

ОСТРЫЙ КИШЕЧНЫЙ ЭНДОТОКСИКОЗ В МЕДИЦИНЕ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

Ю.Ю. Ивницкий¹, В.Л. Рейнюк¹, Т.В. Шефер^{2*}, О.А. Вакуненко¹

¹ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны России, Санкт-Петербург

ACUTE INTESTINAL ENDOTOXICOSIS IN DISASTER MEDICINE

Ju.Ju. Ivnitsky¹, V.L. Rejniuk¹, T.V. Schäfer^{2*}, O.A. Vakunenkova¹

¹ Golikov Research Clinical Center of Toxicology, FMBA of Russia, St-Petersburg, Russian Federation

² State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, St-Petersburg, Russian Federation

*E-mail: schafer@yandex.ru

Аннотация

Представление о симбиозе человека и нормальной микробиоты его желудочно-кишечного тракта стало частью медико-биологической парадигмы. Тип этого симбиоза варьирует от мутуализма до паразитизма и зависит от функционального состояния хозяина. Повреждение последнего внешними агентами наделяет нормальную кишечную микробиоту условно патогенными свойствами, влияющими на исход внешнего воздействия. Ряд продуцируемых ею веществ обладает системной токсичностью. Некоторые из них способны накапливаться в крови в потенциально летальных концентрациях. В настоящем обзоре исследованы причинно-следственные связи между кишечной эндотоксемией и осложнениями острых инфекционных заболеваний, экзогенных отравлений, травм, высотной болезни, теплового и солнечного удара. На примере острой системной токсичности аммиака и эндотоксина показано, что шок, сепсис, вторичные острые поражения легких и острая церебральная недостаточность – паттерны острого кишечного эндотоксикоза. Предложены новые подходы к их профилактике.

Ключевые слова: кишечная микробиота, критические состояния организма, острая эндотоксемия, эндотоксикоз, эндотоксинемия.

Abstract

The idea of symbiosis between humans and normal microbiota in their gastrointestinal tract has become a part of medical and biological paradigm. Types of this symbiosis vary from mutualism to parasitism and depend on the functional state of the host. Damage to the latter by external agents results in the development of conditionally pathogenic properties in the normal intestinal microbiota, thus affecting outcomes of the external impact. A number of substances produced by the microbiota have signs of systemic toxicity. This review examines the cause-and-effect relationships between intestinal endotoxemia and complications of acute infectious diseases, exogenous poisonings, injuries, altitude sickness, heat and sunstroke. An example of acute systemic toxicity of ammonia and endotoxin shows that shock, sepsis, secondary acute lung lesions and acute cerebral failure are patterns of the acute intestinal endotoxiosis. New approaches to their prevention have been proposed.

Keywords: intestinal microbiota, critical body state, acute endotoxemia, endotoxiosis, endotoxemia.

Ссылка для цитирования: Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк В.Л., Шефер Т.В., Вакуненко О.А. Острый кишечный эндотоксикоз в медицине экстремальных ситуаций. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 1: 81–86.

Введение

Непредсказуемость исходов острых заболеваний, ярко проявившаяся во время эпидемии COVID-19, зависит от индивидуально изменчивого фактора: тяжести их осложнений. Один из детерминантов этой изменчивости – нормальная кишечная микробиота, состав которой индивидуально варьируется. Пределы влияния этого фактора на исходы острых инфекционных заболеваний, экзогенных отравлений, травм, высотной болезни, теплового и солнечного ударов не определены. В то время как в патогенезе хронических заболеваний роль токсичных продуктов жизнедеятельности кишечной микробиоты несомненна, последствия их одномоментного обильного поступления в общий кровоток остаются загадкой. Цель исследования – выявить возможности совершенствования первой и медицинской помощи при острых патологических состояниях организма с помощью вмешательства в токсикокинетику продуктов жизнедеятельности кишечной микробиоты.

Желудочно-кишечная микробиота в норме и при острых патологических состояниях организма

Микроорганизмы более чем 400 видов вегетируют в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) здорового человека. Их общее число превышает число эукариотических клеток, а масса близка к 0.3% от массы тела хозяина; плотность бактериальной колонизации возрастает в каудальном направлении; данные по содержанию бактерий в химусе различных отделов ЖКТ представлены в табл. 1.

В *duodenum* и *jejunum* преобладают грамположительные кокки (*Streptococci*, *Peptococci*) и бациллы (*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*). В химусе толстой кишки бактерии составляют в среднем 27% его сухой массы. Анаэробных бактерий, преимущественно *Escherichia coli*, *Bacterioides fragilis*, *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, в толстой кишке в 1000 раз больше, чем аэробных. Анаэробы

Таблица 1

Содержание бактерий в желудочно-кишечном тракте

Отдел желудочно-кишечного тракта	Показатель содержания бактерий		
	Удельное содержание, мл ⁻¹	Объем химуса, мл	Общее содержание в химусе
<i>Gaster</i>	≤ 10 ^{3*}	250–900	≤ 10 ⁷
<i>Duodenum</i> и <i>jejunum</i>	10 ³ –10 ⁴	400	≤ 10 ⁷
<i>Ileum</i>	10 ⁸	400	≤ 10 ¹¹
<i>Colon</i>	10 ¹¹	400	≤ 10 ¹⁴

*При pH < 3.0.

