности — одно из звеньев патогенеза ДВС. При ДВС в крови фиксируют повышенную активность ингибитора активатора плазминогена первого типа (ИАП I). Напомним, что ингибитор является главным медиатором торможения фибринолитической системы.

Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Не существует одного теста, результаты которого могут подтвердить или отвергнуть развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Лишь результаты целой совокупности исследований могут косвенно свидетельствовать о диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС), если только пациент находится в патологическом состоянии, связанном с его высоким риском. Основаниями для диагноза ДВС служат:

1. Патологическое состояние и болезнь с повышенным риском диссеминированного свертывания.
2. Содержание тромбоцитов в крови меньше, чем $100\ 000$ в мм^3 , или быстрое снижение числа кровяных пластинок.
3. Увеличение времени свертывания крови: протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени.
4. Присутствие в плазме крови продуктов деградации фибрина.
5. Снижение концентрации в плазме крови биоактивных веществ, тормозящих свертывание: антитромбина III и др.

Снижение числа тромбоцитов — это чувствительный, хотя и недостаточно специфичный признак ДВС. Падение содержания кровяных пластинок в крови свидетельствует о системной активации тромбоцитов и о росте их системной утилизации по ходу действия внешних механизмов свертывания крови.

Увеличение времени свертывания может быть проявлением вторичного дефицита факторов свертывания, то есть коагулопатии потребления при ДВС. Следует учитывать, что время свертывания может расти под действием факторов, не обязательно связанных с ДВС: дефицит витамина К и др.

Концентрация фибриногена в плазме крови может при ДВС оставаться в пределах своих нормальных колебаний. Дело в том, что фибриноген — это один из белков острой фазы, концентрация которых в плазме крови растет при сепсисе и системной воспалительной реакции, патогенез которых составляет ДВС. Гипофибриногемия составляет патогенез лишь крайне тяжелого ДВС.

Определенным прогностическим значением при ДВС обладают результаты исследования в плазме крови ингибиторов свертывания крови, антитромбина III и белка С.

Определение содержания в сыворотке крови D-димеров (продуктов деградации фибрина) позволяет отличить ДВС от других патологических состояний, связанных со снижением числа тромбоцитов и увеличением времени свертывания.

Иногда затруднительно отличить друг от друга коагулопатию, обусловленную недостаточностью печени, и расстройства свертывания крови, вызванные ДВС. Дело в том, что при данных расстройствах свертывания крови результаты исследований являются почти идентичными. Тут помогает идентификация проявлений и следствий цирроза: портальная гипертензия и др. Кроме того, в дифференциальной диагностике необходимо использовать знание болезней и патологических состояний, ассоциированных с высоким риском ДВС. Следует учитывать, что при хронической и медленно прогрессирующей печеночной недостаточности величины показателей свертывания крови относительно стабильны, в то время как при ДВС они более динамичны.

До сих пор недоступными в повседневной клинической практике являются такие способы лабораторной диагностики ДВС, как определение содержания в плазме крови растворимого фибрина, концентрации в ней активирующего фрагмента протромбина F_{1+2} или комплексов тромбин-антитромбин. Чувствительность и специфичность последних двух способов определения ДВС составляет соответственно 80% и 90%.

Интенсивная терапия ДВС неэффективна, если обратному развитию под влиянием системы лечения не подвергается патологическое

состояние или болезнь, которые являются первичными по отношению к ДВС. На содержание терапии ДВС влияет преобладание того или иного звена его патогенеза. Терапия при преобладании коагулопатии потребления как причины патологической кровоточивости отличается от лечения при преимущественно системном тромбозе, обусловленном ДВС (Bick R.L., 1996).

Действие гепарина может ослабить свертывание крови, патологически усиленное сепсисом и системной воспалительной реакцией. Кроме того, действие гепарина при ДВС используется с целью предупреждения тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза. Следует заметить, что действие гепарина как антикоагулянта может быть опасным при коагулопатии потребления, обусловленной ДВС.

Использование гепарина можно считать оправданным, когда есть признаки преобладания тромбоза сосудов небольшого и среднего диаметров над коагулопатией потребления (молниеносная пурпура и др.). В таких случаях начинают непрерывную внутривенную инфузию раствора гепарина со скоростью 300–500 единиц в час. Рациональной альтернативой является введение фракционных доз низкомолекулярных гепаринов.

В настоящее время все шире используют ингибиторы тромбина, не действующие на антитромбин-III, то есть дисрудин и другие лекарственные средства. Эти препараты пока не могут заменить гепарин. Дело в том, что их действие связано с более высоким риском кровотечений.

При коагулопатии потребления дефицит тромбоцитов и коагулянтов в крови больного устраняют посредством трансфузий тромбоцитарной массы и плазмы. Для обратного развития коагулопатии потребления, которую обуславливает ДВС, необходима инфузия не менее шести международных единиц плазмы крови за 24 ч интенсивной терапии. Опасность трансфузий тромбоцитарной массы состоит в том, что данный препарат крови содержит следы активированных факторов свертывания крови, эффект которых может обострить коагулопатию потребления. Тромбоцитарная масса содержит только определенные коагулянты, тогда как у больных с ДВС с кровью в недостаточном количестве циркулируют все факторы свертывания крови.

Одной из целей интенсивной терапии, направленной на устранение ДВС, является восстановление физиологических отношений в системе свертывания крови. Напомним, что у пациентов с ДВС всегда в патогенезе действует недостаток в плазме антитромбина III. В насто-

ящее время в ходе клинико-экспериментальных исследований изучают эффективность препаратов антитромбина III в интенсивной терапии ДВС.

