

© Булько М.П.

УДК: 616.341:616.428:611.428:611.428-089

Булько М.П.

Кафедра топографічної анатомії та оперативної хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ**Резюме.** Проаналізовані сучасні вітчизняні та зарубіжні джерела наукової літератури, що показують роль інтоксикації в патогенезі гострої кишкової непрохідності. Висвітлені особливості морфології та функціонування легень, серця, нейроендокринної системи шлунково-кишкового тракту, периферійних органів імунної системи при високій гострій тонкокишковій непрохідності.**Ключові слова:** гостра кишкова непрохідність, патогенез, ендогенна інтоксикація.**Вступ**

У патогенезі гострої кишкової непрохідності (ГКН), лежать два фактори: прогресуючий ендотоксикоз і порушення метаболізму в тканинах. Ці два фактори тісно пов'язані між собою і взаємообтяжують один одного [Wolowczuk et al., 2008]. Вивчення загальних рис морфології і функції структурних елементів та проявів синдрому ендогенної інтоксикації, закономірностей його розвитку, порушень зв'язків між окремими структурно-функціональними системами і їх регуляторними механізмами внаслідок реакції організму на дію токсинів є актуальною фундаментальною проблемою в біології і медицині [Гаин и др., 2003; Бенедикт, 2006].

Одне з найскладніших і маловивчених питань вчення про інтоксикацію - проблема локального вогнища як первинного джерела токсинів і реалізації інтоксикації на рівні організму, тобто відповіді всіх клітинних, тканинних і органних систем. Якраз ця проблема дуже важлива в розробці патогенетичної терапії ендогенної інтоксикації [Lianos et al., 2013]. До теперішнього часу ендотоксикоз і перитоніт залишаються основними причинами летальних результатів при ГКН [Vallicelli, 2011].

Удосконалення методів лікування хворих у критичному стані є актуальною проблемою сучасної інтенсивної терапії. Це пояснюється високою летальністю, тривалим лікуванням, великим відсотком ускладнень на фоні розвитку синдрому поліорганних порушень [Власов и др., 2012].

Ще кілька років тому патогенез поліорганної недостатності розглядали таким чином. Провідними ушкоджувальними чинниками вважали ендотоксемію (при патології шлунково-кишкового тракту), дистрес-синдром, що приводить до вторинної гіпоксемії (при патології легень), а також активний викид цитокінів, які в сукупності обумовлювали розвиток поліорганної дисфункції [Монастирський, 2006]. Результатами таких порушень могло бути або одужання пацієнта, або (при залученні в процес великої кількості органів і систем) летальний результат. Відомо, що гіпоксія й оксидантний стрес викликають викид медіаторів і цитокінів, що має місце при будь-якій патології [Skrupko, 2014]. Цитокіни, або медіатори критичного стану, в даний час вивчені достатньо добре. До цитокінів відносять різні білки, продукти роз-

паду арахідонової кислоти, інтерлейкіни (останні є переносниками інформації між лейкоцитами і в умовах гіпоксії практично не функціонують), фібронектин і інші [Деев та ін., 2012]. В деяких дослідженнях виявлено, що в хворих на бактеріальний перитоніт підвищується рівень інтерлейкіна-1, інтерлейкіна-6 та TNF- в асцитичній рідині та сироватці крові [Sgourakis et al., 2013].

Цитокіни приводять до порушення кисневого обміну, що викликає активну бронхоконстрикцію, а оскільки у хворих з неврологічною патологією часто є центральні і вторинні порушення механізму дихання, бронхоконстрикція в цих умовах укрив несприятливим чином посилює патологічні зміни. Гіпоксія сприяє наростанню оксидантного стресу. Цитокіни також підвищують проникність мембран, обумовлюють активний набряк ендотеліальних клітин, приводять до виникнення мікротромбозів, значному стазу мікроциркуляції, а у результаті - до ДВС-синдрому. Крім того, цитокіни активують патогенетичні механізми запалення, викликаючи тим самим системні запальні реакції. Все це посилює прояви поліорганної недостатності. У функціональному плані цитокіни класифікують на чотири основні групи [Cai et al., 2012]. Цитокіни та інші біологічно активні субстанції, що формуються в процесі антигенної стимуляції імунної системи, є медіаторами міжклітинних реакцій, що беруть участь в імунній відповіді, гемопоезі, розвитку запалення; вони також забезпечують взаємодію імунної системи з іншими системами організму [Breithaupt-Faloppa et al., 2012].

