

**ПРОБЛЕМА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА В ХИРУРГИИ. Сообщение
5: СИНДРОМ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Приведены основные механизмы развития нарушений в системе кишечного гомеостаза при абдоминальном сепсисе. Указана ведущая роль в их развитии специфической реакции взаимодействия между микроорганизмами и системами защиты человеческого организма. Отмечено, что в своём развитии сдвиги со стороны иммунной системы проходят изменения от чрезмерной активации систем защиты до их полной несостоятельности. Ключевые слова: абдоминальный сепсис, патогенез, синдром энтеральной недостаточности, кишечная бактериальная транслокация, синдром системного воспалительного ответа и полиорганная недостаточность.

Ju. M. Gain, S.A. Alekseev, V.G. Bogdan, Ju.A. Sokolov

**PROBLEM OF ABDOMINAL SEPSIS IN SURGERY. THE MESSAGE 5:
PATHOGENESIS OF DISEASE**

There were cited basic developing mechanisms of intestinal homeostasis system infringement during abdominal sepsis. Pointed out the lead role of the specific cooperation between microorganisms and protection systems of human organism in their development. It was mentioned that during their development the regress of the immune system goes through changes from excessive activation of protection system to their total failure.

Key words: abdominal sepsis, pathogenesis, syndrome of enteral insufficiency, enteral bacterial translocation, septic inflammatory response syndrome and multiple organ insufficiency.

По мнению большинства исследователей в патогенезе абдоминального сепсиса одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания является синдром энтеральной недостаточности (СЭН). Он рассматривается в качестве патологического симптомокомплекса, возникающего при острой хирургической патологии и травмах органов брюшной полости и сопровождающегося нарушением всех функций пищеварительного тракта, когда кишечник становится основным источником интоксикации и развития полиорганной недостаточности [2, 8-10, 12, 13, 19, 24, 31].

При развитии гнойного воспаления в брюшной полости одним из патогенетических механизмов, определяющих изменение моторной функции ЖКТ, является нарушение взаимоотношения между симпатической и парасимпатической нервными системами [2, 13, 18]. При этом сохраняется неполная функция водителя ритма без фазы фронтальной активности. Гипертонус симпатической регуляции моторики приводит к стойкому угнетению двигательной активности кишечника. Угнетение моторной функции ЖКТ рассматривается как защитная реакция, связанная с нейрорефлекторным торможением в ЦНС, в ответ на мощную афферентную импульсацию со стороны рецепторов брюшной полости [10, 13, 18]. В начале развития абдоминального сепсиса парез тонкой кишки может быть обусловлен дисфункцией со стороны эндокринных механизмов регуляции: 1) выбросом

катехоламинов; 2) активацией каллекриин-кининовой системы с избыточным поступлением в кровотоки гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов и других биологически активных веществ; 3) снижением биологической активности клеток APUD-системы (серотонина [субстанции P] и мотилина), стимулирующих работу мигрирующего миоэлектрического комплекса кишки; 4) дисрегуляторным поступлением секретина, холецистокинина и энтероглукагона [12, 15]. При прогрессировании абдоминального сепсиса из воспалительного очага в брюшной полости и паралитически изменённого кишечника в системный кровоток поступает большое количество кислых гидролаз, промежуточных продуктов незавершённого метаболизма (альдегидов, этанола, скатола, кадаверина, сероводорода, индола, аммиака, свободного фенола и др.). Эти продукты оказывают отрицательное воздействие на передачу нервных импульсов (изменяя их холинэргическую передачу в нейромышечных синапсах), вызывают некротическое изменение гладкомышечных элементов кишечной стенки и гибель нейронов межмышечного сплетения [10, 12]. В дальнейшем миоциты оказываются неспособными к восприятию нервных импульсов ввиду выраженных метаболических сдвигов и внутриклеточных электролитных нарушений. Всё это ведёт к растяжению кишечных петель и повышению внутриполостного давления, приводя к повреждению, как всей пищеварительной системы, так и других функциональных систем гомеостаза [13]. Возникающий застой сопровождается местным повышением венозного давления, приводя к угнетению резорбции газов и дальнейшему увеличению внутрикишечного давления. Когда величина последнего достигает уровня диастолического давления, прекращается всасывание жидкости, что, в свою очередь, обуславливает ещё более выраженное растяжение тонкой кишки и нарушение питания кишечной стенки [9, 11, 13]. Эти процессы усугубляются прогрессирующей эндогенной интоксикацией, которая увеличивает степень гипоксии кишечной стенки, формируя «порочный круг». Токсическое действие на кишечную стенку прямо и косвенно оказывают экзо- и эндотоксины, а также «факторы агрессии» и продукты метаболизма непрерывно размножающейся микрофлоры, колонизирующей проксимальные отделы ЖКТ [17, 24]. Когда к угнетению моторики кишечника присоединяется снижение интрамурального кровотока, интенсивность процессов переваривания и всасывания резко снижается, достигая критического уровня. Выраженные нарушения отмечаются в отношении всасывания белковых, жировых и углеводных субстанций. Угнетение всасывания электролитов и воды выражено в меньшей степени, составляя около 40% от поступающих из вне [13]. Глубина нарушения местного кровотока в первую очередь зависит от степени дилатации кишечной петли и характера сдавления сосудов в её стенке. При уровне давления в просвете кишки выше 100 мм рт. ст. наблюдается глубокое нарушение фильтрационной функции капилляров с резким ограничением потребления кислорода тканями и нарастанием ишемии кишечной стенки. последняя развивается при снижении кровотока в кишечной стенке на 50% от должного объёма [23]. При этом, если ишемия кишечной стенки длится более 4-6 часов, происходит её серьёзное структурное и функциональное повреждение: 1) нарушается целостность эндотелиального барьера для макромолекул, воды и электролитов с