До сих пор нет свидетельств того, что массивная трансфузия донорской плазмы снижает риск коагулопатии потребления при начавшемся ДВС. Трансфузия препаратов концентратов факторов свертывания противопоказана при ДВС. Дело в том, что такие препараты могут содержать активированные факторы свертывания, действие которых может усилить ДВС и вторичную коагулопатию потребления. Кроме того, следует учитывать, что в настоящее время доступны концентраты какого-либо одного фактора, а ДВС обуславливает дефицит всех факторов свертывания крови.

Одно из звеньев патогенеза ДВС — это приобретенный дефицит антитромбина III. Не исключено, что эффекты препаратов на основе концентратов антитромбина III могут снизить тяжесть ДВС и улучшить исходы при патологических состояниях, его обуславливающих (сепсис, тяжелая раневая болезнь), если их применять в стадии гиперкоагулемии при диссеминированном свертывании.

Действие антифибринолитических средств может усилить синдром множественной системной недостаточности, связанный с ДВС, звеном патогенеза которого является отложение фибрина на сосудистой стенке микрососудов, а также их распространенный микротромбоз.

Не исключено, что в будущем средствами предупреждения ДВС будут являться (Levi M., ten Gate H., 1999):

1. Экзогенные антагонисты тканевого фактора свертывания крови (протеин С2, то есть рекомбинантный ингибитор комплекса, состоящего из тканевого фактора, а также активированных факторов VII и X).
2. Препараты активированного протеина С.

Литература

1. *Анохин П.К.* Узловые вопросы теории функциональной системы. — М.: Наука, 1980. — 197 с.
2. *Будко А.А.* Патогенетические механизмы расстройств транспорта газов и пути их коррекции при тяжелой сочетанной травме: Автореф. дис. ... доктора мед. наук: ВМедА, СПб., 1995. — 38 с.
3. *Валдина Е.А.* Заболевания щитовидной железы. — М.: Красная Звезда, 1993. — 223 с.
4. *Гаврилин С.В.* Оптимизация компенсаторных процессов внешнего дыхания интенсивной терапией при тяжелой сочетанной травме: Автореф. дис. ... доктора мед. наук: ВМедА, СПб., 1994. — 41 с.
5. *Жидков К.Л.* Критические состояния (диагностика и лечение). — Санкт-Петербург: Морсар АВ, 2000. — 160 с.
6. *Кеттайл В.М., Арки Р.А.* Патофизиология эндокринной системы (пер. с англ.) — М.: Бином, 2001. — 336 с.
7. *Козлов К.Л., Шанин В.Ю.* Ишемическая болезнь сердца. — СПб: Элби, 2002. — 351 с.
8. *Крыжановский Г.Н., Шанин В.Ю., Захаров В.И.* Экстраполяция теории нервных расстройств на практику лечения тяжелых ранений // Патофизиология экстремальных состояний: Сб. научных статей / ВМедА. — Санкт-Петербург, 1993. — С. 21 — 26.
9. *Крыжановский Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997. — 351 с.
10. *Мамардашвили М.К.* (публикация) // Вопросы философии. — 1991. № 5. — С. 3 — 25.
11. *Пригожин И., Стенгерс И.* Порядок из хаоса. Новый диалог «Человека с природой». М.: «Любомудрие», 1986. — С. 34 — 37, 47 — 50.
12. *Нормальная физиология / Под ред. К.В.Судакова.* — М.: Медицина, 1999. — 718 с.
13. *Стрельников А.А.* Патогенез посттравматических стрессовых расстройств у ветеранов локальных военных конфликтов: Автореф. дис. ... доктора мед. наук: ВМедА, СПб., 1998. — 39 с.
14. *Сыркин А.Л.* Инфаркт миокарда. — М.: 1991. — 304 с.
15. *Судаков К.В.* Общая теория функциональных систем. — М.: Медицина, 1984. — 224 с.
16. *Тимофеев И.В.* Патологическая анатомия и патогенез основных типов терминальных состояний при травмах и оперативных вмешательствах: Автореф. дис. ... доктора мед. наук: ВМедА, СПб., 1996. — 43 с.
17. *Хинтон Р.* Инсульт // Неврология / Под ред. М. Самуэльса; пер. с англ. — М.: Практика, 1997. — С. 293-316.
18. *Цыган В.Н.* Нейрофизиологические механизмы компенсации при травмах в экстремальных условиях военно-профессиональной деятельности: Автореф. дис. ... доктора мед. наук: ВМедА, СПб., 1995. — 40 с.
19. *Шанин В.Ю., Шанин Ю.Н., Захаров В.И., Анденко С.А.* Теория и практика анестезии и интенсивной терапии при тяжелых ранениях и травмах. — СПб.: ВМедА, 1993. — 78 с.
20. *Шанин В.Ю., Антипов А.Б., Будко А.А.* Реаниматологическое пособие при оказании доврачебной и врачебной помощи пострадавшим с тяжелыми травмами в чрезвычайных ситуациях // Воен.-мед. журн. — 1993. № 9. — С. 20–23.