Синдром імунної недостатності формується в ранні терміни і багато в чому зумовлює подальшу прогресію ендотоксикозу та наростання органних дисфункцій [Півторак та ін., 2010]. При високій гострій обтураційній непрохідності тонкої кишки у макрофагах відмічається незначна функціональна активність з посиленими деструктивними змінами, що дає можливість говорити про значне пригнічення клітинного імунітету в слизовій оболонці тонкої кишки [Булько, 2008]. У зв'язку з цим своєчасна імунокорекція на фоні оптимального хірургічного лікування ГКН розглядається в даний час як необхідний компонент комплексного лікування пацієнтів з даною патологією.

З сучасних позицій патогенезу ГКН значна роль в розвитку ендотоксичного шоку, порушень імунних механізмів, парезу шлунково-кишкового тракту, метаболічних порушень в організмі належить нейроендокринній системі шлунково-кишкового тракту [Півторак, Бурков, 2006]. В останні роки встановлено, що після резекції значних ділянок тонкої кишки, в плазмі крові та зменшених відділах тонкої кишки збільшується вміст раніше невідомих шлунково-кишкових пептидів [Півторак та ін., 2012]. Морфометричний аналіз свідчить про значне гальмування імуноцитогенезу в лімфатичних вузлах і лімфатичних вузликах тонкої кишки при високій обтураційній ГКН. Як у периферичних, так і в центральних ділянках лімфатичних вузликів тонкої кишки на п'яту добу експерименту знижується об'ємна частка малих лімфоцитів у 1,2-1,3 раза ($p < 0,05$). У периферичній зоні вузликів лімфовузлів на п'яту добу в 5,3 раза збільшується концентрація зруйнованих клітин і з'являються макрофаги, у центральних ділянках знижується в 2 рази вміст клітин, що діляться мітозом і підвищується частка зруйнованих клітин у 1,8 раза ($p < 0,05$). Об'єм брижового лімфовузла з розвитком ГКН достовірно зростає [Булько, 2008].

Вивчення мікроекології тонкої кишки показало, що через 12 год. і особливо 24 год. після моделювання ГКН розвивається надмірна мікробна колонізація як її дистальних, так і проксимальних відділів. Концентрація мікроорганізмів у всіх відділах тонкої кишки більше ніж у 5 разів перевищувала фізіологічні границі [Yu et al., 2014]. При цьому представники ентеробактерій становили більш ніж 65% від загального компоненту аеробної мікрофлори. Однак, через 12 год. після моделювання ГКН питома вага ентеробактерій в системі портального кровотоку становила 38,7%. Через 24 год. після моделювання ГКН в гемокультурах вен брижі ентеробактерії склали вже 50,2%, а в лімфатичних вузлах - 76,6%. Паралельно рівень стрептококів, бактероїдів і стафілококів збільшувався відповідно до 40%, 30% і 20%. Важливим для розуміння бактеріємії стали результати бактеріологічних досліджень крові печінкової вени. Питома вага ентеробактерій в ній через 12 год. складала 28,6%, а через 24 год. досягала вже 48,4%. Все це підтверджує не тільки сам факт транслокації мікробів з просвіту кишки в кровеносне і лімфатичне русло, але й свідчить про відносне збереження антимікробної функції печінки через 12 год. після моделювання ГКН і пригнічення її через 24 год. [Khan, Collins, 2006].

Існує точка зору, що транслокація мікроорганізмів насамперед залежить від наявності здатних до неї мікроорганізмів, а не від пошкодження кишкової стінки [El-Awady et al., 2009]. Вивчення патогенезу сепсису показало, що поряд з синдромом системної запальної відповіді (SIRS) значну роль відіграє компенсаторна протизапальна відповідь (CARS), яка виникає у відповідь на SIRS і характеризується пригніченням імунної відповіді та синтезом протизапальних цитокінів: ІЛ-10,

ІЛ-13, фактор некрозу пухлин (ФНП) [Killoran et al., 2014].

Опубліковані дані про виникнення токсико-інфекційного шоку при гострій товстокишкової непрохідності [Patel et al., 2012]. При непрохідності ободової кишки встановлено збільшення кількості МСМ в сироватці крові, продуктів перекисного окислення ліпідів, зниження активності церулоплазміну, глибокі зміни в структурі печінки аж до руйнування гладкої та зернистої ендоплазматичної сітки, мітохондрій та ядер гепатоцитів. Значна роль в розвитку ендотоксичного шоку, парезу шлунково-кишкового тракту, метаболічних порушень в організмі належить серцевосудинній системі [Шапринський, 2012]. На основі експериментальних досліджень виявлено, що в перші години високої гострої обтураційної кишкової непрохідності відбувається незначне збільшення площі мітохондрій на електронограмах, збільшення кількості крист в них. Подальше погіршення стану мітохондрій приводить на 6-7 добу до зриву компенсаторних резервів серця [Півторак78]. Досить часто (60-80%) у хворих на ГКН знаходять значну супровідну патологію серцево-судинної, дихальної систем, у 25 -30 % хворих - мультисистемну патологію [Півторак, Коморовський, 2012].