последующим развитием интерстициального отёка и гиповолемии; 2) происходит повреждение эпителиального барьера (в первую очередь, для макромолекул) с изменением всасывательной функции кишки и скоплением жидкости в её просвете; 3) лейкоциты и эритроциты из крови перемещаются в интерстициальное пространство; 4) развивается внутрисосудистая агрегация лейкоцитов и тромбоцитов; 5) в кишечной стенке развиваются дисмоторные расстройства с возникновением её атонии и перерастяжения; 6) прогрессируют процессы местной циркуляторной недостаточности (ишемической гипоксии) и венозного стаза; 7) происходит активация и высвобождение протеолитических и липолитических ферментов с повреждением клеточных мембран; 8) развивается агрегация тромбоцитов с депонированием фибрина в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла слизистой оболочки кишки [2, 9, 11, 12, 14]. В условиях кишечной ишемии происходит уменьшение содержания в тканях кислорода и питательных веществ (при увеличении концентрации активных токсических окислителей), развивается тканевой ацидоз, возникает гиперпродукция паракринных субстратов (гистамина, серотонина, брадикинина, оксида азота, лейкотриенов, тромбоксанов, интерлейкинов-1, 2, 4, 6, 8, 10, эндотелиинов, комплемента и тромбина) [1,3, 5].

Основными патофизиологическими изменениями, развивающимися при ишемии кишки в условиях абдоминального сепсиса, является высвобождение цитокинов и подавление естественных факторов защиты; нарушение целостности эпителиального барьера слизистой оболочки тонкой кишки; образование активных оксидантов со снижением антиоксидантной защиты; нейтрофильный хемотаксис и адгезия нейтрофилов к эндотелиальным клеткам; истощение внутриклеточных химических запасов энергии [9, 24]. В условиях кишечной ишемии происходит химическое перемещение (хемотаксис) нейтрофильных лейкоцитов из крови к эндотелиальным клеткам. При этом возникающее смещение нейтрофилов к периферии сосуда осуществляется с помощью особых макромолекул – селектинов, располагающихся на поверхности как нейтрофилов, так и эндотелиальных клеток. После перемещения нейтрофилы прочно фиксируются к эндотелию с помощью других макромолекул – интегринов. Далее возникает сокращение эндотелиальных клеток с образованием между ними промежутков. Вследствие этого осуществляется миграция нейтрофилов из сосудистого русла в периваскулярное (интерстициальное) пространство. Перемещённые лейкоциты становятся главным клеточным компонентом острой воспалительной реакции кишечной стенки. При этом вновь активизируются антибактериальные механизмы, находящиеся в угнетённом состоянии вследствие ишемической гипоксии. Одним из таких механизмов взаимодействия нейтрофилов является серия метаболических изменений, объединённых в понятие «дыхательный взрыв». При нём происходит одновременное быстрое увеличение интенсивности поглощения кислорода (в 2-4 раза), продукции супероксидного радикала (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2), активируется пентозофосфатный и гликолитический пути превращения углеводов [28].

