

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.381-002-031.81-06:616.36-008.1-092

В. Н. Чернов, Б. М. Белик, С. Ю. Ефанов

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ ПЕРИТОНИТЕ

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. В. Н. Чернов), ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону

Ключевые слова: *распространённый перитонит, транслокация микрофлоры, портальная и системная бактериемия, эндотоксикоз, висцеральные нарушения*

Введение. Несмотря на совершенствование методов диагностики и улучшение качества лечебных мероприятий, летальность при распространённом перитоните (РП) остаётся высокой и на протяжении многих десятилетий не имеет какой-либо тенденции к снижению. Особенно высока летальность при развитии абдоминального сепсиса с дисфункцией двух органов и более, которая колеблется, по данным последних лет от 10–35 [6] до 26,6–58% [1, 2, 9, 10].

В комплексе висцеральных расстройств, обусловленных РП, ключевая роль принадлежит энтеральной недостаточности, проявляющейся нарушением моторной, эвакуаторной, секреторной, переваривающей, всасывательной, барьерной, эндокринной и иммунной функций тонкой кишки, что является основной патогенетической причиной, приводящей к формированию и развитию эндотоксикоза. Все прочие висцеральные нарушения опосредованы эндотоксикозом и могут рассматриваться как его проявления. При этом роль главного пускового механизма в патогенезе эндотоксикоза и перитонеального сепсиса отводится нарушению барьерной функции кишечника, что приводит к транслокации из его просвета микроорганизмов в брюшинную полость, кровеносное и лимфатическое русло, депрессии ретикулоэндотелиальной системы печени и сопровождается развитием тяжёлых органных расстройств [3–6, 8]. Вместе с тем, остаются много неясных вопросов, связанных с

особенностями бактериальной транслокации и способами её коррекции в условиях РП. В значительной мере это также касается конкретных патогенетических механизмов повреждения печени, являющейся стратегическим биологическим барьером между мезентериально-портальным и системным кровообращением, что существенно затрудняет выбор наиболее приоритетных путей реабилитации её функции при РП.

Цель работы — исследовать патогенетические механизмы бактериальной транслокации и повреждения барьерной функции печени, а также обосновать приоритетные пути их коррекции при РП.

Материал и методы. Обследованы 194 пациента с РП, причиной которого явились различные острые воспалительно-деструктивные заболевания органов брюшной полости. У всех больных имелись признаки тяжёлого абдоминального сепсиса и эндотоксикоза. Тяжесть состояния больных по шкале SAPS составила (13,1±1,8) балла. Выраженность интоксикационного синдрома оценивали по совокупности клинических и лабораторных критериев эндотоксикоза [7].

У всех больных на разных этапах лечения был также выполнен специальный комплекс исследований. Состояние иммуносекреторной функции тонкой кишки оценивали путём определения в её содержимом, аспирированным через назоинтестинальный зонд, концентрации иммуноглобулинов класса G, A, M и секреторного иммуноглобулина A (SIgA) методом радиальной иммунодиффузии [12]. Состав микрофлоры тонкой кишки, наличие микроорганизмов в перитонеальном экссудате, портальной и системной венозной крови исследовали общепринятыми микробиологическими методами. Центральную венозную кровь получали из подключичной вены после её катетеризации. Портальную кровь забирали из левого ствола воротной вены, который катетеризировали трансумбиликально во время операции. Объёмный кровоток в сосудах спланхического русла (воротной вене, печёночной и верхнебрыжеечной артериях) исследовали

Сведения об авторах:

Чернов Виктор Николаевич (e-mail: chernov@rosdon.ru), Белик Борис Михайлович (e-mail: bbelik@yandex.ru), Ефанов Сергей Юрьевич (e-mail: efanov_su@mail.ru), кафедра общей хирургии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

методом ультразвуковой доплерографии на аппаратах «Hewlett-Packard Sonos 100» и «Philips HD-11 XE». Величину общего печёночного кровотока рассчитывали путём суммирования его портальной и печёночной артериальной фракций. В качестве контрольных показателей использовали данные, полученные у 20 практически здоровых людей, у которых спланхничный кровоток исследовали аналогично. Указанные исследования выполняли при поступлении больных и в течение 1–7-х суток после операции.