представлены грамположительными (*Bifidobacteria*, *Eubacteria*, *Propionibacterium*) и грамотрицательными (*Fusobacterium*, *Enterobacteriaceae*) бактериями. Терминальный отдел *ileum* вследствие рефлюкса из слепой кишки сходен с последней по составу микрофлоры.

В норме вегетация бактерий в ЖКТ уравновешена их удалением в результате секреции, моторики и бактерицидного действия желчи. Транзитное время составляет 10–48 мин для желудка, 2,5–4,0 ч для тонкой кишки и 25–40 ч для толстой кишки [1]. При ишемическом колите, тромбозе брыжеечной артерии, остром аппендиците транзит кишечного химуса замедляется [2], а при инвагинации, завороте кишок, илеусе – прекращается [3]. Желудочно-кишечный стаз (ЖКС) наблюдали при травме, кровопотере, шоке [4], лихорадке и гипертермии [5] – состояниях, сопряженных с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. В период адаптации к условиям высокогорья здоровые добровольцы отмечали симптомы гастростаза: тошноту, вздутие, ощущение переполнения в эпигастральной области [6], что согласуется с торможением желудочно-кишечной моторики у крыс в условиях острой гипобарической гипоксии [7]. К быстрому и сильному торможению пропульсивной функции ЖКТ ведет передозировка опиоидов, холинолитиков [8], агонистов α₂-адренергических рецепторов [9], кетамина [10], барбитуратов [11], цитостатиков [12].

Рост бактериальной массы при ЖКС стремителен: при частоте деления 3 ч⁻¹ (средний показатель для *Escherichia coli* при 37 °С) можно ожидать ее восьмикратного увеличения за час. Скорость накопления бактерий в ЖКТ положительно зависит от температуры: повышение температуры на 10 °С удваивает скорость процесса. При достижении температурой тела предела ее кратковременной переносимости (42 °С) ожидается полуторакратное ускорение бактериального роста. Избыточный бактериальный рост в ЖКТ не сводится к количественному изменению бактериальной массы. Он сопряжен с кворум-эффектом – появлением у бактерий способности к более интенсивному образованию токсикантов. Условной патогенности способствует сдвиг максимума плотности бактериальной колонизации ЖКТ от толстой кишки к тонкой, где меньше субстратные ограничения вегетации бактерий и больше площадь абсорбции образуемых ими веществ.

Таким образом, основные факторы, способствующие накоплению бактерий в ЖКТ, – угнетение его пропульсивной функции и повышение температуры тела. Острые патологические состояния организма, сопровождаемые ЖКС или гипертермией, благоприятствуют избыточному бактериальному росту в ЖКТ с его преобладанием в тонкой кишке. Создаются предпосылки к продукционной кишечной эндотоксемии – накоплению в крови эндогенных токсикантов кишечного происхождения в результате интенсификации их образования.

Токсикодинамика продуктов жизнедеятельности нормальной кишечной микробиоты

Сформулированная более века назад И.И. Мечниковым гипотеза о способности веществ, образованных кишечной микрофлорой, при определенных условиях вызывать системные патологические процессы [13] пользуется растущим интересом. С 2013 по 2023 г. ежегодное число публикаций, доступных на веб-сайте PubMed.gov по ключевым словам *intestinal barrier*, *gut barrier*, *leaky gut syndrome*, *gut microbiota*, *gut-liver axis*, *intestinal microflora*, *human gut microbiome*, *gut microflora*, *gut-brain axis*, *gut microbiota AND metabolome*, увеличилось в 3, 6, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 17 и 19 раз соответственно, в то время как с 1993 по 2003 г. прирост был лишь 2, 2, 1, 7, 1, 2, 1, 4 и 13-кратным, а публикации по запросу *gut microbiota AND metabolome* были вовсе недоступны. В числе токсикантов кишечного происхождения – образуемые бактериями низкомолекулярные соединения (аммиак, амины, фенолы и гетероциклы), экзотоксины (токсичные белки и пептиды, выделяемые в окружающую среду живыми бактериями) и эндотоксин (сумма липополисахаридов клеточной стенки грамотрицательных бактерий). Некоторые амины, гетероциклы и фенолы превращаются в печени во вторичные токсиканты (триметиламин-*N*-оксид, индоксилсульфат, *n*-крезилсульфат), вовлеченные в патогенез сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. Последствия острой кишечной эндотоксемии, совокупность клинических проявлений которой далее именуется острым кишечным эндотоксикозом, удобно прогнозировать на примере аммиака и эндотоксина. Эти вещества бессимптомно циркулируют в крови здорового человека в следовых количествах, но в более высоких концентрациях способны проявлять острую системную токсичность.