Одним из факторов бактерицидного действия нейтрофилов является их кислород-зависимый механизм, осуществляемый ферментом миелопероксидазой. В ходе миелопероксидазной реакции происходит

накопление высоко реакционных веществ с выраженной окислительной способностью (гипохлорит OCI^- , альдегидов, хинонов и др.). В ходе реакции происходит лизис бактерий, инактивация токсинов и регуляторов воспаления. При избыточном образовании продуктов пероксидазного катализа возникают обширные некрозы всех слоёв ишемизированной кишечной стенки [29]. Помимо миелопероксидазы, выраженными микробицидными свойствами обладают низкомолекулярные неферментные катионные белки, содержащиеся в гранулах нейтрофилов (лизозим и лактоферрин). В результате их взаимодействия с отрицательно заряженной поверхностью бактерий (грамотрицательная флора) происходят структурные изменения в клеточных мембранах; нарушаются механизмы избирательного транспорта веществ; возникает эффект ингибирования важнейших метаболических процессов в клетках, приводящие к их гибели [26].

При развитии ишемии кишечной стенки наибольшему воздействию подвержены энтероциты – главные абсорбирующие клетки слизистой оболочки, покрывающие дистальную половину ворсинок тонкой кишки. К факторам, способствующим повышенной восприимчивости энтероцитов к гипоксическому повреждению, относят: 1) низкий уровень напряжения кислорода в тканях на верхушках ворсинок вследствие обратной перфузии кислорода (из тканей в кровь) при развитии кишечной гипоксии; 2) концентрация активных оксидантов (ксантиндегидрогеназы) при развитии гипоксии кишечной стенки в дистальной половине ворсинок; 3) нарушение абсорбции аминокислот, глюкозы и электролитов, наиболее выраженное в энтероцитах [26]. Гистологическое исследование выявляет, что быстрее всего признаки некроза возникают в ишемизированной кишке на верхушках ворсинок слизистой оболочки [9, 22]. По мере прогрессирования ишемических изменений в кишке энтероциты, располагающиеся в дистальной части ворсинок, отодвигаются от подлежащей собственной пластины (*lamina propria*) из-за увеличивающегося отёка тканей. Затем происходит слущивание (отторжение) некротизированных энтероцитов в просвет кишки, в результате чего подлежащие ткани (мышечный слой, серозная оболочка) подвергаются воздействию кишечного содержимого. При этом вследствие нарушения эпителиальной целостности слизистой оболочки происходит всасывание высоко токсичного содержимого из просвета кишки в венозное и лимфатическое сосудистое русло [13, 22, 23, 31].

Из просвета кишки в кровь поступают разнообразные патогенные микроорганизмы, их экзо- и эндотоксины, пищеварительные ферменты (протеазы, липаза, амилаза), продукты некроза тканей (эпителия), лизосомальные катепсины, гидролазы, электролиты. Одновременно с транслокацией бактерий и токсинов в кровь, в просвете кишки через дефекты слизистой оболочки «уходят» в просвет кишки и там накапливаются жизненно важные продукты и метаболиты (макромолекулы и ионы – гиалуроновая кислота, фосфолипиды, гликопротеиды, внутриклеточные ферменты). Это, в свою очередь, способствует привлечению и скоплению в просвете кишки большого количества жидкости, ведя к дальнейшей деструкции тканей и прогрессированию клеточного некроза. Процесс этот носит название «секвестрации жидкости в третье пространство» [27].

В условиях перитонита, при развитии СЭН изменения всасывания веществ в тонкой кишке протекают в виде двух форм: 1). Синдрома недостаточности пищеварения (maldigestion syndrome); 2). Синдрома недостаточности кишечного всасывания (malabsorption syndrome) [19, 30]. Синдром недостаточности пищеварения проявляется нарушениями в системе: 1) полостного; 2) пристеночного (мембранного) и 3) внутрикишечного пищеварения. Вследствие нарушения структуры слизистой оболочки изменяется её пассивная проницаемость. За счёт этого крупные макромолекулы способны проникать в субэпителиальные ткани и функционально нарушать межклеточные связи. Нарушения в ферментных системах, расщепляющих белки, а также в группах транспортных протеинов-переносчиков кишечных продуктов пищеварения через кишечную стенку приводят к дефициту аминокислот и стойкой гипопроteinемии. Нарушение процессов гидролиза, всасывания и утилизации углеводов приводят к дефициту моно- и дисахаридов. В нарушении всасывания жиров (кроме изменений в слизистой оболочке и проксимальной контаминации микрофлоры) существенную роль оказывает пониженная секреция панкреатической липазы и изменение процессов эмульгирования жиров желчными кислотами [30].