21. Шанин В.Ю., Гаврилин С.В., Мусийчук В.В., Немченко Н.С. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности при тяжелой сочетанной травме с закрытыми повреждениями груди // Вестн. хирургии. – 1993. № 7 – 12. – С. 90 – 93.
22. Шанин В.Ю. Расстройства кровообращения и кардиогенный шок при тяжелых ранениях и травмах // Общая патология боевой травмы. / Под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб.: ВмедА, 1994. – С. 50–65.
23. Шанин В.Ю. Расстройства внешнего дыхания после тяжелых ранений и травм. Респираторный дистресс-синдром взрослых // Общая патология боевой травмы / Под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб.: ВмедА, 1994. – С. 37–50.
24. Шанин В.Ю., Гаврилин С.В. Оптимизация интенсивной терапии посттравматической острой дыхательной недостаточности у пострадавших в очагах массовых санитарных потерь // Актуальные проблемы военно-полевой хирургии и хирургии катастроф: Труды Воен.- мед. акад. – СПб., 1994. – Т. 239. – С. 30–36.
25. Шанин В.Ю., Гуманенко Е.К. Клиническая патофизиология тяжелых ранений и травм. – СПб.: Специальная литература. – 1995. – 135 с.
26. Шанин В.Ю. Стресс-протекторная роль опиоидергической системы в условиях ведения боевых действий // Физиология человека. – 1996. Т. 22, № 2. – С. 43–47.
27. Шанин В.Ю. Патогенез респираторного дистресс-синдрома как осложнения военно-травматического шока и острого периода тяжелой раневой болезни // Клин. медицина и патофизиология. – 1997. № 1. – С. 13–23.
28. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю. Анестезия при тяжелых огнестрельных и мино-взрывных ранениях // Вестн. хирургии – 1993. Т. 150, № 3–4. – С. 65–68.
29. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Цыган В.Н. Изменение регуляторных процессов при боевой травме // Общая патология боевой травмы. / Под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб.: ВмедА, 1994. – С. 17–37.
30. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю. Сохранение анестезиологическим пособием нормального функционирования системы внешнего дыхания после операций на органах верхнего этажа брюшной полости // Анестезиология и реаниматология. – 1991. № 5. – С. 5–6.
31. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. – СПб.: ЭЛБИ, 2003. – 122 с.
32. Шейман Д.А. Патофизиология почки (пер. с англ.). – М.: Бином, 1997. – 220 с.
33. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. – Санкт-Петербург: «Элби-СПБ», 2001. – 237 с.
34. Abraham E. Alterations in transcriptional regulation of proinflammatory and immunoregulatory cytokine expression of hemorrhage, injury and critical illness // New Horiz. – 1996. Vol. 4. – P. 184–193.
35. Abou-Snala N., MacIntyre N. Emergent management of acute asthma // MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA – 1996. Vol. 80. – P. 677–698.
36. Agmon Y., Brezis M. Acute renal failure: a multifactorial syndrome // Moving points in nephrology / Editors Bourke E., Mallick N.P., Pollak B.E). – Basel: Karger, 1993. – P. 123–118.
37. Alkhunazi A.M., Schrier R.W. Management of acute renal failure: new perspectives // Am. J. Kidney Dis. – 1996. Vol. 28. – P. 315–318.
38. Alpert J.S., Becker R.C. Pathophysiology, diagnosis and management of cardiogenic shock // The Heart, 8th ed. / Editors Schlant C., Alexander R.W., O'Rourke R.A. – N.Y.: McGraw-Hill, 1994. – P. 907–925.
39. American diabetes association: clinical practice recommendations // Diabetes care. – 1996. Vol. 19 (suppl. 1). – S. 1.
40. Anderson J.J., Toverud S.U. Diet and vitamin D: a review with an emphasis on human function // J. Nutr. Biochem. – 1994. Vol. 5. – P. 58–71.
41. Anderson S.T., Wilkins M., Weaver W.D. et al. Electrocardiographic phasing of acute myocardial infarction // J. Electrocardiol. – 1992. Vol. 1992. – P. 3–5.
42. Arias I.W., Boyer J.L., Chisari F. V., Fausto N., Schachter D., Shafritz D. The Liver: biology and pathophysiology. – Lippincot Williams and Wilkins: Philadelphia Baltimore, 2001. – 1088 p.
43. Aron D.C., Tyrrel J.B. Pituitary tumors: current concepts in diagnosis and management // West. J. Med. – 1995. Vol. 162. – P. 340–346.
44. Apstein C.S. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: remarkable results from a new prospective randomized trial // Circulation. – 1998. Vol. 98. – P. 2223–2226.
45. Atkinson S., Seifert E., Bihari D.J. A prospective, randomized double-blind controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group // Crit. Care Med. – 1998. Vol. 27. – P. 1409–1420.
46. Avunduk C. Manual of gastroenterology. – Lippincot Williams and Wilkins: Philadelphia Baltimore, 2002. – 512 p.
47. Baglin T. Disseminated intravascular coagulation // BMJ. – 1996. Vol. 312. – P. 683–687.
48. Bannerjee A.K., Kaul A., Bache E. et al. An audit of fatal acute pancreatitis // Postgrad. Med. J. – 1995. Vol. 71. – P. 472–475.
49. Barber A.E., Shires G.T. Cell damage after shock // New Horiz. – 1996. Vol. 4. – P. 161.
50. Basbaum A.J. Spinal mechanisms of acute and persistent pain // Reg. Anesth. Pain. Med. – 1999. Vol. 24. – P. 59–67.
51. Beal A., Cerra F. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction // JAMA. – 1994. Vol. 271. – P. 226–233.
52. Beale R., Bihari D.J. Multiple organ failure: the pilgrim's progress // Crit. Care Med. – 1993. Vol. 21. – S. 1.
53. Bengmark S., Gianotti L. Nutritional support to prevent and treat multiple organ failure // World J. Surg. – 1996. Vol. 20. – P. 474–477.
54. Bersten A.D., Heikkila J., Downs J. et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary oedema with continuous positive airway pressure delivered by face mask // N. Engl. J. Med. – 1991. Vol. 325. – P. 1825–1830.
55. Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment and assessment of therapeutic response // Semin. Thromb. Hemost. – 1996. Vol. 22. – P. 69–88.
56. Bochner B.S., Lichtenstein L.M. Anaphylaxis-current concepts // N. Engl. J. Med. – 1991. Vol. 324. – P. 1775–1785.
57. Bone R.C. Modulators of coagulation: a critical appraisal of their role in sepsis // Arch. Intern. Med. – 1992. Vol. 152. – P. 1381–1389.

