

МИЛЮКОВ В. Е.^{1,2}, БОГДАНОВ А. В.¹,
ЖАРИКОВ Ю. О.³, ТЕЛЕПАНОВ Д. Н.¹,
НГУЕН К. К.¹, МУРШУДОВА Х. М.^{1,4}

Значение надпочечников в регуляции гемодинамики при перитоните

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

²Институт усовершенствования врачей Медицинского учебно-научного клинического центра им. П. В. Мандрыка, Москва

³Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

⁴Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, Москва

e-mail: Milyucov@mail.ru

Реферат

Перитонит как жизнеугрожающее осложнение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости имеет огромное социальное и медицинское значение. Патогенез распространенного гнойного перитонита в настоящее время рассматривается в рамках концепции абдоминального (перитонеального) сепсиса, связанного с синдромом системной воспалительной реакции и развитием синдрома полиорганной недостаточности. Для возможности выполнения оперативного лечения перитонита необходимо стабильное функционирование систем жизнеобеспечения, одной из важных констант показателей достаточности функционирования которых служит стабильность показателей гемодинамики и, в частности, обеспечение стабильности артериального давления. В связи с тем, что гормоны надпочечников выполняют важные функции, обеспечивая стабильность показателей гемодинамики, для проведения патогенетически обоснованного лечения нарушений гемодинамики при распространенном гнойном перитоните необходимо понимание структурно-функциональных изменений надпочечников в динамике развития заболевания.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, недостаточность надпочечников, артериальное давление.

Внедрение современных хирургических и анестезиологических технологий открыло перед клиницистами большие перспективы, однако за последние годы не достигнуто значительных успехов в области лечения больных с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, осложненными перитонитом.

Во всем мире перитонит печально известен высокими показателями летальности, составляющими, по данным различных авторов, от 10 % до 67 % [17]. Наиболее частой причиной перитонита служат острые хирургические заболевания органов брюшной полости, где он развивается как осложнение основного заболевания в 20–79,8 % случаев.

Удельный вес перитонита как причины смерти при ущемленной грыже и остром холецистите составляет 61 %, а при остром аппендиците и прободной язве достигает 91 % [10, 21]. Немалую долю в структуре летальных исходов от перитонита составляют больные с панкреатитом и острой кишечной непроходимостью, среди которых количество умерших достигает 58,5–67 % [14]. При послеоперационном перитоните летальность увеличивается до 95 %, а в сочетании с полиорганной недостаточностью достигает 100 % [5, 10, 14, 17, 21].

Даже в случае излечения перитонита у этой категории больных часто возникает обширный круг

проблем, вызванных его последствиями, в список которых входят как функциональные нарушения (неинфекционные гастроэнтериты и колиты, функциональные кишечные нарушения, синдром слепой петли, дисфункция кишки после колостомии и энтеростомии), так и механические синдромы (непроходимость 12-перстной кишки, кишечные сращения (спайки), женское бесплодие). В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде после устранения перитонита также могут наблюдаться органические синдромы (эрозии и острые язвы желудка и 12-перстной кишки, послеоперационные вентральные грыжи, рубцовые изменения кожи), острая и хроническая хирургическая инфекция (свищи желудка и 12-перстной кишки, кишечные свищи, абсцессы брюшной полости, печени, флегмоны передней брюшной стенки, лигатурные свищи, послеоперационные рубцы и т.д.) [5]. Такие тяжелые осложнения, зачастую приводящие к инвалидизации выживших больных, значительно ухудшают качество их жизни и, как и высокие показатели летальности, имеют огромное социальное и медицинское значение.

На сегодняшний день патогенез перитонита рассматривается не только как ответ организма на конфликт патогенного агента и брюшины, с размножением инфекта и проникновением в кровоток бактериальных токсинов [17], он также представляет

собой сложный комплекс тяжелых патофизиологических реакций с нарушением функционирования различных органов и систем гомеостаза больного [11, 20].

Наиболее явно это прослеживается в условиях развития распространенного гнойного перитонита, с проявлением признаков полиорганной дисфункции и развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), т. е. истощением функциональных резервов органов и систем жизнеобеспечения больного. Многие российские и зарубежные специалисты рассматривают патогенез распространенного гнойного перитонита с точки зрения концепции абдоминального (перитонеального) сепсиса [8, 16], тесно связанного с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) и СПОН [11].

Для устранения причин, вызвавших перитонит и его последствия, требуется выполнение объемных, часто травматичных и неоднократных оперативных вмешательств. При этом сроки от начала заболевания до начала лечения напрямую связаны как с летальностью, так и с числом и тяжестью осложнений [8, 14, 17, 23]. Проведение раннего и активного лечения невозможно без стабилизации показателей функции таких жизненно важных систем, как система дыхания, кровообращения, выделения, и нормализации процессов осморегуляции. Больные с перитонитом требуют поддержания бесперебойной работы сердца, стабилизации показателей гемодинамики с восстановлением объема циркулирующей крови, поддержания адекватной легочной вентиляции и газообмена. Они нуждаются в нормализации микроциркуляции в органах и тканях, коррекции белкового, электролитного и кислотно-щелочного состава крови [23].

На решение этих задач в медицинских учреждениях затрачивается большое количество сил, средств и бесценного для больного времени. За исключением системы дыхания, поддержание работы которой длительное время способна осуществлять искусственная вентиляция легких, стабильность функционирования других жизненно важных органов и систем можно обеспечить в основном только медикаментозно. Для эффективного применения в лечении больных с перитонитом лекарственных средств необходимо ясно понимать патогенез изменений, происходящих во всех структурах организма, ответственных за поддержание стабильности жизненно важных констант.

В поддержании стабильности артериального давления при перитоните, как одной из основных и интегральных констант в обеспечении работы жизненно важных органов и систем, большую роль играют органы эндокринной системы. При этом надпочечники выступают важным участником сложной системы гормонального регулирования артериального давления [9, 19].

Как часть гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы, они во многом определяют формирование адекватной реакции организма на такой раздражитель, как инфицирование брюшинной полости. Известно, что в ответ на стрессорные раздражители (лихорадка, боль, операционная травма) центральная нервная система отвечает активацией

гипоталамуса, в срединном возвышении которого вырабатывается кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). Воздействуя на рецепторы второго типа клеток передней доли гипофиза, КРГ усиливает секрецию адренотропного гормона (АКТГ), а в ответ на повышение уровня АКТГ кора надпочечников увеличивает секрецию кортизола [47].