Рис. 1. Механизмы развития кишечной бактериальной транслокации при абдоминальном сепсисе.

В условиях гнойного воспаления брюшины развивается дисбаланс между различными видами микроорганизмов и их распределением по различным

отделам кишечника. Различают четыре степени (фазы) нарушения кишечной микробиологической экосистемы, характерных для энтеральной недостаточности в условиях абдоминального сепсиса. В первой (начальной) фазе патологического процесса происходит резкое уменьшение количества симбионтов в естественных местах их обитания. Во второй фазе изменяется видовое соотношение микрофлоры с увеличением численности определённых бактерий (*Escherichia*, *Klebsiella*, лактобациллы, компилобактерии и энтерококки). В третьей фазе патологического процесса меняется локализация аутохтонной микрофлоры – она перемещается в участки кишечника, где ранее не встречалась. Развивается процесс так называемой «проксимальной микробной контаминации или колонизации». В четвёртой фазе у представленных микробных ассоциаций, перемещённых проксимально по пищеварительному каналу, возникают признаки патогенности [10]. Этот процесс сопровождается избыточной микробной колонизацией тонкой кишки. Среднее число микроорганизмов в тощей кишке достигает ~ 10⁹-10¹² КОЕ/мл. Этот уровень микробной инвазии достигает концентрации бактерий в просвете толстой кишки в норме (в 1 г каловых масс) [4, 6, 7, 10, 14]. Усиленное размножение патогенной аллохтонной (чужеродной, не из данного участка ЖКТ) микрофлоры ослабляет местную иммунную защиту слизистой оболочки, приводя к снижению её барьерной функции; угнетению функциональной активности лимфатической и ретикулоэндотелиальной систем; потере антагонистических свойств у нормальной микрофлоры кишечника по отношению к патогенным и гнилостным микробам; падению витаминообразующей и ферментной функции [10].

Выделяемые патогенными микроорганизмами капсульные антигены белковой и полисахаридной природы обеспечивают избирательную возможность их адгезии к поверхности энтероцитов. После фиксации микробных клеток наблюдается их пролиферация. Выделяющийся при этом энтеротоксин (эндотоксин) вызывает нарушение транспорта электролитов, приводя к усиленной секреции в просвет кишки, водному дисбалансу и выраженной дегидратации организма. Образованные аллохтонными патогенными микроорганизмами экзотоксины приводят к метаболической дисфункции покровных клеток; нарушению соотношения между секрецией и абсорбцией жидкости; оказывают цитотоксический эффект, сопровождающийся разрушением клеточных мембран эпителиоцитов [26].

Разнонаправленное воздействие этих многочисленных патогенных факторов на структурные образования слизистой оболочки кишечника приводит к резкому изменению её свойств (особенно, барьерных) и «прорыву» патогенной микрофлоры в лимфатическое русло, порталный кровоток и даже – свободную брюшную полость. Процесс этот получил название «бактериальной транслокации» [1-5, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 25, 31]. Во многом развитию этой патологической проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки способствуют усиленное размножение кишечных бактерий с колонизацией ими проксимальных отделов ЖКТ; уменьшение концентрации естественных защитных факторов (LPS-связывающего протеина, липопротеина высокой плотности), синтезируемых ретикуло-эндотелиальной системы ЖКТ и печени; повреждающее действие на слизистую мультифакторной гипоксии, избыточных

концентраций противовоспалительных медиаторов (как результат реализации синдрома системного воспалительного ответа при прогрессировании абдоминального сепсиса) и других токсических продуктов, образование которых связано с извращённым внутрикишечным и пристеночным пищеварением (рис. 1) [24, 31]. В настоящее время именно этому патологическому синдрому придаётся ведущая роль в насыщении организма эндотоксином (с включением липополисахаридного комплекса), являющимся основным индуктором развития синдрома системного воспалительного ответа, абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности. Именно с интенсивностью бактериальной транслокации связывают характер и выраженность эндогенной интоксикации, развитие и прогрессирование синдрома полиорганной дисфункции [1-5, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 25, 31].