58. *Boushey H.A., Fahy J. V.* Targeting cytokines in asthma therapy: round one // *THE LANCET*. – 2000. Vol. 356. – P. 2214–2115.
59. *Brandtzaeg P., Osnes J., Ovstebo R. et al.* Net inflammatory capacity of human septic shock plasma as evaluated by monocyte-based target cell assay: identification of interleukin – 10 as a major functional deactivator of human monocyte // *J. Exp. Med.* – 1996. Vol. 184. – P. 51–60.
60. *Braverman L.E.* Evolution of a thyroid status in patients with thyrotoxicosis // *Clin. Chem.* – 1996. Vol. 42. – P. 174–177.
61. *Brater G.* Diuretic therapy // *The New England journal of medicine*. – 1998. Vol. 339. – P. 387–395.
62. Brown H., Kozlowski R., Davey P. *Physiology and pharmacology of the heart*. – Oxford: Blackwell Science, 1997. – 542 p.
63. *Carr D.B.* Preempting the memory of pain. // *JAMA* – 1998. Vol. 279. – P. 114–1115.
64. *Carr D.B., Goudas L.C.* Acute pain. // *The Lancet*. – 1999. Vol. 353. – P. 2051–2061.
65. *Chernow B.* New advances in the pharmacologic approach to circulatory shock // *J. Clin. Anaesth.* – 1996. Vol. 8. – 67S.
66. *Cornwell J.W., Kennedy F., Rodriguez J.* The critical care of the severely injured patient. I. Assessing and improving oxygen delivery // *Surg. Clin. North. Am.* – 1996. Vol. 76. – P. 959–975.
67. Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue activator for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1997. Vol. 336. – P. 1621–1628.
68. *Cryer P.E., Gerich J.E.* Hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus: insulin excess and defective glucose counter-regulation // *Diabetes mellitus*, ed. 5 (editors Porte D.P., Sherwin R.S.). – New York: Elsevier, 1997. – P. 124–143.
69. *Colman R.W., Rubin R.N.* Disseminated intravascular coagulation due to malignancy // *Semin. Oncol.* – 1990. Vol. 17. – P. 172–186.
70. *D'Angelo A., Selhub J.* Homocysteine and thrombotic disease // *Blood*. – 1997. Vol. 90. – P. 1–11.
71. *DeKonback P., Ennis E.* Diabetic ketoacidosis // *Diabetes mellitus*, ed. 5 / Editors Porte D.P., Sherwin R.S. – New York: Elsevier, 1997. – P. 124–143.
72. *Deitch E.A.* Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy // *Ann. Surg.* – 1992. Vol. 216. – P. 117–128.
73. *Deitch E.A.* Multiple organ failure // Davis J.H. et al. (editors). *Surgery: a problem-solving approach*. – St Louis: Mosby, 1995. – P. 123–146.
74. *Domurat E. S., Elias A.N.* The endocrinology and pathophysiology of alcoholic cirrhosis and renal failure // *J. Natl. Med. Assoc.* – 1992. Vol. 84. – P. 153–166.
75. *Douglas S.* Acute tubular necrosis: diagnosis, treatment, and nursing implications // *Crit. Care. Med.* – 1992. Vol. 3. – P. 688–674.
76. *Epstein M.* Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and theory // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1994. Vol. 4. – P. 1735 (editorial).
77. *Fava M., Loyola S., Flores P., Huete I.* Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism // *Lancet*. – 1994. Vol. 343. – P. 576–577.
78. *Federation of State Medical Boards of the United States.* Model guidelines for the use of controlled substances for the treatment of pain. – Euleus, TX: The Federation of State Medical Boards of the United States, 1998. – 115 p.
79. *Fiel F., Perret C.* Permissive hypercapnia: how permissive should we be? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. Vol. 150. – P. 1722–1737.
80. *Flaaten H., Aardel S., Hevroy O.* Improved oxygenation using the prone position in patients with ARDS // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1998. N 3. – P. 329–334.
81. *Fourrier F., Chopin C., Goudemand J. et al.* Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies // *Chest*. – 1992. Vol. 101. – P. 816–823.
82. *Fromm R.E., Varon J.* Acute exacerbations of obstructive lung disease // *Postgrad. Med.* – 1994. Vol. 95. – P. 101–105.
83. *Fujii Y., Tanaka R., Takeuchi S. et al.* Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage // *J. Neurosurgery*. – 1994. Vol. 80. – P. 51–57.
84. *Fuster V. et al.* The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes: first of two parts // *N. Engl. J. Med.* – 1992a. Vol. 326. – P. 242.
85. *Fuster V. et al.* The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes: second of two parts // *N. Engl. J. Med.* – 1992b. Vol. 326. – P. 310.
86. *Fuster V., Verstrate M. (editors).* *Thrombosis in cardiovascular disorders*. – Philadelphia: Saunders, 1992. – 404 p.
87. *Gando S., Nakanishi Y., Tedo I.* Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in post-trauma disseminated intravascular coagulation: relation to multiple organ dysfunction syndrome // *Crit. Care Med.* – 1995. Vol. 23. – P. 1835–1842.
88. *Gavin L.A.* Thyroid crises // *Med. Clin. North Am.* – 1991. Vol. 75. – P. 179–182.
89. *Gennari F.J.* Hypokalemia // *N.E. J. Med.* – 1998. Vol. 339. – P. 451–458.
90. *Gershlick A.H., More R.S.* Treatment of myocardial infarction // *BMJ* – 1998. Vol. 316. – P. 280–284.
91. *Grippi M.A.* *Pulmonary physiology: A problem-oriented approach*. – Philadelphia: J.B. Lippincot, 1994. – 458 p.
92. *Gorelic F.S.* Acute pancreatitis // Yamada T. (editor) *Textbook of gastroenterology*. 2ed edition. – Philadelphia: Lippincot, 1995. – P. 2064–2091.
93. *Goldhaber Z.* Pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* – 1998. Vol. 339. – P. 93–105.
94. *Greenspan F.S.* *Basic and clinical endocrinology*. – Norwalk (Conn.): Appleton and Lange, 1991. – 694 p.
95. *Grossman W.* Diastolic dysfunction in congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1991. Vol. 325. – P. 1557–64.
96. *Gutierrez G., Wulf M.* Lactic acidosis in sepsis: a commentary // *Inten. Care Med.* – 1996. Vol. 22. – P. 6–16.
97. *Halperin M.L., Goldstein M.B.* *Fluid, electrolyte, and acid-base physiology*. – Philadelphia: Saunders, 1994. – 654 p.
98. *Hasan D., Vermeulen M. et al.* Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. – 1991. Vol. 20. – P. 747–753.
99. *Hasan D., Lindsey K.W., Vermeulen M.* Treatment of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage with serial lumbar puncture // *Stroke*. – 1991. Vol. 22. – P. 190–194.