В числе паттернов токсичности аммиака – прямая активация NMDA-рецепторов и толл-подобных рецепторов, гиперпродукция оксида азота и активных форм кислорода, прямое и опосредованное нарушение ресинтеза АТФ в нервной ткани. Наиболее опасными проявлениями острой системной токсичности аммиака являются отек мозга, повышение внутричерепного давления и, как следствие, нарушение мозгового кровотока.

Эндотоксин активирует связанные с клеточной мембраной рецепторы: CD14 и толл-подобный рецептор 4, стимулируя продукцию провоспалительного фактора транскрипции NF-κB и провоспалительных цитокинов. Его действие на сосудистый эндотелий проявляется окислительным стрессом, разрушением гликокаликса, лейкоцитарной адгезией, вазоспазмом, тромбообразованием и тромбоземболией. Порог воспалительной активации макрофагов и эндотелиоцитов соответствует содержанию эндотоксина в плазме крови 10 нг/л, а при 500 нг/л возникают цитокиновый шторм и септический шок. Опасными клиническими проявлениями эндотелиотоксичности эндотоксина являются сепсис, шок, тромбоземболия, тромбосан-зависимая легочная вазоконстрикция и легочная гипертензия в сочетании с системной вазодилатацией, мультиорганная недостаточность. Профили системной токсичности аммиака и эндотоксина представлены в табл. 2.

Токсикокинетика продуктов жизнедеятельности нормальной кишечной микробиоты

Содержание продуктов жизнедеятельности кишечной микробиоты в химусе на много порядков выше значений их концентрации в плазме крови. Такой градиент обеспечивается системой диффузионных препятствий, которые вещества, продуцируемые бактериями, преодолевают на своем пути в кровь. Основное

Таблица 2

Профили системной токсичности аммиака и эндотоксина в концентрациях в плазме крови, превышающих физиологическую норму [14]

Проявление системной токсичности	Аммиак	Эндотоксин
Системное воспаление	+	+
Расстройства кровообращения	+	+
Коагулопатия	-	+
Расстройства легочного газообмена	-	+
Почечная недостаточность	-	+
Печеночная недостаточность	-	+
Острая церебральная недостаточность	+	+

Примечание. Плюс означает наличие литературных данных, документирующих эффект.

диффузионное препятствие – монослой эпителиальных клеток толщиной 20 мкм. Благодаря наличию ворсинок в тонкой и крипт в толстой кишке площадь абсорбирующей поверхности слизистой оболочки ЖКТ достигает 200 м². Через подслизистые гема- и лимфокапилляры часть веществ поступает в бассейны *v. portae* и *ducti thoracici*; в норме этот путь – основной. Другая их часть, преодолев листки брыжины, а также разделяющий их слой жидкости толщиной 0,25 мм, поступает, минуя печень, в сосуды бассейна *ducti thoracici* или в гемокапиллярную сеть бассейна *v. cavae inferioris*.

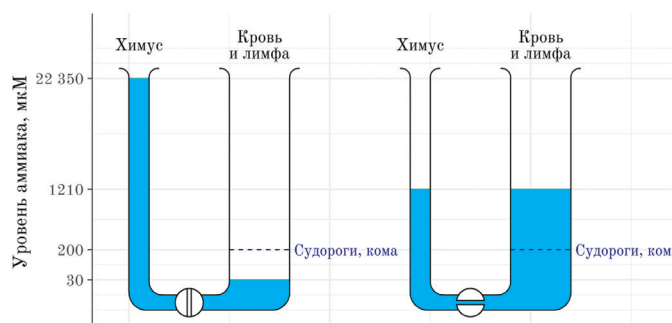
Кишечный эпителий – не только диффузионное препятствие для веществ, содержащихся в химусе, но и место их обезвреживания. АТФ-зависимые реакции синтеза *L*-аспарагина и *L*-цитрулина с участием глутамина препятствуют поступлению аммиака в бассейн воротной вены. Щелочная фосфатаза на апикальной поверхности энтероцитов обезвреживает эндотоксин.

Зависимость энтероцитов от аэробного ресинтеза АТФ обуславливает повреждение кишечника при высотной гипоксии [15], истощающих физических нагрузках [16], острой кровопотере [17] и кислородной задолженности при перегревании организма [18]. При этих острых патологических состояниях создаются предпосылки для перераспределительной кишечной эндотоксемии – накопления в крови токсикантов кишечного происхождения, рассмотренного ниже на примерах аммиака и эндотоксина.

Кишечное происхождение имеет не менее 2/3 аммиака, продуцируемого в организме. У здорового человека ежедневно в кровь из кишечника поступает около 4 г аммиака. Его содержание в крови печеночных вен в 2–3 раза ниже, чем в портальной крови, и на порядок ниже, чем в крови брыжеечных вен. В печени путем вовлечения в состав мочевины обезвреживается около 90% аммиака. При синтезе 1 моль мочевины расходуется 4 моль АТФ. Именно поэтому при критических состояниях организма обезвреживание аммиака в печени практически останавливается, что создает условия для снижения градиента его концентрации между кровью бассейнов воротной и нижней полых вен. Ранний симптом такого перераспределения, *foetor ex ore*, хорошо известен клиницистам.

