

УДК 616.34-008.64-091-02:616.37-002-036.11

*И.П. Колесник***ПАТОМОРФОГЕНЕЗ СИНДРОМА КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ***Запорожский государственный медицинский университет*

Острый панкреатит является одной из наиболее проблемных нозологий в хирургии. Практически у всех больных с тяжелой формой острого панкреатита развивается синдром кишечной недостаточности, который усугубляет эндогенную интоксикацию, может быть одной из причин синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности, вторичного инфицирования зон некроза поджелудочной железы. В статье представлены современные данные о патогенезе и морфологических изменениях в кишечнике при синдроме кишечной недостаточности у пациентов с острым панкреатитом.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, синдром кишечной недостаточности, патогенез.

На протяжении последних двух десятилетий пристальное внимание уделяется изучению кишечника в патогенезе септических и полиорганных осложнений при неотложных заболеваниях органов брюшной полости. По аналогии с вошедшими ранее в практику клинической медицины терминами, характеризующими органную патологию (сердечная, печеночная, почечная недостаточность и т.д.), принято выделять синдром кишечной (энтеральной) недостаточности. Синдром кишечной недостаточности (СКН) – это патологический симптомокомплекс, сопровождающийся сочетанным нарушением функций кишечника, при различных заболеваниях, со специфическими интестинальными и экстраинтестинальными проявлениями. Считается, что именно СКН при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости играет ведущую роль среди причин эндогенной интоксикации, «кишечного» сепсиса, синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности [12, 14, 17, 18].

Перспектива улучшения результатов лечения хирургических больных с СКН прежде всего связывается с глубоким пониманием патогенеза метаболических, функциональных и морфологических изменений, а также феноменологии нарушений процессов пищеварения в условиях остроразвивающейся недостаточности функций кишечника.

Независимо от причины при неблагоприятном течении патологического процесса действуют общие механизмы, приводящие к развитию СКН. Однако, недостаточность функ-

ций тонкой кишки может быть выражена в разной степени и в зависимости от характера агрессии и травмы имеет определенную программу развития. Неясным остается вопрос о том, в какой последовательности происходят нарушения моторной, эвакуаторной, переваривающей, всасывательной и других функций, есть ли специфика и что общего в патогенезе СКН при различной острой абдоминальной хирургической патологии (перитонит, острая кишечная непроходимость, острый панкреатит и др.), каков морфологический субстрат остроразвивающейся недостаточности функций тонкой кишки [17].

Многолетние работы, выполняемые в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского под руководством Ю.М. Гальперина и др., позволили высказать свою точку зрения на процесс формирования СКН. Экспериментальные исследования, проведенные на животных с обширными операциями на ЖКТ, позволили выявить патогенетические механизмы развития СКН и на основе сопоставления морфофункциональных показателей выделить специфические признаки каждой из трех стадий [3, 17].

При первой стадии, несмотря на глубокое угнетение моторной функции, газы и жидкость в просвете кишки не скапливаются, так как, благодаря сохранности гемоциркуляции в кишечной стенке, процессы всасывания не нарушаются. Морфологические исследования подтверждают сохранность структуры эпителиоцитов слизистой оболочки тонкой кишки и микроциркуляции в кишечной стенке.

Когда к глубоким нарушениям моторики

присоединяется угнетение всасывания сначала газов, а затем воды, электролитов и мономеров основных питательных веществ, возникает вторая стадия развития СКН. Происходит растяжение кишечных петель и скопление в просвете кишки больших объемов газа и жидкости. При этом, морфологические исследования биопсийного материала выявляют выраженные изменения со стороны эпителия ворсинок и сосудов микроциркуляции, что проявляется блоком оттока из ворсин по венам и лимфатическим путям, что при сохранности артериального притока ведет к увеличению фильтрационной секреции и нарушению всасывания.