100. *Haycock G.B.* The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone // *Pediatr. Nephrol.* – 1995. Vol. 375. – P. 375–341.
101. *Higuchi M., Aggarwal B.B., Yeh T.Y.* Activation of CPP3-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function // *J. Clin. Invest.* – 1997. Vol. 99. – P. 1351–1358.
102. *Hoes A.W., Grobbee D.E., Peet T.M. et al.* Do non-potassium-sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? // *Recent evidence. Drugs.* – 1994. Vol. 47. – P. 711–733.
103. *Holgate S.T.* Allergic disorders // *BMJ.* – 2000. Vol. 320. – P. 231–234.
104. *Hopkin J.M. et al.* Mycobacterial immunization in grass pollen immunization and rhinitis // *Thorax.* – 1998. Vol. 53 (supplement 4). – A 16.
105. *Hoffman B., Welte T.* The use of noninvasive pressure support for severe respiratory insufficiency due to pulmonary oedema // *Intensive Care Med.* – 1999. Vol. 25. – P. 15–20.
106. *Hulka F., Mullins R.J., Frank E.H.* Blunt brain injury activates the coagulation process // *Arch. Surg.* – 1996. Vol. 131. – P. 923–928.
107. *Ikizler T.A., Hakim R.M.* Nutrition in end-stage renal disease // *Kidney Int.* – 1996. Vol. 50. – P. 343–351.
108. *Imwald D., Roland M., Kuitert L., McKenzie A., Petros A.* Oxygen treatment for acute severe asthma // *BMJ.* – 2001. Vol. 323. – P. 98–100.
109. *Jackson G., Gibbs C.R.* ABC of heart failure. Pathophysiology // *BMJ* – 2000. Vol. 320. – P. 167–170.
110. *Jaffe D.L., Chung R.T., Friedman L.S.* Management of portal hypertension and its complications // *Med. Clin. North. Am.* – 1996. Vol. 80. – P. 1021–1048.
111. *Jenkinson S.G.* Oxygen toxicity // *New Horizons.* – 1993. Vol. 1. – P. 504–512.
112. *Johnson C.D.* Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 1996. Vol. 83. – P. 883–884.
113. *Jung T., Moesner R., Kieckhoff K. et al.* Mechanisms of deficient interferon- γ production in atopic states // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. Vol. 29. – P. 912–919.
114. *Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al.* Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. Vol. 77. – P. 346–349.
115. *Kaysen G.A.* Nonrenal complication of the nephrotic syndrome // *Annu. Rev. Med.* – 1994. Vol. 45. – P. 201–210.
116. *Kirby R.R., Gravenstein N.* Clinical anesthesia practice. – Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1994. – 563 p.
117. *Koeppen B.M., Stanton B.A.* Renal physiology. – StLouis: Mosby, 1997. – 345 p.
118. *Kofke W.A., Yonas H., Wechler L.* Neurointensive care // *Textbook of neuroanesthesia / Editor Kofke W.A.* – New York: McGraw-Hill, 1997. – P. 367–423.
119. *Kokko J.P., Tannen R.L.* Fluids and electrolytes. – Philadelphia: Saunders, 1996. – 731 p.
120. *Levi M., ten Gate H.* Disseminated intravascular coagulation // *The New England J. of Medicine.* – 1999. Vol. 341. – P. 586–592.
121. *Levisky M.G., Hall S.M., Mc-Donough K.H.* Cardiopulmonary physiology in anesthesiology. – New York: McGraw-Hill, 1997. – 432 p.
122. *Lin M., Yang Y.F., Chiang H.T. et al.* Reappraisal of continuous positive airway pressure in acute cardiogenic pulmonary oedema: short-term results and long-term follow-up // *Chest.* – 1995. Vol. 107. – P. 1379–1386.
123. *Lin R.Y., Sauter O., Newman T. et al.* Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute severe asthma // *Ann. Emerg. Med.* – 1993. Vol. 22. – P. 1847–1853.
124. *Lipkowski A.W., Carr D.B.* Neuropeptides: peptide and nonpeptide analogs // *Peptides: synthesis. Structure and applications / Editor Gutte B.* – New York: Academic Press, 1995. – P. 145–167.
125. *Lipworth B.J.* Leukotriene-receptor antagonists // *THE LANCET.* – 1999. Vol. 353. – P. 57–62.
126. *Lorente J., Garsia-Frade L., Landin L. et al.* Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome // *Crit. Care. Ved.* – 1993. Vol. 21. – P. 1287–1295.
127. *Lundin S., Mang H., Smütheis M., Stenquist O., Frostell C.* Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study // *Intensive Care Med.* – 1999. Vol. 25. – P. 911–919.
128. *Maas A.L. et al.* EBIC – guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain injury Consortium // *Acta Neurochir Wien.* – 1997. Vol. 139. – P. 286–294.
129. *Maier R.W., Bulger E.M.* Endothelial changes after shock and injury // *New Horiz.* – 1996. Vol. 4. – P. 211–217.
130. *Martinez F.D., Holt P.G.* Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma // *Lancet.* – 1999. Vol. 354 (pediatric supplement II). – P. 12–15.
131. *Matz R.* Hyperosmolar nonacidotic diabetes // *Diabetes mellitus, ed. 5 / Editors Porte D.P., Sherwin R.S.* – New York: Elsevier. – 1997. – P. 113–124.
132. *Martin P.Y. et al.* Mechanisms of disease: nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis // *New England J. of Medicine.* – 1998. Vol. 339. – P. 533–542.
133. *Masip J.L., Betbese A.J., Paez J. et al.* Noninvasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial // *THE LANCET.* – 2000. Vol. 356. – P. 2126–2132.
134. *McDougall I.R.* Graves disease // *Med. Clin. North Am.* – 1991. Vol. 75. – P. 79–82.
135. *McNally P.R.* GI/Liver secrets. – Lippincot Williams and Wilkins: Philadelphia Baltimore, 2001. – 699 p.
136. *Meijer A., Verheugt F.W., Werter C.J., Lie K.I. et al.* Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of APRICOT study // *Circulation.* – 1993. Vol. 87. – P. 1524–1530.
137. *Mergener K., Baillie J.* Acute pancreatitis // *BMJ.* – 1998. Vol. 316. – P. 44–48.
138. *Merskey H., Bogduk N., editors.* Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Report by the international association for the study of pain task force on taksonomy (The second edition). – Seattle: IASP Press, 1994. – 32 p.
139. *Millane T., Jackson G., Gibbs C.R. et al.* ABC of heart failure. Acute and chronic management strategies // *BMJ.* – 2000. Vol. 320. – P. 559–562.
140. *Milic-Emili J.* Applied physiology in respiratory mechanics. – New York: Springer, 1998. – 366 p.