При среднем значении объема толстокишечного химуса 0.4 л [1] и содержания аммиака в нем 5.7–39.0 мМ пул аммиака химуса составляет 2.3–15.6 ммоль. В случае одномоментного равномерного распределения этого количества между химусом, 5 л крови и 2 л лимфы концентрация аммиака в плазме крови достигла бы 311–2108 мкМ, то есть значений, значительно превышающих порог комы. Результаты этого мысленного эксперимента схематически представлены в виде гидравлической модели (рис. 1), дающей наглядное представление о пределе изолированного влияния аммиака кишечного происхождения на функциональное состояние организма.

С учетом константы основности аммиака ($pK_a = 9.15$ при $t = 37^\circ C$) в плазме крови, имеющей $pH = 7.36$, около 98.4 % его



Примечание. Уровень аммиака показан в логарифмическом масштабе: 30 мкМ – нормальное содержание в плазме крови; 1210 мкМ – экстраполируемое среднее содержание в крови при одномоментном равномерном распределении между химусом, лимфой и кровью; 22 350 мкМ – среднее содержание в химусе.

Рис. 1. Гидравлическая модель перераспределительной гипераммониемии: слева – наличие, справа – отсутствие энтерогематического градиента концентрации аммиака

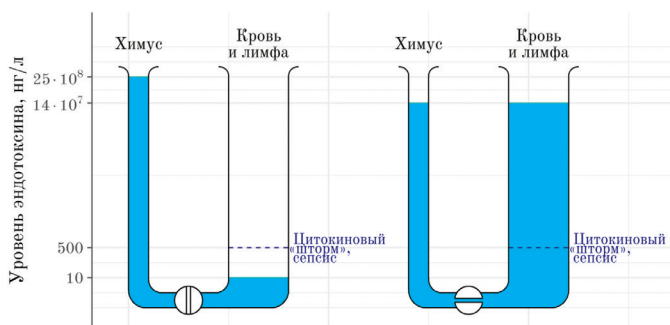
пула представлено в ионизированной форме (NH_4^+) и 1.6% – в нейтральной форме (NH_3). Плазматическую мембрану клеток аммиак преодолевает в нейтральной форме. В цитоплазме pH и, следовательно, значение $[NH_3]$ ниже, чем в плазме крови, что заставляет NH_3 диффундировать в клетки даже при нормальном суммарном содержании обеих форм аммиака в крови. При метаболическом ацидозе или газовом алкалозе возросшая разность значений pH между плазмой крови и цитоплазмой интенсифицирует поток аммиака в клетки по градиенту концентрации NH_3 . Это объясняет возможность при ряде острых патологических состояний абсорбции аммиака из крови головным мозгом, накопления в нем осмотически активного глутамина и развития отека мозга даже при отсутствии гипераммониемии [19].

Предпосылками к снижению энтерогематического градиента концентрации эндотоксина являются утрата щелочной фосфатазы щеточной каймой энтероцитов, нарушение межклеточных контактов между ними, повреждение печени [20]. Содержание в толстокишечном химусе взрослого человека эндотоксина близко к 2.5 г/л [21], а его пул составляет 1 г. Одномоментное равномерное распределение этого количества между химусом, кровью и лимфой обеспечило бы концентрацию эндотоксина в плазме крови 13.5×10^7 нг/л, что в 270 000 раз превышает порог цитокинового шторма и сепсиса (рис. 2). В крови эндотоксин представлен в высокопенетрантной свободной форме или в виде комплексов с белками, обычно не определяемых в лабораторных тестах [22]. Можно предположить, что в условиях характерной для ряда острых заболеваний гипопроотеинемии повышены как доля свободного эндотоксина крови, так и проявления его биологической активности.

Таким образом, при острых патологических состояниях организма кислородная задолженность тканей ЖКТ и печени провоцирует перераспределительную кишечную эндотоксемию. Уровни аммониемии и эндотоксинемии могут превышать значения, при которых возникают гемодинамические, дыхательные, неврологические и септические осложнения. В сочетании с избыточным бактериальным ростом в ЖКТ это ведет к формированию кишечной эндотоксемии смешанного типа. Метаболический ацидоз и газовый алкалоз способствуют доставке аммиака, а гипопроотеинемия способствует доставке эндотоксина из крови в клетки органов-мишеней.

Кишечная эндотоксемия при критических состояниях организма

Приведенные ниже данные, цитируемые по обзору [14], на примере аммиака и эндотоксина характеризуют роль кишечной эндотоксемии в патогенезе ряда критических состояний организма.



Примечание. Уровень эндотоксина показан в логарифмическом масштабе: 10 нг/л – верхняя граница нормы; 14×10^7 нг/л – экстраполируемое содержание в крови при одномоментном равномерном распределении между химусом, лимфой и кровью; 25×10^8 нг/л – содержание в химусе.