В експерименті доведено, що при високій ГКН виникають патологічні зміни в стінці тонкої кишки в першу чергу з боку її слизової оболонки, починаючи з 1 доби перебігу захворювання і збільшуються по мірі прогресування процесу. Основними патологічними процесами, що розвиваються в тонкій кишці були різке повнокрів'я, сладж та адгезія формених елементів крові, мікротромби в судинах мікроциркуляторного русла, інтра- та перицелюлярний набряк, укорочення та деформація ворсин, некротичні зміни, які досягали базальних відділів власної пластинки слизової оболонки. Глибокі зміни в паренхімі печінки, які проявляються структурно-функціональними порушеннями судинного апарату та супроводжуються поряд з реологічними порушеннями кровотоку (переважно у венах та синусоїдах) глибокою дезорганізацією гістогематичного бар'єру та дисемінованими, центрально-портальними, порто-портальними некрозами гепатоцитів [Шапринський., Півторак, Вернигородський, 2007].

У формуванні та прогресуванні ендогенної інтоксикації при експериментальній гострій тонкокишкової непрохідності важливу роль відіграють порушення гомеостазу мікроелементів - металів, що є одним із пускових механізмів формування факторів ендотоксикації [Скрипка, 2013].

Доведено, що ендогенна інтоксикація має виражений вплив, з одного боку, на функціональну активність тромбоцитів, клітин моноцитарно-макрофагального ряду, нейтрофілів і лімфоцитів, з другого боку, на систему гемостазу, призводячи до активації як "зовнішнього", так і "внутрішнього" шляху зсідання крові, системи комплементу. Активізація нейтрофілів, їх адгезія з судинною стінкою, приводить до формування мікро-

емболів і більшого вивільнення медіаторів [Cabrera-Benitez, 2014]. Процес цей носить безперервно прогресуючий, "каскадний" характер і веде до поліорганної недостатності, яка включає: у першу чергу - респіраторний дистрес-синдром дорослих (РДСД), гостру ниркову недостатність; гостру печінкову недостатність, ДВС-синдром, порушення функції центральної нервової системи (енцефалопатію), синдроми імунних порушень і ентеральної недостатності [Kuhl et al., 2010].

Роль легень в патогенезі ГКН слід розглядати в двох аспектах. По-перше, їх ураження призводить до посилення гіпоксичних ушкоджень в організмі [Монастирський, 2006]. З другого боку, легені є важливим метаболічним органом і їх залучення до патологічного процесу призводить до зміни метаболічних процесів в організмі в цілому [Kuhl et al., 2010].

Експериментально доведено [Півторак, Монастирський, 2006], що морфологічною основою патогенезу виникнення і розвитку легеневих ускладнень при ВОГКН є зменшення діаметру просвіту судин артеріального відділу гемомікроциркуляторного русла в легенях при терміні спостереження від 1 до 3 дб, з їх паралітичною

дилатацією на 6 добу експерименту, а також збільшення діаметру просвіту венулярного відділу гемомікроциркуляторного русла при терміні спостереження 1 добу і зменшення діаметру просвіту судин венулярного відділу гемомікроциркуляторного русла через паравазальний набряк тканин, що наростає при збільшенні терміну експерименту

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Своєчасна діагностика та лікування ступеня вираженості ендотоксикозу в різні періоди розвитку захворювання є актуальним і маловивченим напрямком в проблемі гострої кишкової непрохідності. Залишаються питання контролю, прогнозування і регулювання процесів пошкодження механізмів саморегуляції і самозахисту організму.

Не вирішено питання зворотності морфофункціональних змін органів імунної системи в умовах корекції ГКН хірургічним шляхом з використанням ентеродетоксикації. Також перспективним є вивчення бактеріальної токсинемії та септичних ускладнень при ГКН.