Как основной глюкокортикоид, синтезируемый в пучковой зоне коры надпочечников, кортизол играет важную роль в поддержании стабильности артериального давления, что имеет огромное значение для тканевой перфузии и, следовательно, функционирования всех органов и систем [47]. Предполагается, что в результате неконкурентного ингибирования рецепторов к КРГ липополисахаридами при перитоните может произойти снижение синтеза мРНК АКТГ и уменьшение продукции кортизола. При моделировании влияния инфекции на животных также отмечено значительное увеличение кортикостатина (пептид с анти-АКТГ-активностью), уменьшающего синтез кортизола [46].

Эти результаты экспериментальных исследований подтверждены клиническими наблюдениями, показывающими, что плазма, полученная от больных сепсисом, ухудшает синтез надпочечниками кортизола даже у здоровых людей-реципиентов [34]. При этом, в первую очередь, по своему механизму действия, направленному на поддержание артериального давления, глюкокортикоиды усиливают эффекты катехоламинов, увеличивая плотность адренергических рецепторов, ускоряя их синтез и предотвращая десенситизацию [44]. В свою очередь, не участвуя в рутинной регуляции физиологических процессов, катехоламины, включая синтезируемые мозгом веществом надпочечников адреналин, норадреналин и дофамин, являются существенным компонентом обеспечения острого ответа организма на любое повреждение. Как участники регуляции гемодинамики, они первыми реагируют на стресс, активируясь при отклонении показателей гомеостаза от нормы [13].

Катехоламины повышают возбудимость миокарда, облегчают атриовентрикулярную проводимость, способствуют значительному усилению и учащению сердечных сокращений, резко увеличивают разовую производительность сердца. Оказывая сложное фазное влияние на $\alpha_{1,2}$ и β_2 -адренорецепторы в стенках сосудов, катехоламины (адреналин) быстро поднимают систолическое артериальное давление без значительного изменения диастолического [13].

Воздействуя на сердечно-сосудистую систему и метаболизм, катехоламины также участвуют в обеспечении ускоренной доставки к органам с кровью питательных веществ.

В почках под влиянием дофамина уменьшается сопротивление почечных сосудов, увеличивается кровоток и почечная фильтрация, повышается натрийурез, активируется работа выделительной системы. Дофамин также может ингибировать синтез альдостерона (основной минералокортикоид надпочечников), понижая секрецию ренина и простагландинов почечной тканью.

В свою очередь, ухудшение кровоснабжения почек или повышение содержания ионов натрия, а также ангиотензина и альдостерона в плазме крови увеличивает уровень дофамина.

Предполагается, что этот физиологический механизм служит для коррекции ишемии почек и противодействует гиперальдостеронемии и гипернатриемии [1], что имеет важное значение при развитии СПОН.

Катехоламины имеют важное значение и для функционирования самих надпочечников [9, 28]. Они участвуют в активации ГГН-системы.

Воздействуя на гипоталамус, адреналин увеличивает синтез КРГ, повышает концентрацию кортизола в крови, тем самым усиливая собственное влияние на ткани, повышая устойчивость организма к стрессу и шоку [1, 17, 38]. Но действие такого механизма стимуляции ГГН-системы в течение длительного времени способно привести к истощению коры надпочечников, уменьшению секреции глюкокортикоидов. Также доказано, что глюкокортикоиды (ГК) уменьшают уровень циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и индуцируемую часть биосинтеза простагландинов, развивающуюся в ответ на поступление в организм липополисахаридов (ЛПС) [43]. Это приводит к снижению уровня болевого раздражения из очага воспаления, уменьшает выброс катехоламинов и способствует уменьшению стимуляции коры надпочечников [45].

Кроме синергии с катехоламинами, ГК влияют и на другие механизмы регуляции артериального давления. Хорошо известно, что ГК обладают мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, благодаря чему они широко используются в лечении различных воспалительных и иммунных заболеваний. Проникая в клетки и связываясь со специфическими рецепторами, они увеличивают скорость транскрипции различных генов [27]. Подобным механизмом действия ГК ограничивают продукцию оксида азота, синтезируемого в эндотелии и почти во всех клетках, включая гладкомышечные клетки сосудов ферментом, индуцибельной синтазой оксида азота (iNOs). Оксид азота (NO) служит мощным вазодилатором. У пациентов с сепсисом эндотоксины и цитокины стимулируют экспрессию iNOs [43]. ГК уменьшают цитокининдуцированную активацию нуклеарного (ядерного) фактора и подавляют экспрессию мРНК iNOs. Надо отметить, что нуклеарный (ядерный) фактор κ B (NF- κ раpрaB) служит одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за универсальные реакции клеток.

Он представлен семейством цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние и перемещаются в ядро, связываясь с промоторными участками более 300 различных генов [40]. При перитоните NF- κ раpрaB имеет важное значение, его уровень повышен у пациентов с сепсисом и тяжелобольных (с прогнозируемым летальным исходом). В покое NF- κ раpрaB находится в цитоплазме большинства клеток в изолированном состоянии (в комплексе со специфическими ингибирующими белками I κ B). Семейство I κ B включает I κ B α , I κ B β , I κ B γ /p105, I κ B δ /p100, I κ B ϵ и фактор-3

B-клеточной лимфомы (Bcl-3). После получения сигналов активации от поступающих цитокинов и эндотоксинов, в результате деградации I κ B-белка происходит освобождение NF- κ раpрaB [27]. ГК индуцируют синтез I κ B-белков, тем самым предотвращая активацию NF- κ раpрaB. Подобным образом ГК влияют и на активатор протеина-1 (AP-1), участвующего в воспалительных реакциях в легких [27]. При этом отмечено, что ГК также заметно усиливают действие препаратов, уменьшающих тканевую проницаемость [31]. Таким образом, противодействуя ЛПС, ГК поддерживают необходимую проницаемость и целостность сосудов, снижают проявления воспалительных реакций, участвуют в регуляции распределения воды в организме человека [47], что имеет большое значение для сохранения объема циркулирующей крови при перитоните.