Рис. 2. Гидравлическая модель перераспределительной эндотоксинемии: слева – наличие, справа – отсутствие энтерогематического градиента концентрации эндотоксина

Уровень аммиака многократно повышен в плазме крови и головном мозгу кроликов и собак при моделировании теплового или инсулинового шока. У пациентов с септическим шоком уровень аммиака в плазме венозной крови был на 80% выше, а у впоследствии погибших от септического шока – в 2,2 раза выше, чем у пациентов с сепсисом, но без шока. При геморрагическом шоке уровень аммиака в плазме крови был вдвое выше, чем у пациентов с кровотечением, но без шока. При травме уровень аммиака в плазме крови был вдвое выше, чем в контроле, а у впоследствии погибших пациентов – на 70% выше, чем у выживших. Концентрация аммиака в плазме крови пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии в связи с остановкой сердца, была в 4,8 раза выше, чем у пациентов со спонтанным кровообращением. Введение кроликам солей аммония воспроизводит основные проявления теплового и инсулинового шока. В эксперименте шок воспроизводится и введением животным эндотоксина.

Эндотоксинемия всегда присутствует при сепсисе, в то время как бактериемия наблюдается лишь в 67% случаев. Клинические проявления сепсиса воспроизводятся введением животным эндотоксина. В патогенез мультиорганной недостаточности при сепсисе вовлечен и аммиак. Его концентрация в плазме крови, измеренная при поступлении в приемное отделение, положительно коррелировала с вероятностью развития у пациентов мультиорганной недостаточности в последующие 28 дней.

Вовлеченность эндотоксина в патогенез некардиогенного отека легких, синдромов шокового и влажного легкого следует из эндотоксинемии при них и повреждения клеток альвеоларно-капиллярного барьера эндотоксином как *in vitro*, так и *in vivo*. Введение крысам эндотоксина вызывает острое повреждение легких, напоминающее таковое при COVID-19 и проявляющееся кровоизлиянием в полость альвеол, цитокиновым штормом, коагулопатией и легочной гипертензией. Эндотоксин *Escherichia coli* вызывал гемодинамические нарушения в легких у свиней: его введение в полость правого предсердия повышало давление крови в легочной артерии. У пациентов с тяжелым острым панкреатитом развитие летального осложнения – отека легких – обусловлено чрезмерной бактериальной колонизацией тонкой кишки.

Внутричерепное давление, неврологические расстройства и летальность положительно связаны с уровнями аммиака в сыворотке крови у пациентов с внепеченочной гипераммониемией. Содержание аммиака в плазме крови и тканях мозга значительно повышено при моделировании диабетической комы на собаках и крысах. Введение эндотоксина пороссятам на фоне окклюзии сонной артерии усиливало потерю нейронов, метаболические

нарушения и увеличивало вероятность смерти мозга. Введение эндотоксина хорькам усугубляло повреждение головного мозга при перевязке сонной артерии. Введение эндотоксина мышам потенцировало отек мозга при высотной гипоксии.

Таким образом, аммиак и эндотоксин, продуцируемые нормальной микробиотой кишечника, вовлечены в патогенез шока, сепсиса, вторичных острых поражений легких и острой церебральной недостаточности. Эти критические состояния организма – паттерны острого кишечного эндотоксикоза.

Кишечная эндотоксемия и стохастичность исходов острых патологических состояний организма

Хроническая кишечная эндотоксемия при ряде хронических заболеваний хорошо документирована [14]. Можно предположить, что на нее накладывается острая кишечная эндотоксемия, вызываемая острыми экзогенными воздействиями. На фоне преформированной хронической эндотоксемии достижение летального уровня токсикантов кишечного происхождения в крови, знаменующее развитием потенциально летального эндотоксикоза, становится более вероятным. Данная гипотеза о природе стохастичности осложнений острых патологических состояний организма отображена на рис. 3 [14].

Гипотеза косвенно подкрепляется успешным применением нагрузочных проб в практике медицинского обеспечения летного состава. Примером такого подхода служат барокамерные испытания на переносимость кислородного голодания умеренной степени (подъем на высоту 5000 м при дыхании воздухом с пребыванием на ней в течение 20 мин со скоростью подъема и спуска 10–15 м/с), которые выполняются при подготовке летного состава к врачебно-летной экспертизе. В основе этой практики – повышенная вероятность возникновения патологической реакции на острую гипоксию на фоне имеющихся хронических заболеваний. Приведенные ранее данные о влиянии острой гипоксии на кишечную моторику и проницаемость не оставляют сомнений в вовлеченности кишечной эндотоксемии в патогенез высотной болезни, начальные проявления которой при барокамерных испытаниях служат основой для решений врачебно-летной экспертизы. Клиническая проверка гипотезы о роли кишечной эндотоксемии как фактора стохастичности исходов острых патологических состояний организма возможна при перечисленных ниже условиях.