Список літератури

- Скрипко В.Д. Стан ендогенної інтоксикації та динаміка змін мікроелементного гомеостазу при експериментальній гострій тонкокишкової непрохідності / В.Д. Скрипко // Буковинський медичний вісник - 2013. - Т. 17, № 1 (65), - С. 122-125.
- Бенедикт В.В. Обґрунтування способу лікування післяопераційної функціональної непрохідності кишки у хворих на гостру абдомінальну патологію // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. - Т. 5, № 4. - С. 22-26.
- Булько М.П. Морфологічні зміни брижових лімфатичних вузлів при хірургічному лікуванні та ентеродетоксикації високої гострої обтураційної кишкової непрохідності / М.П. Булько // Клін. анат. та опер. хірургія. - 2008. - Т. 7, № 2. - С. 20-24.
- Булько М.П. Порушення імунних механізмів та значення мікробного фактора при гострій кишкової непрохідності / М.П. Булько // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2008. - Т. 12, № 2. - С. 469-474.
- Дослідження стану ліпідного обміну в експерименті на щурах та хірургічних хворих на спайкову хворобу черевної порожнини / Деев В.А., Осипенко К.П., Лисак Л.І., Роздобудько Н.І. // Лабораторна діагностика - 2012. - № 4 (62) - С. 9-13.
- Монастирський В.М. Морфологічний стан альвеолоцитів 2 типу при гострій кишкової непрохідності та її хірургічній корекції: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів" (30-31 травня 2006 року) / В.М. Монастирський. - Тернопіль, 2006. - С. 88-91.
- Монастирський В.М. Ультроструктурні зміни стінки альвеол при гострій непрохідності тонкої кишки / В.М. Монастирський // Таврический медико-биологический вестник. - 2006. - Т. 9, № 3, ч.III. - С. 122-124.
- Особенности развития энтеральной недостаточности при паралитической кишечной непроходимости панкреатического происхождения / А.П. Власов, В.А. Шибитов, В.С. Гераськин [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2012. - №2. - С. 271-275.
- Півторак В.І. Вплив ентеродетоксикації на ультроструктуру альвеолоцитів 2-го типу та альвеолярних макрофагів при хірургічній корекції високої гострої обтураційної кишкової непрохідності в експерименті / В.І. Півторак, В.М. Монастирський // Вісник морфології. 2006. - Т. 12, № 2. - С. 181-184.
- Півторак В.І. Зміни в дифузній нейроендокринній системі тонкої кишки при хірургічному лікуванні з ентеродетоксикацією / В.І. Півторак, М.В. Бурков, А.В. Дусик // Клінічна анатомія та оперативна хірургія - 2012. - Т. 11, № 2. - С. 32-34
- Півторак В.І. Морфофункціональний стан нейроендокринних клітин тонкої кишки при моделюванні гострої кишкової непрохідності та її корекції / В.І. Півторак, М.В. Бурков // Таврический медико-биологический вестник. 2006. Т. 9. - № 3, ч.IV. - С. 131-134.
- Півторак В.І. Стан серцевої діяльності при гострій кишкової непрохідності / В.І. Півторак, М.С. Коморовський, О.В. Благодарова // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2012. - Т. 16, № 1. - С. 6-8
- Проблема абдомінального сепсиса в хирургии. Сообщение 3: патогенез заболевания / [Гаин Ю.М., Алексеев С.А., Богдан В.Г., Соколов Ю.А.] // Белорусский медицинский журнал - 2003. - № 1 (3). - С. 54-58.
- Стан ендогенної інтоксикації та динаміка змін клітинного складу лімфатичних вузлів при високій гострій кишкової непрохідності та її корекції в експерименті / [Півторак В.І., Булько М.П., Вознюк А.В., Вознюк В.В.] / Клінічна анатомія та оперативна хірургія - 2010. - Т. 9, № 2. (32) - С. 40-44.
- Типологічні особливості центральної гемодинаміки при гострій непрохідності кишечника залежно від тяжкості ендотоксикозу / [Шапринський В.О., Півторак В.І., Комаровський М.С., Мохамедаллах Х.Ц.] // Клінічна хірургія - 2012. - № 10 (До-