После проведения недавних исследований при сепсисе стало уделяться большое внимание увеличению уровня фактора ингибирования миграции макрофагов (Migration Inhibitory Factor — MIF) [25]. Как мощный провоспалительный медиатор и физиологический контррегулятор глюкокортикоидов, MIF способен блокировать способность ГК стимулировать синтез I κ B-белков и, соответственно, повышать активность AP-1, NF- κ раpрaB [24]. Также MIF может противодействовать ГК в подавлении ими экспрессии цитоплазматической фосфолипазы-A2 — критического медиатора воспалительных реакций, с последующей экспрессией арахидоновой кислоты и фактора некроза опухоли (ФНО) [24], поэтому высокий уровень MIF у пациентов с сепсисом может сыграть значительную роль в ограничении функций как эндогенных, так и экзогенных ГК [25], в том числе направленных на стабилизацию артериального давления.

Отмечено, что за счет применения ГК у больных с сосудистым шоком повышается сердечный индекс [44]. Основным механизмом таких изменений функционирования сердечно-сосудистой системы принято считать уже отмеченное выше восстановление активности адренергических рецепторов. В то же время из литературы известно, что при перитоните у больных с недостаточностью кровообращения отмечается повышение в плазме концентрации альдостерона при низком содержании ренина и калия.

Предполагается, что в передней доле гипофиза из проопиомеланокортина при стрессорных реакциях в кровь выделяется как кортикотропин, так и имеющий с АКТГ общего предшественника β -липотропин. В клубочковой зоне коры надпочечников (синтезирующей альдостерон) для β -липотропина имеются рецепторы. Альдостерон непосредственно участвует в поддержании системного артериального давления и осмолярности крови. Посредством стимуляции альдостероном мРНК эпителиальных клеток дистальных отделов канальцев почек происходит синтез соответствующих белков (ферментов), включая белки-транспортёры Na из просвета канальца в эпителиальную клетку почечного канальца; Na,K-АТФазы, обеспечивающей удаление ионов натрия из клетки почечного канальца в межклеточное пространство

и переносящей ионы калия из межклеточного пространства в клетку почечного канальца; белков-транспортёров ионов калия из клеток почечного канальца в первичную мочу; цитратсинтазы, стимулирующей образование молекул АТФ, необходимых для активного транспорта ионов. Суммарным биологическим эффектом индуцируемых альдостероном белков является увеличение активной реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов, что вызывает задержку NaCl в организме и возрастание экскреции калия [9, 19]. Поглощение натрия сопровождается пассивным захватом воды с увеличением объема внеклеточной жидкости без значительного изменения концентрации натрия в плазме.

В свою очередь, отмечено, что при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, протекающих с явлениями тяжелой интоксикации, страдает функция печени, где осуществляется основной метаболизм альдостерона. При перитоните повышение синтеза альдостерона и снижение его метаболизма в печени вызывает угнетение функции юктагломерулярного аппарата почек с уменьшением выделения ренина и снижение уровня ангиотензина [33]. Ангиотензин — сильный вазоконстриктор прямого действия. Он сужает артерии и вены, повышая артериальное давление. Сосудосуживающая активность предшественника ангиотензина — ангиотензина II — определяется его взаимодействием с АТ1-рецептором. Получившийся лиганд-рецепторный комплекс активирует НАД-Н-оксидазу, а образующийся супероксид инактивирует NO. Этот процесс нарушается при повышении уровня альдостерона [19]. Важно отметить, что активация ангиотензина-II происходит при участии печени и легких, функционирование которых страдает с развитием при перитоните СПОН [3, 9]. При этом на 7–8-е сутки развития перитонита отмечаются грубые нарушения гормональной регуляции водно-электролитного баланса с извращением физиологических механизмов в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РАА) [33].

В то же время развивающаяся в определенный период при перитоните гипоальбуминемия, повышение активности симпатической нервной системы и высокие концентрации простагландинов могут отрицательно влиять на уровень секреции альдостерона значительно раньше [33]. Отрицательное влияние на секрецию минералокортикоидов оказывают и некоторые вещества пептидной природы — атриопептины, уровень которых увеличивается при сердечной и почечной недостаточности [39], также имеющих место при перитоните. Подавляя функцию РАА-системы, они уменьшают секрецию ренина и альдостерона, снижают продукцию антидиуретического гормона. В свою очередь, без альдостерона или при снижении его секреции почки могут терять с мочой чрезмерное количество натрия и, следовательно, воду и хлориды, что приводит к серьезному обезвоживанию пациента [2, 15]. Дефицит альдостерона также уменьшает внеклеточную осмолярность, в результате вода из интерстициального пространства устремляется внутрь клетки.

Это еще больше усугубляет дегидратацию и резко снижает массу циркулирующей плазмы. К перечисленным расстройствам присоединяется ацидоз, связанный со снижением выделения почками ионов водорода. Нарушение минералокортикоидной функции надпочечников, по мнению ряда авторов, имеет решающее значение в «секвестрации жидкости», приводя к дальнейшему обезвоживанию организма и прогрессированию СПОН [39].

Резкая дегидратация и уменьшение ОЦК, в свою очередь, способны привести к шоку. Доказано, что при «выпадении» одной из основных функций надпочечников — задержки в организме натрия и поддержания физиологической осмолярности внутренней среды — развивается гиповолемия, гипонатриемия и гиперкалиемия [9, 19, 29]. За пределами почек минералокортикоиды также оказывают классическое влияние через минералокортикоидные рецепторы (МР), которые экспрессируются в клетках эпителия [37]. МР обнаружены во многих тканях — эпителии почечных канальцев, кишечнике, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, нервной системе. Несмотря на то, что уровень циркулирующего кортизола имеет одинаковое сродство к МР и существенно выше уровня альдостерона, в ряде альдостерончувствительных тканей (кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах) минимальные концентрации альдостерона, взаимодействуя с мембранными (неядерными) рецепторами, приводят к активации «быстрых» кальциевых каналов и экспрессии протеинкиназы С. Такие эффекты, как отмечено, могут быть особенно важны для формирования сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Также потеря натрия, хлора и дегидратация тканей сопровождаются уменьшением всасывания электролитов в дистальных отделах толстой кишки [2]. Все это, в конечном счете, влияет на объем клеток, чувствительность их к воздействию других гормонов (включая, возможно, ГК) и на системный водно-солевой и кислотно-основной обмен в целом [9, 28]. Но несмотря на такую подробную изложенную в имеющейся литературе детализацию сложного и многофакторного влияния процессов на уровне действия альдостерона при перитоните, нами не найдено ясных ответов трактовки и оценки морфофункционального состояния клубочковой зоны коры надпочечников, непосредственно отвечающей за продукцию и секрецию этого гормона, во временных параметрах протекания всего заболевания, позволяющего оценить минералокортикоидную функцию надпочечников.