1. Доступность данных о содержании в плазме крови аммиака, эндотоксина и иных компонентов кишечного токсикометаболизма у пациентов до госпитализации и после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии. Ныне такие показатели в перечне стандартных клинических лабораторных исследований отсутствуют. Целесообразно вернуть в практику лабораторной диагностики определение индикана в моче, широко применявшееся в прошлом веке для выявления избыточного роста кишечной микрофлоры, продуцирующей индол и аммиак из триптофана. Полезно параллельное количественное определение индикана в моче и крови, позволяющее дифференцировать продукционную и (или) перераспределительную эндотоксемию от ретенционной, то есть обусловленной почечной недостаточностью. Перспективный подход к изучению кишечного токсикометаболизма – использование хроматографических методов нецелевого химического анализа, ныне применяемых для изучения экспосома.

2. Доступность данных о взаимодействии эффектов токсикантов кишечного происхождения между собой и с эффектами эндогенных токсикантов тканевого происхождения. Профили токсичности «уремических ядов», тканевых метаболитов (асимметричного диметиларгина, гомоцистеина, липопротеинов, свободных жирных кислот), продуктов гемолиза частично совпадают с таковыми для

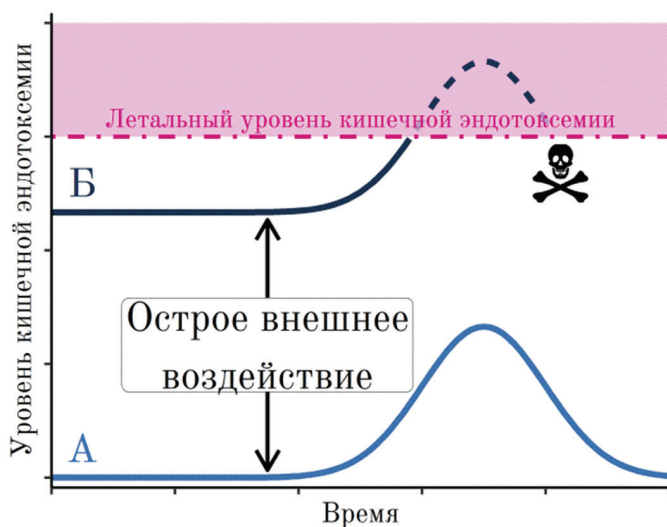


Рис. 3. Влияние преформированной эндотоксемии на вероятность летального осложнения острого патологического состояния организма: А – отсутствие, Б – наличие преформированной хронической кишечной эндотоксемии

аммиака и эндотоксина. Для учета этого взаимодействия необходим эндотоксемический скоринг – автоматизированная система интегральной оценки эндотоксемии.

3. Наличие эффективных методов экстренной профилактики и лечения острого кишечного эндотоксикоза, позволяющих диагностировать его *ex juvantibus*.

Доступность данных о содержании в плазме крови аммиака, эндотоксина и иных компонентов кишечного токсикометаболизма у пациентов до госпитализации и после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии. Ныне такие показатели в перечне стандартных клинических лабораторных исследований отсутствуют. Целесообразно вернуть в практику лабораторной диагностики определение индикана в моче, широко применявшееся в прошлом веке для выявления избыточного роста кишечной микрофлоры, продуцирующей индол и аммиак из триптофана. Полезно параллельное количественное определение индикана в моче и крови, позволяющее дифференцировать продукционную и (или) перераспределительную эндотоксемию от ретенционной, то есть обусловленной почечной недостаточностью. Перспективный подход к изучению кишечного токсикометаболизма – использование хроматографических методов нецелевого химического анализа, ныне применяемых для изучения экспосома.

Доступность данных о взаимодействии эффектов токсикантов кишечного происхождения между собой и с эффектами эндогенных токсикантов тканевого происхождения. Профили токсичности «уремических ядов», тканевых метаболитов (асимметричного диметиларгинина, гомоцистеина, липопротеинов, свободных жирных кислот), продуктов гемолиза частично совпадают с таковыми для аммиака и эндотоксина. Для учета этого взаимодействия необходим эндотоксемический скоринг – автоматизированная система интегральной оценки эндотоксемии.

Наличие эффективных методов экстренной профилактики и лечения острого кишечного эндотоксикоза, позволяющих диагностировать его *ex juvantibus*.

Профилактика острого кишечного эндотоксикоза

Плановая профилактика острого кишечного эндотоксикоза наиболее актуальна в период формирования организованных коллективов закрытого типа, когда смена кишечного микробио-

ценоза происходит на фоне общего адаптационного синдрома [23]. Возможным подходом к решению этой задачи служит пробиотикотерапия – назначение препаратов функциональных микроорганизмов, относящихся к коллекционным штаммам [24]. Ввиду кратковременности колонизации кишечника человека такими микроорганизмами их применение должно быть систематическим.