Третья стадия обусловлена сочетанным нарушением моторной, эвакуаторной, переваривающей и всасывательной функций с преобладанием трансудации и секреции. Возникающий застой, сопровождающийся повышением местного венозного давления, приводит к нарушению всасывания газов и дальнейшему

повышению внутрикишечного давления. Когда величина последнего достигает уровня диастолического давления, прекращается всасывание жидкости, что в свою очередь обуславливает дальнейшее растяжение кишечных петель и нарушение кишечной стенки. Данный процесс характеризуется нарушением в артериальном отделе микроциркуляторного русла, которые вызывают отек стромы ворсин с изменением коллоидных структур стромы.

Причины, приводящие к развитию СКН у больных с острым панкреатитом (ОП) делят на первичные и вторичные. Первые – чрезмерный выброс медиаторов воспаления в кровь, кининовый отек нервных стволов, токсическое действие ферментов на кишечную стенку, операционная травма, вынужденная гиподинамия, отсутствие энтерального питания. Вторые – являющиеся, во многом, следствием длительности существования первых – парез кишечника, восходящая колонизация тонкой кишки условно патогенной газообра-



Рис. Связь кишечника и поджелудочной железы при остром панкреатите.

зующей флорой, повышение давления в просвете кишечника, ишемия, повышение проницаемости энтерогематического и энтеролимфатического барьеров и кишечной стенки в целом [5].

Патогенез возникновения и прогрессирования СКН при ОП сложен и многообразен. Среди всего количества патогенетических звеньев данного состояния, наиболее значимыми являются: парез, ишемическое и реперфузионное повреждение, синдром избыточной бактериальной колонизации кишечника. Они тесно переплетаются между собой и усиливают действие друг друга (см. рис.) [20].

Согласно данным ряда исследователей, развивающиеся моторно-эвакуаторные нарушения при ОП являются неотъемлемой составляющей СКН и во много определяют исход лечения данной категории больных. Клинические исследования показали: чем тяжелее течение ОП, тем длительнее динамическая кишечная непроходимость и её выраженность [7, 13]. Возникновение динамической кишечной непроходимости при ОП обусловлено распространением воспалительного экссудата под листком брюшины, покрывающего поджелудочную железу и на корень брыжейки кишечника; токсическим действием ферментативного выпота брюшной полости на кишечную стенку; синдромом избыточной бактериальной колонизации [6, 7, 21]. В результате, возникает токсический паралич кишечных ганглиев, в том числе и водителя ритма [17, 18]. Помимо этого, угнетение моторной функции кишечника связано с нейро-рефлекторным торможением в центральной нервной системе, как ответ на мощную афферентную импульсацию со стороны рецепторов брюшной полости с торможением парасимпатической и гиперраздражением симпатической нервной системы [8, 12].

При кишечном стазе и парезе, независимо от причины их развития, характерно обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки, свыше  $10^4$  КОЕ/мл кишечного содержимого, за счет условно-патогенной микрофлоры, вследствие ретроградной транслокации представителей микробиоты толстого кишечника. Данный феномен в литературе обозначен, как синдром избыточной бактериальной колонизации (СИБК). Различают несколько основных механизмов, приводящих к развитию