В то же время ряд исследователей отмечают, что количество секретируемого альдостерона в организме человека относительно ГК мало [9, 21], и в поддержании тонуса сосудов, как и в регуляции минерального обмена, ГК также занимают определенное место. Доказано, что при перитоните, в результате снижения уровня ГК, развития водно-электролитных нарушений, возникает генерализованная миопатия [2, 29]. В условиях надпочечниковой недостаточности при уменьшении выделения калия, за счет его экскреции дистальными отделами извитых каналь-

цев почек, происходит повышение уровня калия в сыворотке, межклеточной жидкости и в клетках. Такой избыток калия в сердечной мышце приводит к нарушению сократительной способности и возникновению локальных изменений трофики миокарда. Развивается миокардиодистрофия, аритмия. Снижаются функциональные резервы миокарда, общее периферическое сосудистое сопротивление и минутная производительность сердца [2].

При этом отмеченные нарушения работы сердца служат также яркими клиническими признаками гемодинамических расстройств при распространенном гнойном перитоните. Основным направлением действия ГК является участие в регуляции обменных процессов [9,19], нарушение которых служит важной составляющей механизма развития ССВР и СПОН, так как приводит к формированию невосполнимого энергетического дефицита, нарушению деятельности и регенерации жизненно важных органов. Глюкокортикоиды в целом обеспечивают адаптацию организма к факторам агрессии внешней среды, под которыми понимают весь комплекс воздействий на организм, начиная от инфекционных и травмирующих агентов и заканчивая эмоциональным стрессом. Повышение уровня ГК при этих состояниях является одним из механизмов адаптации организма к факторам агрессии. Регулируя экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, ГК изменяют скорость белкового синтеза, оказывая свое влияние практически на все ткани организма [19]. В большинстве органов (за исключением печени) ГК подавляют синтез ДНК, РНК, оказывая катаболическое действие на мышцы, жировую, лимфоидную ткани, кожу и кости [9, 19, 47]. Тем самым ГК стимулируют высвобождение субстратов, аминокислот из периферических тканей и свободных жирных кислот из жировой ткани, необходимых для глюконеогенеза и активного белкового синтеза [29]. Этот эффект имеет для организма адаптивную направленность и особенно важен у больных с перитонитом и в послеоперационном периоде. Однако некоторые авторы считают, что такие нарушения обмена веществ способствуют развитию сердечно-сосудистой недостаточности, что подтверждается замеченной связью изменений концентрации АКГ, кортизола и стадии недостаточности кровообращения [2].

Многие исследователи отмечают, что цитокины при прогрессировании перитонита и сепсисе могут внести большой вклад в активацию деятельности ГГН-системы. Фактор некроза опухоли, ИЛ-1 и ИЛ-6 — одни из наиболее вовлеченных в этот процесс. По мнению одних исследователей, они могут как независимо, так и синергически стимулировать ГГН-систему [42], что увеличивает секрецию гипоталамусом КРГ и повышает уровень ГК. При этом у пациентов с сепсисом глюкокортикоидный путь обратной связи регулирования секреции КРГ и АКГ подавлен, что делает возможным постоянную и устойчивую секрецию АКГ, даже при повышенном уровне кортизола. Но такая длительная стимуляция ГГН-системы все же способна привести к истощению коры надпочечников, вызывая тем самым

надпочечниковую недостаточность [30], со всеми вытекающими последствиями. В то же время адренокортикоциты имеют богатый рецепторный аппарат и так же, возможно, подвержены влиянию цитокинов. Некоторые исследователи даже предполагают, что ФНО не только подавляет реакцию гипоталамуса на КРГ, но и ингибирует стимулирующее действие АКГ на клетки надпочечников, уменьшая синтез кортизола [32]. Такие расхожие мнения свидетельствуют об сложном характере влияния цитокинов на функционирование ГГН-системы. Существует вероятность развития и сепсисиндуцированной периферической глюкокортикоидной резистентности, влияющей на выполнение гормонами своих функций. В ряде исследований отмечено снижение аффинности глюкокортикоидных рецепторов в лейкоцитах периферической крови у пациентов с сепсисом в сравнении со здоровыми людьми [41]. В наблюдениях за больными с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой также присутствует периферическая глюкокортикоидная резистентность. При этом доказано, что чрезмерная активность таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6, уменьшает сродство глюкокортикоидных рецепторов к кортизолу в тканях-мишенях [22]. Экспериментальные исследования показали, что выраженность и активность фиксации глюкокортикоидных рецепторов отличается в тканях (мышцы), вовлеченных в воспалительный процесс при сепсисе, и в мононуклеарных моноцитах периферической крови. Одним из возможных объяснений этих фактов служит то, что чувствительность к ГК увеличивается в периферических тканях, в то время как в области воспаления с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов она может быть снижена [41]. Такие механизмы блокирования активности глюкокортикоидов способны значительно препятствовать оказанию положительного влияния на стабилизацию гемодинамических показателей; способствовать снижению функциональной активности ГК, особенно при их системной нехватке или увеличении уровня провоспалительных цитокинов на местном уровне в воспаленной брюшине.

Как уже отмечено, ГК играют важную роль в поддержании артериального давления, но развитие гипотонии при перитоните объяснимо не только снижением чувствительности миокарда и сосудистой стенки к катехоламинам и ангиотензину. Ряд авторов связывают падение артериального давления с нейрогормональной активацией почечных АТФ-зависимых калиевых каналов предсердным натрийуретическим пептидом, или кальцитонин генсвязывающим пептидом и аденозином [36], а также чрезмерно низким уровнем вазопрессина и, возможно, цитокининдуцированным понижением экспрессии рецепторов вазопрессина [26]. При этом, как и при любых формах проявления недостаточности надпочечников, наблюдаемых у пациентов с сепсисом, эти причины также приводят к снижению сосудистого сопротивления и сердечного выброса [44].