141. *Modlin R.L., Godowski P.J.* The toll of innate immunity on microbial pathogens // *The New England Journal of Medicine*. – 1999. Vol. 340. – P. 1834–1835.
142. *Murray J.F., Nadel J.A.* Textbook of respiratory medicine. – Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1994. – 568 p.
143. *Nadler J.L., Rude R.K.* Disorders of magnesium metabolism // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 1995. Vol. 24. – P. 623–650.
144. Niv D., Devor M. Transition from acute to chronic pain // *Evaluation and treatment of chronic pain* / Editor Aronoff G.M. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1998. – P. 33–41.
145. *Okubo S., Nimuro F., Nishimura Y. et al.* Angiotensin-independent mechanism for aldosterone synthesis during extracellular fluid volume depletion // *J. Clin. Invest.* – 1997. Vol. 99. – P. 855–860.
146. *Orchoa J., Udekwu A., Billiar T. et al.* Nitrogen oxide levels in human septic shock // *Ann. Surg.* – 1991. Vol. 214. – P. 621–626.
147. *Packer M.* The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanisms of disease progression in heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. – Vol. 20. – P. 248–254.
148. *Palmer E.M., van Seventer G.A.* Human T-helper cell-differentiation is regulated by the combined action of cytokines and accessory cell-dependent co-stimulatory signal // *J. Immunology.* – 1997. Vol. 158. – P. 2654–2562.
149. *Parrillo J.F.* Shock syndromes related to sepsis // *Cecil Textbook of Medicine*. – New York: W.B.Saunders, 1998. – P. 8789–8838.
150. *Passmore A.P., Kondowe G.B., Jonstone G.D.* Caffeine and hypokalemia // *Ann. Intern. Med.* – 1986. Vol. 105. – P. 468.
151. *Paesen G.C., Adams P.L. et al.* Tick histamine-binding proteins isolation, cloning and three-dimensional structure // *Mol. Cell.* – 1999. Vol. 3. – P. 861–871.
152. *Pearson M.G., Spence D.P.S., Ryland I. et al.* Value of pulsus paradoxus in assessing acute severe asthma // *BMJ.* – 1993. Vol. 307. – P. 69.
153. *Piccioli A., Prandoni P., Ewenstein B.M. et al.* Cancer and venous thromboembolism // *Am. Heart J.* – 1996. Vol. 132. – P. 850–855.
154. *Pickup J., Williams J. editors.* Textbook of diabetes. – Oxford: Blackwell scientific publications, 1991. – 868 p.
155. *Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F. et al.* Prognostic signs and the role of operative management of operative management in acute pancreatitis // *Surg. Gynecol. Obstetrics.* – 1974. Vol. 139. – P. 69–81.
156. *Ranson J.H.C.* The current management of acute pancreatitis // *Adv. Surg.* – 1995. Vol. 28. – P. 93–112.
157. *Rifkin H., Porte D.P., editors.* Diabetes mellitus. Theory and practice. – New York: Elsevier, 1997. – 563 p.
158. *Rimmer J.M., Horn J.F., Gennari FJ.* Hyperkalemia as a complication of drug therapy // *Arch. Intern. Med.* – 1987. Vol. 147. – P. 867–869.
159. *Roberts L.R., Kamath P.S.* Ascites and hepatorenal syndrome: pathophysiology and management // *Mayo Clin Proc.* – 1996. Vol. 71. – P. 874.
160. *Rothen H.U. et al.* Prevention of atelectasis during general anesthesia // *Lancet.* – 1995. Vol. 345. – P. 1387–1393.
161. *Rose D.B.* Clinical physiology of acid base and electrolyte disorders (ed. 4). – New York: McGraw – Hill, 1994. – 556 p.
162. *Roumen R.M.H., Hendriks T., van der Jongerkrijg J. et al.* Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma: relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure // *Ann. Surg.* – 1993. Vol. 6. – P. 769–776.
163. *Rowe P.L.* Septic shock: finding the way through the maze // *THE LANCET.* – 1999. Vol. 354. – P. 2058.
164. *Rothen H.U. et al.* Prevention of atelectasis during general anesthesia // *Lancet.* – 1995. Vol. 345. – P. 1387–1393.
165. *Rubsamen K., Hornberger W., Kirchengast M. et al.* Inhibition of arterial thrombus formation in two canine models: comparison of ancrod, a fibrinogen-depleting agent, the thrombin-inhibitor r-hirudin, and the glycoprotein IIb/IIIa-receptor antagonist Ro 43-8857 // *Thromb. Haemostasis.* – 1995. Vol. 94: I. – P. 553–561.
166. *Ryan T.J.* Early revascularization in cardiogenic shock – a positive view of a negative trial // *New Engl. J. Med.* – 1999. Vol. 341. – P. 687–688.
167. *Santiago J. et al. (editors).* Medical management of insulin-dependent (type I) diabetes. Ed.2. – Alexandria, Va: American diabetes association, 1994. – 351 p.
168. *Scott S.* Recent advances in intensive care // *BMJ.* – 2000. Vol. 320. – P. 358–361.
169. *Shlag G., Redl H.* Shock, sepsis, and organ failure. – NY: Springer, 1999. – 562 c.
170. *Schnier R.W., Abraham T.* Hormones and hemodynamics in heart failure // *New England J. of Medicine.* – 1999. Vol. 341. – P. 577–585.
171. *Simioni P., Prandoni P., Zanon E. et al.* Deep vein thrombosis and lupus anticoagulant: a case-control study // *Thromb. Haemost.* 1996. – Vol. 76. – P. 187–189.
172. *Soergel K.H.* Acute pancreatitis // *Schlessinger M., Fordtran M. (editors).* Gastrointestinal disease. 5th edition. – Philadelphia: Saunders, 1993. – P. 1628–1653.
173. *Stedwell R.E., Allen K.M., Binder L.S.* Hypokalemic paralyses: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy // *Am. J. Emerg Med.* – 1992. Vol. 10. – P. 143–148.
174. *Steinberg W., Tenner S.* Acute pancreatitis // *N. Engl. J. of Med.* – 1994. Vol. 330. – P. 1198–1210.
175. *Stein P.D., Terrin M.L., Hales C.A. et al.* Clinical laboratory, roentgenographic findings in patients with acute pulmonary thromboembolism and no pre-existing cardiac disease // *Chest.* – 1991. Vol. 100. – P. 598–603.
176. *Stone G.W., Grimes C.L., O'Neil W.W.* Primary coronary angioplasty versus thrombolysis // *N. Engl. J. Med.* – 1997. Vol. 337. – P. 1168–1172.
177. *Svenson P.J., Dahlback B.* Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* – 1994. Vol. 330. – P. 517–522.
178. *The British Guidelines on Asthma Management: 1995 review and position statement* // *Thorax.* – 1997. Vol. 52 (suppl. 1). – S.1–20.
179. *Valtin H., Schafer J.A.* Renal function (the third edition). – Boston: Little, Brown, 1995. – 442 p.
180. *Vandenbroucke J.P., Helmerhorst F.M.* Risk of venous thrombosis with hormone-replacement therapy // *Lancet.* – 1996. Vol. 348. – P. 972.
181. *Waxman K.* Shock: ischemia, reperfusion and inflammation // *New Horiz.* – 1996. Vol. 4. – P. 153–161.