- датов). - С. 61-62.
- Шапринський Є.В. Морфологічні зміни печінки при високій гострій кишковій непрохідності / Є.В. Шапринський, В.І. Півторак, С.В. Вернигородський // Вісник проблем біології і медицини. - 2007. - Вип. 1. - С. 139-143.
- Adult bowel intussusception: presentation, location, etiology, diagnosis and treatment / G. Lianos, N. Xeropotamos, C. Bali [et al.] // G. Chir. - 2013. - Vol. 34, № 9-10. - P. 280-283.
- Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients - specific issues (part 2) / [Patel S., Lutz J.M., Panchagnula U., Bansal S.] // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. - 2012. - Vol. 28, № 3. - P. 304-313.
- Bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model. C-reactive protein reliability? S.I. El-Awady, M. El-Nagar, M. El-Dakar [et al.] // Acta Cir. Bras. - 2009. - Vol. 24, № 2. - P. 98-106.
- Extracorporeal life support given to a 16-year-old girl with cystic fibrosis, candida pneumonia and acute respiratory distress syndrome / [Kuhl T., Langebartels G., Madershahian N., Wahlers T.] // Dtsch. Med. Wochenschr. - 2010. - Vol. 135, № 42. - P. 2071-2075.
- Intestinal Lymph-Borne Factors Induce Lung Release of Inflammatory Mediators and Expression of Adhesion Molecules After an Intestinal Ischemic Insult / A.C. Breithaupt-Faloppa, L.B. Vitoretti, G. Cavriani [et al.] // J. Surg. Res. - 2012. - Vol. 176, № 1. - P. 195-201.
- Keratinocyte growth factor up-regulates Interleukin-7 expression following intestinal ischemia/reperfusion in vitro and in vivo / Yu-Jiao Cai, Wen-Sheng Wang, Hong-Ying Liang [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. - 2012. - Vol. 5, № 6. - P. 569-580.
- Khan W.I. Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation / W.I. Khan, S.M. Collins // Clin. Exp. Immunol. - 2006. - Vol. 143, № 3. - P. 389-397.
- Killoran K.E. Role of innate immunity and altered intestinal motility in LPS- and MnCl₂-induced intestinal intussusception in mice / K.E. Killoran, A.D. Miller, K.S. Uray // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2014. - Vol. 306, № 5. - P. G445-453.
- Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome / N.E. Cabrera-Benitez, J.G. Laffey, M. Parotto [et al.] // Anesthesiology. - 2014. - Vol. 121, № 1. - P. 189-198.
- Phasic study of intestinal homeostasis disruption in experimental intestinal obstruction / X-Y. Yu, C-L. Zou, Z-L. Zhou [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2014. - Vol. 20, № 25. - P. 8130-8138.
- Sgourakis G. The value of plasma neutrotenin and cytokine measurement for the detection of bowel ischaemia in clinically doubtful cases: a prospective study / G. Sgourakis, A. Papapanagiotou, C. Kontovounisios [et al.] // Exp. Biol. Med. (Maywood). - 2013. - Vol. 238, № 8. - P. 874-880.
- Skrypko V.D. The retrospective analysis of patients with acute intestinal obstruction management results / V.D. Skrypko, A.O. Klymenko, M.G. Gonchar, P.I. Sheviak, Y.A. Klymenko // The Pharma Innovation Journal - 2014. - Vol. 3, № 6. - P. 41-43.
- Small bowel emergency surgery: literature's review / C. Vallicelli, F. Coccolini, F. Catena [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. - 2011. - Vol. 6, № 1. - doi:10.1186/1749-7922-6-1.
- Wolowczuk I. Feeding Our Immune System: Impact on Metabolism / I. Wolowczuk, C. Verwaerde, O. Viltart // Clin. Dev. Immunol. - 2008. - Vol. 32, № 8. - P. 980-991.

Булько Н.П.

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Резюме. Проанализированы современные отечественные и зарубежные источники научной литературы, показывающие роль интоксикации в патогенезе острой кишечной непроходимости. Освещены особенности морфологии и функционирования легких, сердца, нейроэндокринной системы желудочно-кишечного тракта, периферийных органов иммунной системы при высокой острой тонкокишечной непроходимости

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, патогенез, эндогенная интоксикация

Bul'ko M.P.

ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE BOWEL OBSTRUCTION

Summary. Analyzes the contemporary domestic and foreign sources of scientific literature showing the role of intoxication in the pathogenesis of acute intestinal obstruction. Attention is drawn on the morphology and function of the lungs, heart, neuroendocrine gastrointestinal tract, of the peripheral organs of the immune system with high acute ileus

Key words: acute bowel obstruction, pathogenesis, endogenous intoxication.

Стаття надійшла до друку 12.05.2014 р.

Булько Микола Петрович - к.мед.н., доцент кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38 067 919-82-48

© Маєвський О.Є.

УДК: 618.36:618.46

Маєвський О.Є.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ИНВОЛЮТИВНО-ДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗМІНИ ПОСЛІДУ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНОМУ СТАРІННІ ПЛАЦЕНТИ ТА ФЕТОПЛАЦЕНТАРНИЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Резюме. Питання про те, чи підлягає плацента старінню й досі є дискусійним. Існує дві основні концепції структурно-функціональних змін посліду під час вагітності. Згідно традиційним уявленням, що склались на початку ХХ ст., інволютивно-