Сознательно не акцентируя первоначально внимание на возможности первичного поражения надпочечников, мы лишь хотели подчеркнуть сложные

условия, в которых им приходится функционировать при распространенном гнойном перитоните. В то же время, являясь основным эффектором ГГН-системы, надпочечники принимают на себя двойную нагрузку за счет гормональной стимуляции и медиаторно-токсического воздействия [38]. Это, по мнению ряда авторов, делает повреждение надпочечников в условиях распространенного гнойного перитонита, сопряженного с развитием ССВР и СПОН, неизбежным, так как они вовлечены в общее страдание органов и систем [6, 16]. При этом манифестация проявлений острой недостаточности надпочечников, как правило, выражается универсальной реакцией — падением артериального давления, коллапсом [2, 9, 18].

Наблюдения различных авторов указывают, что недостаточность функции надпочечников — частый спутник пациентов с сепсисом и тесно связана с неблагоприятным исходом заболевания [22, 33]. При эндогенной интоксикации, как правило, происходит повреждение сосудистой стенки и паренхимы органов различными веществами, поступающими в кровотоки [15]. Следовательно, максимальный объем повреждений надо ожидать в органах с избыточным кровоснабжением, в том числе в надпочечниках. При изучении токсинов, транслицирующихся из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток и активизирующих работу ГГН-системы, помимо ЛПС, отмечена достаточно большая роль соединений с индоламиноергическими связями. Они в больших количествах отмечены в тканях надпочечников, но эффект, оказываемый ими, в настоящий момент до конца не изучен [28]. В то же время в условиях экспериментального острого эндотоксикоза в надпочечниках животных развиваются выраженные деструктивные изменения, массивная альтерация клеток коркового и мозгового вещества с резкой вакуолизацией и делипидизацией клеточной цитоплазмы. Некоторые из авторов отмечают определенную систему в потери функционально полноценных клеток, где степень повреждения адренкортикоцитов имеет следующую последовательность: сетчатая зона, мозговое вещество, клубочковая зона, пучковая зона.

Отмеченная разнородность реакции коркового и мозгового вещества, по мнению исследователей, объ-

ясняется различным типом регуляции и особенностями кровоснабжения коркового и мозгового вещества надпочечников [4]. Другие исследователи считают, что это обусловлено свойствами секретируемых гормонов [35]. В то же время описано развитие в надпочечниках очагов некрозов, где при поражении более 90 % паренхимы развивается острая недостаточность надпочечников [9, 18]. Как правило, эти наблюдения носят посмертный характер и не дают информации о начальных этапах и стадиях патологических преобразований, лишь констатируя окончательный итог.

Таким образом, секреция гормонов различных отделов надпочечников, находящихся в тесном взаимодействии с различными системами регуляции показателей гомеостаза, служит при перитоните важным элементом в поддержании такой константы гомеостаза, как артериальное давление [22]. Низкая, как и неадекватная, функциональная активность гормонов надпочечников в условиях распространенного гнойного перитонита способна привести к выраженным нарушениям гемодинамики, сходным по своим проявлениям с септическим шоком [22].

При этом снижение эффективной деятельности гормонов коры надпочечников может происходить в результате влияния различных патогенетических факторов, оказывающих воздействие на все звенья функционирования ГГН-системы, включая надпочечники. Между тем при распространенном гнойном перитоните, как и при сепсисе, возможность развития недостаточности надпочечников в результате их первичного повреждения, на наш взгляд, исследована в недостаточной степени.

В то же время проводимое медикаментозное лечение, без учета функционального состояния надпочечников, направленное на поддержание стабильности артериального давления при распространенном гнойном перитоните, будет осуществляться, в определенном смысле, вслепую. На наш взгляд, для лучшего понимания структурно-функциональных изменений надпочечников в условиях перитонита необходимы комплексные морфофункциональные исследования. Результаты этого исследования могут способствовать проведению патогенетически обоснованной терапии и улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Литература

1. Ашмарин И. П., Ещенко Н. Д., Каразеева Е. П. *Нейрохимия в таблицах и схемах*. М.: Экзамен, 2007. 143 с.
2. Борисов А. Е., Краснов Л. М., Федоров Е. А. и др. *Хроническая и острая надпочечниковая недостаточность в хирургической практике* // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2006. № 165(6). С. 59–62.
3. Брискин Б. С. *Полиорганная недостаточность или полиорганная несостоятельность, как проявление системной реакции организма* // Невостребованные хирургические мысли. М.: Литература, 2006. С. 146–149.
4. Востриков С. М., Калашикова С. А., Заринова А. А. и др. *Морфофункциональное исследование надпочечников, щитовидной железы и яичников кошек при хроническом эндотоксикозе* // Современные наукоемкие технологии. 2005. №2. С. 35–36.
5. Гаин Ю. М., Леонович С. И., Алексеев С. А. Син-

дром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. Молодечно, 2001. 268 с.

6. Гельфанд Б. Р. *Сепсис: современное состояние проблемы* // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. № 3. С. 69–70.

7. Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Багдатьян В. Е., Топазова Е. Н. *Синдром полиорганной недостаточности у больных перитонитом* // Хирургия. 1988. № 2. С. 73–76.

8. Гостищев В. К., Сажин В. П., Авдовенко А. Л. *Перитонит*. М., 2002. 240 с.

9. Дедов И. И., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. *Недостаточность надпочечников: учеб. пособие для системы послевузов. проф. образования врачей*. М.: ВУНМИЦ Росздрава, 2006. 312 с.

10. Ерюхин И. А., Багненко С. Ф., Григорьев Е. Г. и др.

Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы // *Инфекции в хирургии*. 2007. Т. 5. № 1. С. 6–12.

11. Ерюхин И. А., Шляпников С. А., Ефимова И. С. Перитонит и абдоминальный сепсис // *Инфекции в хирургии*. 2004. № 2 (1). С. 2–8.

12. Карабаева А. Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки // *Нефрология*. 2006. Т. 10. №1. С. 25–34.

13. Кэттайл В. М., Арки Р. А. Патопфизиология эндокринной системы / пер. с англ. СПб.; М.: Невский Диалект; БИНОМ, 2001. 336с.

14. Макушкин Р. З., Байчоров Э. Х., Хациев Б. Б. и др. Повторные хирургические вмешательства при распространенном гнойном перитоните // *Хирург. журн. им. Н. И. Пирогова*. 2009. № 11. С. 18–23.