182. Weiss E.J., Bray P.F., Tayback M. et al. A polymorphism of platelet glycoprotein receptor is an inherited risk factor for coronary thrombosis // N. Engl. J. Med. – 1996. Vol. 334. – P. 1090–1094.
183. West J.B. Respiratory physiology. – New York: Oxford University Press, 1996. – 333 p.
184. Williams R.S. Apoptosis and heart failure // New England J. Med. – 1999. Vol. 341. – P. 759–761.
185. Wilson J.D., Foster D.W. William's textbook of endocrinology. (8th edition). – Philadelphia: Saunders, 1992. – 843 p.
186. Zukowska G.Z. Neuropeptide Y: a novel sympathetic stress hormone and more // Ann. NY Acad. Sci. – 1995. Vol. 771. – P. 219–221.

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Типовые механизмы расстройств функциональных систем как причины критических состояний	5
Типовые механизмы развития дефицитов полезных результатов функциональных систем как причин критических состояний	6
Типовые механизмы нарушения взаимодействия функциональных систем	13
Необратимые и вероятностные процессы расстройств функциональных систем	19
Глава 2. Кома	24
Повреждения структур головного мозга как причины ступора и комы	27
Токсемия и нарушения обмена веществ как причины ступора и комы	33
Частные причины бессознательных состояний	37
Принципы неотложной и интенсивной терапии больного, находящегося в коме	41
Глава 3. Острая соматическая боль	48
Механизмы индукции острой боли	50
Патогенетические механизмы острой соматической боли и действие анальгетиков	52
Источники активации стресс-реализующих систем в остром периоде тяжелой раневой болезни	56
Эстраполяция теорий патологических нейрональных интеграций (акад. Г.Н. Крыжановский) и анестезиологического пособия (проф. Ю.Н. Шанин) на практику лечения тяжелых раненых (результаты собственных исследований)	58
Сохранение анестезией нормального внешнего дыхания после операций на органах верхнего этажа брюшной полости (результаты собственных исследований)	67
Глава 4. Острая дыхательная недостаточность	77
Вентиляционная недостаточность и респираторный ацидоз	77
Патогенетически обоснованные подходы к устранению острой вентиляционной недостаточности	87