Литература

1. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения / Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, С.З. Букрневич и др. // Вестник интенсивной терапии.- 1997.- № 1.- С.10-16.
2. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А. Энтеральная недостаточность при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. – Молодечно, 2001.- 265 с.
3. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис // Русский медицинский журнал.- 1999.- № 5/7.- С.6.
4. Гринёв М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. –СПб.-М.: ОАО «Типография «Внешторгиздат», 2001.- 315 с.
5. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис: Учебное пособие. –Минск: Новое знание, 2003.- 237 с.
6. Кирковский В.В. Детоксикационная терапия при перитоните: Метод. рук. для врачей и студентов. -Минск: Полифакт-Альфа, 1997.- 200 с.
7. Кочеровец В.И., Перегудов С.И., Ханевич М.Д. Синдром избыточной колонизации тонкой кишки // Антибиот. и химиотер.- 1992.- Том. 37.№ 3.- С.39-44.
8. Лелянов А.Д. Альтернативные методы детоксикации и иммунокоррекции в лечении гнойно-воспалительной патологии органов брюшной полости: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27. –Смоленск, 1999. - 285 с.
9. Лызиков А.Н. Постишемическая защита тонкой кишки при острой хирургической патологии брюшной полости: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27. – М., 1993.- 309 с.
10. Нечаев Э.А., Курыгин А.А., Ханевич М.Д. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости. -СПб: Росмедполис, 1993.- 238 с.
11. Острый разлитой перитонит / Под ред. А.И. Струкова, В.И. Петрова, В.С. Паукова. -М.: Медицина, 1987.- 288 с.
12. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. –М.: Медицина, 1999.- 285 с.
13. Попова Т.С., Томазашвили Т.Ш., Шестопапов А.Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. -М.: Медицина, 1991.- 238 с.

14. Распространённый перитонит. Основы комплексного лечения / Под ред Ю.Б. Мартова. Авт.: Ю.Б. Мартов, С.Г. Подолинский, В.В. Кирковский, А.Т. Щастный. –М.: Триада-Х, 1998.- 144 с.
15. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. –М.: Медицина. 1994.- 368 с.
16. Саенко В.Ф. Сепсис // Сепсис и антибактериальная терапия: Сб. статей и рефератов.- Киев: Нора-Принт, 1997.- С.4-6.
17. Середин В.Г. Миграция анаэробных бактерий в стенке тонкой кишки при ее острой непроходимости // Клинич. хирургия.- 1988.- № 4.- С.37-39.
18. Симонян К.С. Перитонит. -М.: Медицина, 1971.- 296 с.
19. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. -Л.: Наука, 1989.- 207 с.
20. Bone R.C. Sepsis and septic shock // Freshening course of the lectures 9th European Congress of Anaesthesiology, Jerusalem, Israel, October 2-7, 1994.- P.125-139.
21. Bone R.C. Why sepsis trials fail // JAMA.- 1996.- Vol.276.- P.565-566.
22. Brandt L.J., Boley S.J. Ischemic and vascular lesions of the bowel / In.: M. Sleisenger, J. Fordtran (eds.) // Gastrointestinal Disease, 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1993.- P.1927-1961.
23. Clavien P.A. Diagnosis and management of mesenteric infarction // Br. J. Surg.- 1990.- Vol.77.- P.601-603.
24. Deitch E.A. Bacterial translocation: influence of different modes of power supply // Gut. (England).- 1994.- Vol.35.Suppl.1.- P.S23-S27.
25. Gallinaro R.N., Polk H.C. Intra-abdominal sepsis: The role of surgery // Baillieres Clin. Gastroenterol.- 1991.- Vol.5.№ 3.Pt.1.- P.611-637.
26. Henderson J.M. (Хендерсон Дж. М.). Патофизиология органов пищеварения / Пер. с англ. –М-СПб: Издательство БИНОМ, Невский диалект, 1999.- 286 с.
27. Kvietys P.R., Granger D.N. The vascular endothelium in gastrointestinal inflammation / In.: J. Wallace (ed.). Immunopharmacology of the Gastrointestinal Tract. –New York: Academic Press.- Vol.5.- P.65-93.
28. Levine J.S., Jacobson E.D. Intestinal ischemic disorders // dig. Sci.- 1995.- Vol.13.- P.3-24.
29. Mc Nally P.R. (Мак Нелли П.Р.) Секреты гастроэнтерологии / Пер. с англ. – М-СПб: Издательство БИНОМ, Невский диалект, 1998.- 1023 с.
30. Riley S.A., Turnberg L.A. Maldigestion and malabsorbtion. In. Sleisenger M.H., Fordtran J.S., eds. Gastrointestinal Disease, 5th ed. –Philadelphia: W.B. Saunders, 1993.- P.1009-1027.
- Van Leeuwen P.A., Boermeester M.A., Houdijk A.P. Clinic value of a translocation // Gut. (England).- 1994.- Vol.35.Suppl.1.- P.S28-S34.