15. Новочадов В. В., Писарев В. Б., Фролов В. И. Вегетативная дисрегуляция как компонент пато- и морфогенеза хронического эндотоксикоза // *Вестник Волгоград. гос. мед. ун-та*. 2004. № 10. С. 7–11.

16. Савельев В. С. Абдоминальный сепсис — современная концепция и вопросы классификации // *Анналы хирургии*. 1999. №6. С. 14–18.

17. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И. Перитонит. М.: Литера, 2006. С. 206.

18. Фадеев В. В. Острая надпочечниковая недостаточность // *Врач*. 2005. №3. С. 60–61.

19. Фадеев В. В. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): реком. для врачей. М.: Медпрактика, 2008. 44 с.

20. Федоров В. Д., Гостищев В. К., Ермолов А. С., Багницкая Т. Н. Современные представления о классификации перитонита и системной оценке тяжести состояния больных // *Хирургия*. 2000. № 4. С. 58–62.

21. Яковлев С. В., Козлов Е. Б., Гельфанд С. В. и др. Антимикробная профилактика перитонита // *Инфекции в хирургии*. 2007. Т. 5. №4. С. 10–14.

22. Annane D., Sébille V., Troché G. et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin // *JAMA*. 2000. № 283. P. 1038–1045.

23. Basu A., Pai D. R. Early elevation of intraabdominal pressure after laparotomy for secondary peritonitis: a predictor of relaparotomy? // *World J. Surg*. 2008. Vol. 32. № 8. P. 1851–1864.

24. Baugh J. A., Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor // *Crit. Care Med*. 2002. № 30. P. S27–S35.

25. Beishuizen A., Thijs L. G., Haanen C. et al. Macrophage migration inhibitory factor and hypothalamo-pituitary-adrenal function during critical illness // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001. № 86. P. 2811–2816.

26. Bucher M., Hobbhahn J., Taeger K., Kurtz A. Cytokine-mediated downregulation of vasopressin V(1A) receptors during acute endotoxemia in rats // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol*. 2002. № 282. P. R979–R984.

27. DeBosscher K., Berghe W. V., Haegeman G. Mechanisms of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors // *J. Neuroimmunol*. 2000. № 109. P. 16–22.

28. Dunn A. J., Ando T., Brown R. F., Berg R. D. HPA axis activation and neurochemical responses to bacterial translocation from the gastrointestinal tract // *Ann. NY Acad. Sci*. 2003. Vol. 992. P. 21–29.

29. Guillaumondegui O. D., Gunter O. L., Patel S. et al. Acute adrenal insufficiency may affect outcome in the trauma patient // *J. Am. Surg*. 2009. № 75(4). P. 287–290.

30. Ihle B. U. Adrenocortical response and cortisone replacement in systemic inflammatory response syndrome // *Anaesth. Intensive Care*. 2001. № 29. P. 155–162.

31. Ishida H., Irie K., Suganuma T. et al. A lipid A analog ONO-4007 induces tolerance to plasma leakage in mice // *Inflamm. Res*. 2002. Vol. 51. № 1. P. 38–43.

32. Jaattela M., Ilvesmaki V., Voutilainen R. et al. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme expression in cultured human fetal adrenal cells // *Endocrinology*. 1991. № 128. P. 623–629.

33. Jurney T. H., Cockrell J. L., Lindberg J. S. et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients: correlation with degree of illness and mortality // *Chest*. 1987. № 92. P. 292–295.

34. Keri G., Parameswaran V., Trunkey D. D., Ramachandran J. Effects of septic shock plasma on adrenocortical cell function // *Life Sci*. 1981. № 28. P. 1917–1923.

35. Kotake Y., Sang H., Tabatabaie T. et al. Interleukin-10 overexpression mediates phenyl-N-tert-butyl nitrone protection from endotoxemia // *Shock*. 2002. Vol. 17. № 3. P. 210–216.

36. Landry D. W., Oliver J. A. Mechanisms of disease: the pathogenesis of vasodilatory shock // *N. Engl. J. Med*. 2001. № 345. P. 588–595.

37. Lecour S. et al. Intradrenal direction of nitric oxide using electron spin resonance spectroscopy in hypertensive lipopolysaccharide-treated rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2002. Vol. 40. № 1. P. 9–17.

38. Li C. Y., Chou T. C., Lee C. H. et al. Adrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory protein-1 alpha in human monocytes: the role of beta-adrenergic receptors // *Anesth. Analg*. 2003. Vol. 96. № 2. P. 518–523.

39. Marshall J. C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome // *Crit. Care Med*. 2001. Vol. 29. № 1. P. 599–616.

40. Medicherla R., Leers-Sucheta S., Luo Y., Azhar S. Age-dependent modulation of NF-kappaB expression in rat adrenal gland // *Mech. Ageing Dev*. 2002. Vol. 123. № 9. P. 1211–1227.

41. Molijn G. J., Koper J. W., Van Uffelen J. C. et al. Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis and septic shock // *Clin. Endocrinol*. 1995. № 43. P. 197–203.

42. Perlstein R. S., Whitnall M. H., Abrams J. S. et al. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo // *Endocrinology*. 1993. № 132. P. 946–952.

43. Pleiner J., Heere-Ress E., Langenberger H. et al. Adrenoceptor hyporeactivity is responsible for Escherichia coli endotoxin-induced acute vascular dysfunction in humans // *Arterioscler. Thromb. Biol*. 2002. № 22. P. 95–100.

44. Saito T., Takanashi M., Gallagher E. et al. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay // *Intensive Care Med*. 1995. № 21. P. 204–210.

45. Santini G., Patrignani P., Sciulli M. G. et al. The human pharmacology of monocyte cyclooxygenase 2 inhibition by cortisol and synthetic glucocorticoids // *Clin. Pharmacol. Ther*. 2001. № 70. P. 475–483.

46. Tominaga T., Fukata J., Hayashi Y. et al. Distribution and characterization of immunoreactive corticostatin in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Endocrinology*. 1992. № 130. P. 1593–1598.