Способы ИВЛ	89
Этиология и патогенез артериальной гипоксемии	95
Неотложная терапия, направленная на устранение артериальной гипоксемии	97
Ателектаз как причина острой дыхательной недостаточности ..	101
Аспирация как причина острой дыхательной недостаточности	103
Пневмоторакс	105
Глава 5. Острая дыхательная недостаточность у больных с бронхиальной астмой	109
Патогенез артериальной гипоксемии и других критических состояний при обострении бронхиальной астмы	112
Связь патогенеза астматического статуса, обострения бронхиальной астмы с динамикой данных специальных исследований	118
Патогенетически обоснованная неотложная терапия при астматическом статусе	118
Искусственная вентиляция легких при астматическом статусе и обострении бронхиальной астмы	123
Перспективы совершенствования терапии при астматическом статусе и обострении бронхиальной астмы	131
Осложнения астматического статуса и обострения бронхиальной астмы	133
Глава 6. Острый инфаркт миокарда	135
Клеточные повреждения и дисфункции вследствие острого инфаркта миокарда	140
Связь признаков острого инфаркта миокарда и звеньев его патогенеза	143
Патогенетически обоснованная терапия острого инфаркта миокарда	146
Патогенетические принципы тромболизиса и дезагрегационной терапии в остром периоде инфаркта миокарда	150
Пути повышения эффективности терапии больных в состоянии острого инфаркта миокарда	156
Глава 7. Острая сердечная недостаточность	161
Острая сердечная недостаточность и дисфункции левого желудочка	161
Кардиогенный шок	163
Недостаточность митрального клапана как осложнение острого инфаркта миокарда и причина кардиогенного шока	165

Разрыв межжелудочковой перегородки как причина кардиогенного шока	168
Ишемия и инфаркт миокарда правого желудочка как причины кардиогенного шока	169
Гипертрофическая кардиомиопатия как причина кардиогенного шока	171
Тампонада сердца	174
Эмболия легочной артерии	174
Напряженный пневмоторакс	175
Миксома	175
Аортальный стеноз и патологическая гипертрофия левого желудочка как причины кардиогенного шока	175
Дилатационная кардиомиопатия	176
Кардиогенный отек легких	177
Патогенетически обоснованные подходы к устранению острой недостаточности системного кровообращения и насосной функции сердца	181
Неотложные обследование и лечение больного с острой сердечной недостаточностью	185
Глава 8. Острая почечная недостаточность	190
Преренальные острая почечная недостаточность и азотемия ...	191
Ренальная острая почечная недостаточность и азотемия. Этиология и патогенез	194
Обструктивная уропатия. Этиология и патогенез	197
Патогенетические принципы неотложной терапии при острой почечной недостаточности	198
Глава 9. Расстройства обмена воды и натрия как причины критических состояний	204
Патологические изменения объемов внеклеточной жидкости и циркулирующей крови	204
Состояние патологического снижения ОВнЖ и ОЦК	205
Внутривенные инфузии при дефиците объема внеклеточной жидкости	209
Гипонатриемия	211
Гипернатриемия	214
Глава 10. Нарушения обмена калия и кальция как причины критических состояний	219
Гипокалиемия	219
Действия лекарственных средств как причины гипокалиемии	221

Патологическое перемещение калия в клетку из внеклеточного сектора	224	Патогенез шока на клеточном уровне и путях метаболизма	325
Низкое потребление калия с пищей как причина гипокалиемии ..	226	Этиопатогенетическая классификация шока	331
Потери калия во внешнюю среду, не связанные с действием лекарств	226	Патогенез тяжелой раневой болезни в ее остром периоде	332
Патогенетически обоснованная неотложная коррекция гипокалиемии	228	Глава 16. Синдром множественной системной (полиорганной) недостаточности	340
Гиперкалиемия	232	Патогенез и клиническая картина синдрома множественной системной недостаточности	340
Неотложная коррекция гиперкалиемии	236	Респираторный дистресс-синдром взрослых	355
Гиперкальциемия и гиперпаратиреоз	237	Патогенетически обоснованные подходы к предупреждению и лечению синдрома множественной системной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома взрослых	359
Причины и патогенез гипокальциемии	241	Глава 17. Септический шок	367
Экстренное устранение опасных нарушений обмена кальция ..	244	Определения сепсиса и септического шока	367
Глава 11. Критические состояния, связанные с патологией печени	247	Индукция сепсиса и септического шока	369
Цирроз печени как патологическое состояние всего организма	248	Этиология и патогенез сепсиса и септического шока	375
Портальная гипертензия	252	Лечение при сепсисе, системной воспалительной реакции и септическом шоке	382
Патогенез осложнений портальной гипертензии	253	Глава 18. Анафилаксия	385
Печеночная энцефалопатия	257	Предупреждение анафилаксии	386
Глава 12. Острый панкреатит	261	Патогенез анафилактической реакции	391
Глава 13. Сахарный диабет как причина критических состояний	268	Глава 19. Тромбоэмболия легочной артерии	394
Диабетический кетоацидоз	268	Факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии	395
Патогенетические принципы лечения больных в состоянии диабетического кетоацидоза	275	Тромбофилия	397
Гипергликемическая гиперосмолярная некетотическая кома ..	277	Связь патогенеза и диагностики тромбоэмболии легочной артерии	399
Гипогликемия, связанная с сахарным диабетом	281	Лечение при тромбоэмболии легочной артерии	404
Глава 14. Эндокринопатии как причины критических состояний	287	Предупреждение тромбоэмболии легочной артерии	408
Этиология и патогенез гипотиреоза	287	Глава 20. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	411
Неотложное лечение при опасном обострении гипотиреоза и микседематозной коме	291	Этиология и патогенез диссеминированного внутрисосудистого свертывания	411
Этиология и патогенез гипертиреоза	293	Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания	417
Лечение тиреотоксического криза	295	Литература	421
Недостаточность секреции гормонов коры надпочечников как причина критического состояния	298		
Лечение острой недостаточности секреции гормонов коры надпочечников (острой адреналовой недостаточности)	302		
Глава 15. Шок и острый период тяжелой раневой болезни	304		
Регуляция системного и периферического кровообращения в физиологических условиях и при шоке	304		
Патогенетическая классификация стадий шока	323		

В.Ю. Шанин

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**