СИБК. Во-первых, это нарушение клиренса кишечника, т.е. ослабление способности тонкой кишки элиминировать попавшие в неё патогенные или условно-патогенные микроорганизмы. Нарушение клиренса происходит при снижении активности защитных механизмов, поддерживающих постоянство тонкой кишки: угнетение двигательной активности, снижение синтеза бактерицидных веществ и секреторного иммуноглобулина А, ослабление фагоцитарной функции макрофагов слизистой оболочки кишки и др. Во-вторых, это развитие недостаточности илеоцекального клапана при воспалении, либо нарушениях моторики кишечника [2]. Таким образом, развивается дисбаланс в естественном микробиоценозе пищеварительного тракта, нарушается распределение микроорганизмов по различным отделам кишечника. При этом различают 4 фазы нарушения кишечной микробиоты. В первой фазе патологического процесса происходит уменьшение количества симбионтов (бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки) в местах их естественного обитания на 1-2 порядка. Во второй фазе, изменяется видовое соотношение микрофлоры с увеличением численности условно-патогенных бактерий – стафилококков, протей. В третьей фазе изменяется локализация аутохтонной флоры – она перемещается в отделы кишечника, где ранее не встречалась. Здесь отмечается значительное уменьшение количества анаэробов (бифидо- и лактобактерий до  $10^5$ - $10^6$ /мл) и постепенное увеличение численности аэробных микроорганизмов. Четвертая фаза характеризуется отсутствием бифидобактерий, значительным уменьшением количества лактобактерий и кишечной палочки. Существенно нарушается количественное соотношение облигатных и факультативных микроорганизмов, их биологические свойства – кумулируются энтеро- и цитотоксины. Этот процесс сопровождается избыточной микробной колонизацией тонкой кишки, где среднее число микроорганизмов достигает  $10^9$ - $10^{12}$ /мл, т. е. фактически соответствует их концентрации в толстой кишке (в 1 г каловых масс) [10, 19]. Избыточная колонизация проксимальных отделов тонкой кишки приводит к уменьшению резистентности кишечного барьера и развитию системной воспалительной реакции. При колонизации проксимальных отделов тонкой кишки фло-

рой толстой кишки, составляющей  $10^6$  и более, создаются условия для развития БТ. Выраженная системная воспалительная реакция напрямую связана с колонизацией именно проксимальных отделов тонкой кишки [15].

Но все же, по данным ряда исследований, именно ишемическое и реперфузионное повреждение кишечника оказывают наибольший урон при СКН, в том числе и у пациентов с ОП. Основные причины ишемии кишечника при ОП: системное токсическое влияние медиаторов воспаления (цитокины, активированные нейтрофилы, свободные кислородные радикалы), нарушение микроциркуляции и периферического шунтирования крови (нарушение реологии, чрезмерный выброс цитокинов и вазоактивных веществ, активация эластазы), системные нарушения кровоснабжения кишечника (централизация кровообращения, артериальная гипотония, снижение сердечного выброса), анатомические особенности кровоснабжения слизистой кишечника («феномен шпилькообразной петли и сепарации плазмы») [4, 11, 16, 17, 18, 22].

Ишемия приводит к анаэробному метаболизму, ацидозу, исчерпанию энергетических запасов клетки и необратимым её изменениям. Нарушение процесса окислительного фосфорилирования, который происходит в митохондриях, может приводить к переходу клетки на анаэробный метаболизм даже в присутствии кислорода. Ультраструктурные исследования продемонстрировали существенные изменения в митохондриях энтероцитов в раннем периоде острого экспериментального панкреатита, свидетельствующие об их дисфункции. Уже к 6 часам от начала острого экспериментального панкреатита происходит развитие поверхностного дуоденита, энтерита и колита. На субклеточном уровне, в столбчатых эпителиоцитах и бокаловидных экзокриноцитах происходит просветление матрикса ядра и конденсация его хроматина, разрыхление кариолемы, набухание митохондрий с просветлением матрикса и уменьшением количества крист, вакуолизация цистерн гранулярной эндоплазматической сети и уменьшение числа рибосом. К 12 часам данные изменения приводят к диффузному дуодениту и энтериту с вовлечением зоны крипт, а через 24 часа переходят в массивный катар указанных слизистых оболочек. Обнаружен-