Меры экстренной профилактики острого кишечного эндотоксикоза должны быть направлены на устранение избыточного роста кишечной микрофлоры и кислородной задолженности тканей ЖКТ. Некоторые из них доступны уже на догоспитальном этапе. Местное охлаждение живота при острых лихорадочных состояниях, тепловом и солнечном ударе и других острых патологических состояниях организма, в патогенез которых вовлечены избыточный бактериальный рост в ЖКТ и нарушение его барьерной функции, представляется перспективным подходом к решению этой задачи, в отличие от традиционной рекомендации охлаждать голову. На госпитальном этапе оказания медицинской помощи необходимые меры стабилизации барьерной функции кишечника включают оксигенотерапию [25]. Плазмаферез, плазмасорбцию, гемофильтрацию, гемодиализ, применяемые сегодня для выведения из организма эндогенных токсикантов, целесообразно сочетать с энтеральной детоксикацией (энтеросорбцией, кишечным лаважем) с целью удаления этих токсикантов из мест их образования [26]. Полезным может оказаться их «перехват» с помощью перитонеального диализа [27].

Выводы

1. Химус кишечника здорового человека содержит продукты бактериального происхождения, количество и профиль системной токсичности которых обеспечивают формирование критических состояний организма – шока, сепсиса, вторичных острых поражений легких и острой церебральной недостаточности (в случае снижения энтерогематических градиентов концентрации этих веществ).

2. При инфекционных заболеваниях, экзогенных отравлениях, травмах, высотной болезни, тепловом и солнечном ударе создаются предпосылки к ЖКС, снижению барьерной функции кишечника и эндотоксемии кишечного происхождения.

3. Эндотоксемия кишечного происхождения вовлечена в формирование критических состояний организма, перечисленных в пункте 1 и являющихся паттернами острого кишечного эндотоксикоза.

4. Плановые меры профилактики острого кишечного эндотоксикоза предполагают подавление образования токсичных веществ кишечной микрофлорой с помощью систематического назначения пробиотиков.

5. Перспективным подходом к экстренной профилактике острого кишечного эндотоксикоза на догоспитальном этапе является местное охлаждение живота как при повышенной температуре тела, так и при других острых патологических состояниях организма, в патогенез которых вовлечены избыточный бактериальный рост в ЖКТ и нарушение его барьерной функции.

6. Экстренная профилактика острого кишечного эндотоксикоза на госпитальном этапе оказания медицинской помощи предусматривает устранение гипоксии кишечника, применение методов эфферентной детоксикации в сочетании с энтеральной детоксикацией и перитонеальным диализом.

Авторы признательны лауреату Нобелевской премии по физиологии и медицине 1908 г. И.И. Мечникову за его бесценные идеи, вдохновившие на написание этого обзора, и М.В. Епифанову, председателю медицинского совета Ассоциации страховых медицинских организаций Санкт-Петербурга, за обсуждение хирургических аспектов обзора.