47. Zaloga G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency // *Crit. Care Clin*. 2001. № 17. P. 25–41.

The value of adrenal hemodynamic regulation in peritonitis

¹ *First Moscow Medical State University I. M. Sechenov*

² *Department of military surgery, RF DM State Institute for Physician,s Advanced training, P. V. Mandryka Medical Education and Research Medical Center, Moscow*

³ *Research Institute of Human Morphology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

⁴ *N.V. Sklifosovskogo Scientific Research Institute of Ambulance, Moscow*

e-mail: Milyucov@mail.ru

Abstract

Peritonitis, as life-threatening complication of acute surgical abdominal diseases has enormous social and medical significance. Pathogenesis widespread purulent peritonitis is currently being considered within the concept of the abdominal (peritoneal) sepsis associated with systemic inflammatory response syndrome and the development of multiple organ dysfunction syndrome. To be able to perform surgical treatment of peritonitis needs a stable functioning of life-support systems, one of the most important constants adequacy operation which serves hemodynamic stability and, in particular, to ensure the stability of blood pressure. Due to the fact that adrenal hormones have important functions, providing hemodynamic stability, for pathogenesis based treatment of hemodynamic disturbances at widespread purulent peritonitis requires an understanding of the structural and functional changes in the dynamics of adrenal disease.

Keywords: generalized purulent peritonitis, adrenal insufficiency, blood pressure.

References

1. Ashmarin I. P., Eshhenko N.D., Karazeeva E.P. *Nejrohimiya v tablicah i shemah*. M.: Jekzamen, 2007. 143 p. [Neurochemistry in schemes and tables]. (In Russian).
2. Borisov A. E., Krasnov L. M., Fedorov E. A. et al. *Hronicheskaja i ostraja nadpochechnaja nedostatochnost' v hirurgicheskoj praktike // Vestnikhirurgii*. I. I. Grekova. 2006. no 165 (6). p. 59–62. [Chronic and acute adrenal insufficiency in surgical practice]. (In Russian).
3. Briskin B.S. *Poliorgannaja nedostatochnost' ili poliorgannaja nesostojatel'nost', kak proyavlenie sistemnoj reakcii organizma // Nevostrebovannye hirurgicheskie mysli*. M.: Literatura, 2006. p. 146–149. [Polyorgan insufficiency or polyorgan insolvency, as manifestation of system reaction of an organism]. (In Russian).
4. Vostrikov S.M., Kalashnikova S.A., Zaripova A.A. et al. *Morfofunkcional'noe issledovanie nadpochechnikov, shhitovidnoj zhelezy i yaichnikov koshek pri hronicheskom jendotoksikoze // Sovremennye naukoemkie tehnologii*. 2005. no 2. p. 35–36. [Morphofunctional research of adrenal glands, thyroid glands and ovaries of cats at chronic endothoxicois]. (In Russian).
5. Gain Ju.M., Leonovich S.I., Alekseev S.A. *Sindrom jeneral'noj nedostatochnosti pri peritonite: teoreticheskie i prakticheskie aspekty, diagnostika i lechenie*. Molodechno, 2001. 268p. [Syndrome of enteric insufficiency at peritonitis: theoretical and practical aspects, diagnostics and treatment].
6. Gel'fand B. R. *Sepsis: sovremennoe sostojanie problem // Infekcii i antimikrobnaja terapija*. 2001. no 3. P. 69–70. [Sepsis: current state of a problem]. (In Russian).
7. Gologorskij V.A., Gel'fand B.R., Bagdat'ev V.E., Topazova E.N. *Sindrom poliorgannoj nedostatochnosti u bol'nyh peritonitom // Surgery*. 1988. no 2. P. 73–76. [Polyorgan insufficiency syndrome in patients with peritonitis]. (In Russian).
8. Gostishhev V. K., Sazhin V. P., Avdovenko A. L. *Peritonit*. M., 2002. 240 p. [Peritonitis]. (In Russian).
9. Dedov I.I., Fadeev V.V., Mel'nichenko G.A. *Nedostatochnost' nadpochechnikov: ucheb. Posobie dlja sistemy poslevuzov. prof. obrazovanija vrachej*. M.: VUNMC Roszdrava, 2006. 312 p. [Adrenal gland insufficiency]. (In Russian).
10. Erjuhin I. A., Bagnenko S. F., Grigor'ev E. G. et al. *Hirurgicheskaja infekcija brjushnoj polosti: tekushhee sostojanie i blizhajshee budushhee v reshenii fakticheskoy klinicheskoy problemy // Infections in surgery*. 2007. V. 5. no 1. p. 6–12. [Abdominal Surgical Infection: current state and the near future in the solution of an actual clinical problem]. (In Russian).
11. Erjuhin I.A., Shljapnikov S.A., Efimova I.S. *Peritonit i abdominal'nyj sepsis // Infections in surgery*. 2004. no 2 (1). P. 2–8. [Peritonitis and abdominal sepsis]. (In Russian).
12. Karabaeva A. Zh. *Al'dosteron, serdechno-sosudistaja sistema i pochki // Nephrology*. 2006. V.10. no1. P. 25–34. [Aldosterone, cardiovascular system and kidneys]. (In Russian).
13. Kjetajl V. M., Arki R. A. *Patofiziologija jendokrinnoj sistemy / per. s angl. SPb.; M.: Nevskij Dialekt; BINOM*, 2001. 336 p. [Pathophysiology of endocrine system]. (In Russian).
14. Makushkin R.Z., Baichorov E.Kh., Khatsiev B. B., Gadaev Sh.Sh., Petizhev E.B. *Povtornye hirurgicheskie operacii dlja rasprostranennogo gnojnogo peritonita // Hirurg. zhurn. im. N. I. Pirogova*. 2009. no 11. P. 18–23. [Repeated surgical operations for disseminated purulent peritonitis]. (In Russian).
15. Novochadov V.V., Pisarev V.B., Frolov V.I. *Vegetativnaja disregulacija kak komponent pato i morfogeneza hronicheskogo jendotoksikoza // Vestnik Volgograd. gos. med. un-ta*. 2004. no 10. P. 7–11. [Vegetative dysregulation - as a component patho and morphogenesis of chronic endothoxicois]. (In Russian).
16. Savel'ev V.S. *Abdominal'nyj sepsis-sovremennaja koncepcija i voprosy klassifikacii // Annaly hirurgii*. 1999. no 6. P. 14–18. [Abdominal sepsis - the modern concept and classification questions]. (In Russian).

17. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R., Filimonov M.I. Peritonit. M.: Litera, 2006. P. 206. [Peritonitis]. (In Russian).
18. Fadeev V.V. Ostraja nadpochechnikovaja nedostatochnost' // Vrach. 2005. no 3. P. 60–61. [Acute adrenal gland insufficiency]. (In Russian).
19. Fadeev V.V. Nadpochechnikovaja nedostatochnost' (klinika, diagnostika, lechenie): rekom. dlja vrachej. M.: Medpraktika, 2008. 44 p. [Adrenal gland insufficiency (clinic, diagnostics, treatment)]. (In Russian).
20. Fedorov V.D., Gostishhev V.K., Ermolov A.S., Bagnickaja T.N. Sovremennye predstavlenija o klassifikacii peritonita i sistemnoj ocenke tjazhesti sostojanijabol'nyh // Hirurgija. 2000. no 4. P. 58–62. [Modern concepts of peritonitis classification and system assessment of severity of patient's state]. (In Russian).
21. Jakovlev S.V., Kozlov E.B., Gel'fand S.V. et al., Antimikrobnaja profilaktika peritonita // Infekcii v hirurgii. 2007. T. 5. no 4. P. 10–14. [Antimicrobe prophylaxis of peritonitis]. (In Russian).
22. Annane D., Sébille V., Troché G. et al. 3-urovnevaja prognosticheskaja klassifikacija pri septicheskom shoke, osnovannom na urovnjah kortizola i otvete kortizola na kortikotropin // JAMA. 2000. no 283. P. 1038–1045. [A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin]. (In Russian).
23. Basu A., Pai D.R. Rannee povysenie vnutribrjushnogo davlenija posle laparotomii pri vtorignom peritonite: prediktor relaparotomii? // World J. Surg. 2008. Vol. 32. no 8. P. 1851–1864. [Early elevation of intraabdominal pressure after laparotomy for secondary peritonitis: a predictor of relaparotomy?]. (In Russian).
24. Baugh J. A., Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor // Crit. Care Med. 2002. no 30. P. S27–S35.
25. Beishuizen A., Thijs L.G., Haanen C. et al. Macrophage migration inhibitory factor and hypothalamo-pituitary-adrenal function during critical illness // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. no 86. P. 2811–2816.
26. Bucher M., Hobbhahn J., Taeger K., Kurtz A. Cytokine-mediated down regulation of vasopressin V(1A) receptors during acute endotoxemia in rats // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2002. no 282. P. R979–R984.
27. De Bosscher K., Berghe W. V., Haegerman G. Mechanisms of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors // J. Neuroimmunol. 2000. no 109. P. 16–22.
28. Dunn A. J., Ando T., Brown R. F., Berg R. D. HPA axis activation and neurochemical responses to bacterial translocation from the gastrointestinal tract // Ann. NY Acad. Sci. 2003. Vol. 992. P. 21–29.
29. Guillaumondegui O. D., Gunter O. L., Patel S. et al. Acute adrenal insufficiency may affect outcome in the trauma patient // J. Am. Surg. 2009. no 75(4). P. 287–290.
30. Ihle B. U. Adrenocortical response and cortisone replacement in systemic inflammatory response syndrome // Anaesth. Intensive Care. 2001. no 29. P. 155–162.
31. Ishida H., Irie K., Suganuma T. et al. A lipid A analog ONO-4007 induces tolerance to plasma leakage in mice // Inflamm. Res. 2002. Vol. 51. no 1. P. 38–43.
32. Jaattela M., Ilvesmaki V., Voutilainen R. et al. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells // Endocrinology. 1991. no 128. P. 623–629.
33. Jurney T.H., Cockrell J. L., Lindberg J. S. et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients: correlation with degree of illness and mortality // Chest. 1987. no 92. P. 292–295.
34. Keri G., Parameswaran V., Trunkey D.D., Ramachandran J. Effects of septic shock plasma on adrenocortical cell function // Life Sci. 1981. no 28. P. 1917–1923.
35. Kotake Y., Sang H., Tabatabaie T. et al. Interleukin-10 overexpression mediates phenyl-N-tert-butyl nitrone protection from endotoxemia // Shock. 2002. Vol. 17. no 3. P. 210–216.
36. Landry D. W., Oliver J. A. Mechanisms of disease: the pathogenesis of vasodilatory shock // N. Engl. J. Med. 2001. no 345. P. 588–595.
37. Lecour S. et al. Intradrenal direction of nitric oxide using electron spin resonance spectroscopy in hypertensive lipopolysaccharide-treated rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002. Vol. 40. no 1. P. 9–17.
38. Li C.Y., Chou T.C., Lee C.H. et al. Adrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory protein-1 alpha in human monocytes: the role of beta-adrenergic receptors // Anesth. Analg. 2003. Vol. 96. no 2. P. 518–523.
39. Marshall J.C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome // Crit. Care Med. 2001. Vol. 29. no 1. P. 599–616.
40. Medicherla R., Leers-Sucheta S., Luo Y., Azhar S. Age-dependent modulation of NF-kappa B expression in rat adrenal gland. // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. no 9. P. 1211–1227.
41. Molijn G. J., Koper J. W., Van Uffelen J. C. et al. Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leukocyte in patients with sepsis and septic shock // Clin. Endocrinol. 1995. no 43. P. 197–203.
42. Perlstein R.S., Whitnall M.H., Abrams J.S. et al. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo // Endocrinology. 1993. no 132. P. 946–952.
43. Pleiner J., Heere-Ress E., Langenberger H. et al. Adrenoceptor hyporeactivity is responsible for Escherichia coli endotoxin-induced acute vascular dysfunction in humans // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002. no 22. P. 95–100.
44. Saito T., Takanashi M., Gallagher E. et al. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay // Intensive Care Med. 1995. no 21. P. 204–210.
45. Santini G., Patrignani P., Sciulli M.G. et al. The human pharmacology of monocyte cyclooxygenase 2 inhibition by cortisol and synthetic glucocorticoids // Clin. Pharmacol. Ther. 2001. no 70. P. 475–483.
46. Tominaga T., Fukata J., Hayashi Y. et al. Distribution and characterization of immune reactive corticostatin in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // Endocrinology. 1992. no 130. P. 1593–1598.
47. Zaloga G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency // Crit. Care Clin. 2001. no 17. P. 25–41.