ные изменения ультраструктуры клеток тонкой кишки до 12 часов эксперимента являются обратимыми после устранения патогенного фактора. К 24 часам, на субклеточном уровне, дистрофические процессы переходят в деструктивные и становятся, в основном, необратимыми. При этом, катаболические процессы начинают преобладать над репаративно-синтетическими, что структурно подтверждается очаговым лизисом ядерной мембраны, мембран и крист митохондрий, фрагментацией гранулярной эндоплазматической сети, редукцией пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи, проявлением в зоне его локализации вторичных лизосом и резким уменьшением числа рибосом и полисом в цитоплазме. В целом, это приводит к разрушению микроворсинок щеточной каймы, гликокаликса и самой цитоплазматической мембраны с выходом в просвет кишки цитоплазматических органелл и включений, а также к расширению межклеточных контактов и разрыхлению самой плазмоллемы [9, 11]. Данные экспериментальных работ были подтверждены и в клинических исследованиях. Морфологическое исследование материала слизистой двенадцатиперстной кишки, выявило следующие изменения: первичный некроз верхушек ворсинок слизистой оболочки кишки в 93,5% случаях; отек дистальной части ворсинок, как следствие ишемии энтероцитов в 87,5% и увеличение промежутков между собственной пластинкой в 56,2%. При прогрессировании патологического процесса у 43,7% пациентов было обнаружено слушивание некротических энтероцитов, в 56,2% изменение структуры миоцитов, в 62,5% изменение клеток серозной оболочки. В 87,5% случаях констатировали утрату эпителиальной целостности слизистой оболочки по типу язвообразования [1].

### **Выводы**

1. Синдром кишечной недостаточности при остром панкреатите является одной из главных причин эндогенной интоксикации, «кишечного» сепсиса, синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности, вторичного инфицирования зон некроза поджелудочной железы.

2. Основные звенья патогенеза синдрома кишечной недостаточности при остром панкреатите: парез, синдром избыточной бакте-

риальной колонизации, ишемическое и реперфузионное повреждение кишечника.

3. Морфоструктурные изменения кишечника при остром панкреатите подтверждают наличие данного синдрома и являются основой для его полифункциональных расстройств.

4. Перспектива улучшения результатов лечения хирургических больных с синдромом кишечной недостаточности, прежде всего, связывается с глубоким пониманием патогенеза данного состояния, что в будущем обеспечит возможность проведения высокоэффективной комплексной терапии.

### ПАТОМОРФОГЕНЕЗ СИНДРОМУ КИШЕЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

*І.П. Колесник*

Гострий панкреатит є однією з найбільш проблемних нозологій в хірургії. Практично у всіх хворих з важкою формою гострого панкреатиту розвивається синдром кишкової недостатності, який посилює ендогенну інтоксикацію, може бути однією з причин синдрому системної запальної відповіді, поліорганної недостатності, вторинного інфікування зон некрозу підшлункової залози. У статті представлені сучасні дані про патогенез і морфологічні зміни в кишечнику при синдромі кишкової недостатності у пацієнтів з гострим панкреатитом.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, синдром кишкової недостатності, патогенез.

### PATHOMORPHOGENESIS OF THE INTESTINAL INSUFFICIENCY SYNDROME IN ACUTE PANCREATITIS

*I.P. Kolesnik*

Acute pancreatitis is one of the most problematic nosology in the surgery. Almost all patients with severe acute pancreatitis have intestinal insufficiency syndrome, which burdening the endogenous intoxication, may be one of the reason for systemic inflammatory response syndrome, organ failure, infectious complications of the disease. The article presents current data on pathogenesis and morphological changes in a gut in patients with acute pancreatitis.

**Key words:** acute pancreatitis, intestinal failure syndrome, pathohogenesis

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрущенко Л.В. Клінічні та патоморфологічні прояви синдрому недостатності кишечника в перебігу гострого некротичного панкреатиту / Л.В. Андрущенко, В.В. Куновський, В.П. Андрущенко // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 3 (41). – С. 5-7.
2. Белоусова Е.И. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на тему / Е.И. Белоусова // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 8-16.
3. Гальперин Ю.М. Механизмы нарушения моторики тонкой кишки при динамической непроходимости: дисс. ... докт. мед. наук / Ю.М. Гальперин. – М., 1964. – 312 с.
4. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагно-