Литература

1. Sender R. et al. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body // *PLoS Biol.* – 2016. – V. 14. – No 8. – P. e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
2. Kim H.S. et al. Analysis of prognostic factors for postoperative complications and mortality in elderly patients undergoing emergency surgery for intestinal perforation or irreversible intestinal ischemia // *Ann. Surg. Treat. Res.* – 2023. – V. 105. – No 4. – P. 198–206. DOI: 10.4174/astr.2023.105.4.198.
3. Kadirhan O. et al. Does the use of computed tomography scenogram alone enable diagnosis in cases of bowel obstruction? // *World J. Radiol.* – 2023. – V. 15. – No 10. – P. 281–292. DOI: 10.4329/wjr.v15.i10.281.
4. Kunovac F. et al. Gastrointestinal motility disorders correlate with intracranial bleeding, opioid use, and brainstem edema in neurosurgical patients // *Neurocrit. Care.* – 2023. – V. 39. – No 2. – P. 368–377. DOI: 10.1007/s12028-023-01678-5.
5. Liu J. et al. GI-symptoms and fever increase the risk of severe illness and death in patients with COVID-19 // *Gut.* – 2021. – V. 70. – No 2. – P. 442–444.
6. Strunz P. et al. Effect of high altitude on human postprandial ¹³C-octanoate metabolism, intermediary metabolites, gastrointestinal peptides, and visceral perception // *Neurogastroenterology.* – 2022. – V. 34 – No 3. – P. e14225.
7. Yoshimoto M. et al. Regulation of gastric motility at simulated high altitude in conscious rats // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – V. 97. – No 2. – P. 599–604. DOI: 10.1152/jappphysiol.01061.2003.
8. Mawe G.M. et al. Overview of the enteric nervous system // *Semin. Neurol.* – 2023. – V. 43. – No 4. – P. 495–505. DOI: 10.1055/s-0043-1771466.
9. Alkaissi H.R. et al. Acute colonic pseudo-obstruction following the use of dexmedetomidine // *Cureus.* – 2021. – V. 13. – No 11. – P. e19465. DOI: 10.7759/cureus.19465.
10. Bures J. et al. Wireless monitoring of gastrointestinal transit time, intra-luminal pH, pressure and temperature in experimental pigs: a pilot study // *Acta Medica (Hradec Kralove)* – 2023. – V. 66. – No 1. – P. 11–18. DOI: 10.14712/18059694.2023.9.
11. Ivnitsky Ju. et al. Fulminant hyperammonaemia induced by thiopental coma in rats // *Toxicology.* – 2006. – V. 224. – No 3. – P. 184–190. DOI: 10.1016/j.tox.2006.04.002.
12. Вакуненкова О.А. и др. Влияние гидрокарбоната натрия на формирование гастростаза у крыс при моделировании миелоабляционной химиотерапии циклофосфаном // *Медицина экстремальных ситуаций.* – 2023. – № 2. – С. 98–104. [Vakunenkova O.A. et al. Effect of sodium bicarbonate on the development of gastric stasis in the rat model of myeloablative chemotherapy with cyclophosphamide // *Extreme Medicine.* – 2023. – No 2. – P. 91–97. In Russian]. DOI: 10.47183/mes.2023.016.
13. Metchnikoff E. *Essais optimistes* // Paris: A. Maloine. – 1907. – 438 p. In French.
14. Ivnitsky Ju. et al. Endogenous humoral determinants of vascular endothelial dysfunction as triggers of acute poisoning complications // *J. Appl. Toxicol.* – 2023. – V. 43. – No 1. – P. 47–65. DOI: 10.1002/jat.4312.
15. Khanna K. et al. Effects of acute exposure to hypobaric hypoxia on mucosal barrier injury and the gastrointestinal immune axis in rats // *High Alt. Med. Biol.* – 2019. – V. 20. – No 1. – P. 35–44. DOI: 10.1089/ham.2018.0031.
16. Hill G.W. et al. Prolonged treadmill running in normobaric hypoxia causes gastrointestinal barrier permeability and elevates circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2020. – V. 45. – No 4. – P. 376–386. DOI: 10.1139/apnm-2019-0378.
17. Khazoom F. et al. Impact of uric acid on liver injury and intestinal permeability following resuscitated hemorrhagic shock in rats // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2020. – V. 89. – No 6. – P. 1076–1084. DOI: 10.1097/TA.0000000000002868.
18. Lian P. et al. Beyond heat stress: intestinal integrity disruption and mechanism-based intervention strategies // *Nutrients.* – 2020. – V. 12. – No 3. – P. 734. DOI: 10.3390/nu12030734.
19. Ott P. et al. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses // *Metab. Brain Dis.* – 2014. – V. 29. – No 4. – P. 901–911. DOI: 10.1007/s11011-014-9494-7.
20. Tornai D. et al. A novel score of IL-13 and age predicts 90-day mortality in severe alcohol-associated hepatitis: a multicenter plasma biomarker analysis // *Hepatal. Commun.* – 2023. – V. 7. – No 12. – P. e0296. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000296.
21. Bested A.C. et al. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II – contemporary contextual research // *Gut Pathog.* – 2013. – V. 5. – No 1. – P. 3. DOI: 10.1186/1757-4749-5-3.
22. Shendi A. et al. Systemic endotoxin in peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* – 2018. – V. 38. – No 5. – P. 381–384. DOI: 10.3747/pdi.2018.00036.
23. Ермолаев А.В. и др. Современные данные о видовом разнообразии микробиоты кишечника у взрослых в организованном коллективе закрытого типа // *Военно-медицинский журнал.* – 2023. – Т. 344. – № 11. – С. 46–51. [Ermolaev A.V. et al. Modern data on the species diversity of the intestinal microbiota in adults in an organized closed-type community // *Military-Med. J.* – 2023. – V. 344. – No 11. – P. 46–51. In Russian].
24. Шапошникова М.Ю. и др. Капсула как перспективная форма пробиотика биоспорина при решении задач медико-биологической защиты войск и населения России // *Военно-медицинский журнал.* – 2023. – Т. 344. – № 8. – С. 64–73. [Shaposhnikova M.Yu. et al. Capsule as a promising form of the probiotic biosporin in solving problems of medical and biological protection of troops and the population of Russia // *Military-Med. J.* – 2023. – V. 344. – No 8. – P. 64–73. In Russian].
25. Minasyan H. Oxygen therapy for sepsis and prevention of complications // *Acute Crit. Care.* – 2022. – V. 37. – No 2. – P. 137–150. DOI: 10.4266/acc.2021.01200.
26. Хубутя М.Ш. и др. Прогноз развития клинической токсикологии в России // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* – 2016. – № 3. – С. 26–31. [Khubutiya M.Sh. et al. Forecast for the development of clinical toxicology in Russia // *J. named after N.V. Sklifosovsky Emergency medical care.* – 2016. – No 3. – P. 26–33. In Russian].
27. Reimann F. et al. Prescribing and peritoneal dialysis // *Aust. Prescr.* – 2023. – V. 46. – No 1. – P. 5–8. DOI: 10.18773/austprescr.2023.001.