- стики и лечения / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев [и др]. – Д: Видавництво «Нова ідеологія», 2006. – 130 с.
5. Гера И.Н. Синдром кишечной недостаточности при остром деструктивном панкреатите и способы его коррекции / И.Н. Гера, А.И. Шугаев, С.С. Мосоян, Е.В. Чужанова // Вестник хирургии. – 2006. – № 6. – С. 88-89.
6. Зайцев В.С. Хирургическое лечение острого некротического панкреатита. / В.С. Зайцев, И.А. Криворучко, А.М. Тищенко. – В кн.: Акутальные вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости. – Харьков, 1998. – С. 28-30.
7. Значення динамічної кишкової непрохідності у виникненні гнійно-септичних ускладнень при гострому панкреатиті небілярного генезу / О.Є. Бобров, М.А. Мендель, В.І. Зубаль [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 3. – С. 87-90.
8. Игнатов И.Н. Комплексное лечение острого некротического панкреатита с использованием энтеральной терапии: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03 / Игнатов Игорь Николаевич. – К., 2006. – 205 с.
9. Каримов Х.Я. Динамика морфологических изменений в тканях поджелудочной железы, печени и слизистой оболочки тонкой кишки при остром панкреатите / Х.Я. Каримов, Угли Муродулло Хайрулло // Лікар. справа. – 2002. – № 1. – С. 105-106.
10. Коновалов Е.П. Лактулоза: новый перспективный путь коррекции синдрома энтеральной недостаточности у хирургических больных / Е.П. Коновалов // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 2. – С. 46-48.
11. Острый панкреатит: патофизиология и лечение / В.В. Бойко, И.А. Криворучко, Р.С. Шевченко [и др.] – Х.: Торнадо, 2002. – 287 с.
12. Попова Т.С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. / Т.С. Попова, Т.Ш. Томазашвили, А.Е. Шестопалов – М.: Медицина, 1991. – 238 с.
13. Профилактика моторно-эвакуаторных нарушений у больных с острым панкреатитом / В.И. Лупальцов, И.А. Дехтярюк, М.А. Селезнев [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2006. – № 1 (20). – С. 239-242.
14. Руммо О.О. Интраинтестинальная терапия синдрома энтеральной недостаточности при перитоните, кишечной непроходимости и деструктивном панкреатите / О.О. Руммо // Медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 15-19.
15. Саенко В.Ф. Оценка состояния кишечного барьера и его роль в развитии септических осложнений при обтурационной непроходимости левой половины кишки / В.Ф. Саенко, Л.С. Белянский, Т.Е. Чурилова // Харківська хірургічна школа. – 2004. – № 1-2. – С. 149-152.
16. Сайдаметов Р.Р. Роли синдрома ишемии/реперфузии кишечника в патогенезе полиорганной недостаточности / Р.Р. Сайдаметов // Харківська хірургічна школа. – 2004. – № 3 (12). – С. 64-67.
17. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике) / А.С. Ермолов, Т.С. Попова, Г.В. Пахомова, Н.С. Утешев. – Москва, 2005. – 460 с.
18. Гаин Ю.М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, С.А. Алексеев – Молодечно, 2001. – 268 с.
19. Харченко Н.В. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника: Метод. рекоменд. / Н.В. Харченко, В.В. Черненко – К., 2000. – 64 с.
20. Flint R.S. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis / R.S. Flint, J.A. Windsor // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2003. – Vol. 5. – № 2. – P. 69-85.
21. Negro P. Colonic lesions in pancreatitis / P. Negro, L. Damore, A. Sapuyelli // Ann. Ital. Chir. – 1995. – Vol. 66. – № 2. – P. 223-231.
22. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis / P.O. Juvonen, J.J. Tenhunen, A.A. Heino [et al.] // Scand J Gastroentero. – 1999. – Vol.34. – P.308-314.

Стаття надійшла 09.08.2011