У всех пациентов хирургическое пособие и комплексную интенсивную терапию в периоперационном периоде осуществляли в полном объёме. Послеоперационная летальность составила 22,7% (умерли 44 пациента). Основной причиной смерти явились эндотоксикоз и полиорганная недостаточность.

Электронно-микроскопические исследования выполнены на материале биопсий печени, взятых во время операции, а также на материале срочных аутопсий, произведённых в течение 1 ч с момента констатации смерти больных. При этом использовали общепринятые методы обработки материала для электронной микроскопии.

Результаты и обсуждение. Проведёнными исследованиями установлено, что развитие РП сопровождается глубоким угнетением факторов секреторного иммунитета тонкой кишки, что проявлялось резким снижением уровня секреции иммуноглобулинов её слизистой оболочкой и, в первую очередь, концентрации SIgA. В наибольшей мере депрессия местного антителообразования слизистой оболочкой тонкой кишки отмечалась на высоте развития РП и в течение первых трёх послеоперационных суток. В эти сроки у больных в содержимом тонкой кишки отмечалось снижение концентрации секреторных иммуноглобулинов в 8–12 раз (вплоть до их следовых значений в химусе) по сравнению с контролем [11], что, несомненно, оказывало негативное воздействие на противоинфекционные защитные механизмы кишечника, обеспечивающие его барьерную функцию. При этом недостаточность местного антителообразования слизистой оболочкой тонкой кишки отчётливо коррелировала с нарастанием тяжести эндотоксикоза у больных.

Анализ бактериологических исследований содержимого тонкой кишки показал, что развитие РП у всех больных сопровождается формированием и прогрессированием избыточной микробной колонизации её просвета, главным образом, за счёт резкого нарастания концентрации условно-патогенной факультативной микрофлоры с отчётливым преобладанием грамотрицательных бактерий, главенствующее место среди которых занимают представители энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp.), псевдомонады, а также неспорообразующие анаэробы, особенно бактероиды. Из грамположительных микробов в

наиболее высоких концентрациях выявляли энтерококки, фекальные стрептококки, пептококки, клостридии. У больных с наиболее тяжёлыми формами РП среднее количество микроорганизмов в тонкой кишке достигало 10–12 lg КОЕ/мл с нарастанием бактериальной концентрации фекальных стрептококков до 7–8 lg КОЕ/мл, что фактически соответствовало их числу в толстой кишке.

Проведённые исследования также показали, что у всех больных в условиях РП развивались значительные расстройства висцерального кровообращения. Так, у больных с РП объёмный кровоток в верхней брыжеечной артерии снижался на $(47,1 \pm 2,8)\%$, $(351,20 \pm 18,59)$ мл/мин, общий печёночный кровоток — на $(57,1 \pm 2,5)\%$, $(680,30 \pm 38,42)$ мл/мин, портальный кровоток — на $(71,3 \pm 2,2)\%$, $(332,20 \pm 26,22)$ мл/мин и печёночный артериальный кровоток — на $(18,3 \pm 4,0)\%$, $(348,10 \pm 16,71)$ мл/мин по сравнению с контрольными значениями, что свидетельствовало о выраженном расстройстве органной гемодинамики печени и тонкой кишки. Значительные нарушения висцерального кровообращения у больных с РП были обусловлены главным образом уменьшением сердечного выброса, ухудшением реологии крови, гиповолемией с большим дефицитом плазмы, вазоконстрикцией спланхнического русла, а также прогрессирующим эндотоксикозом.

Угнетение факторов секреторного иммунитета слизистой оболочки тонкой кишки, избыточная бактериальная колонизация её просвета, нарушение двигательной активности кишечника и гипоксия кишечной стенки играли ключевую роль в патогенезе нарушения барьерной функции тонкой кишки и массивной транслокации симбионтной микрофлоры из гастроинтестинального тракта во внутренние среды организма (брюшинную полость, портальное и системное кровеносное русло) при РП. При этом частота выявления микроорганизмов и их количественное содержание в указанных средах отчётливо нарастали по мере прогрессирования абдоминального инфекционного процесса. В этом случае микробиологическая структура перитонеального экссудата, портальной и системной венозной крови у больных в полной мере определялась поступающими из просвета кишечника микроорганизмами.

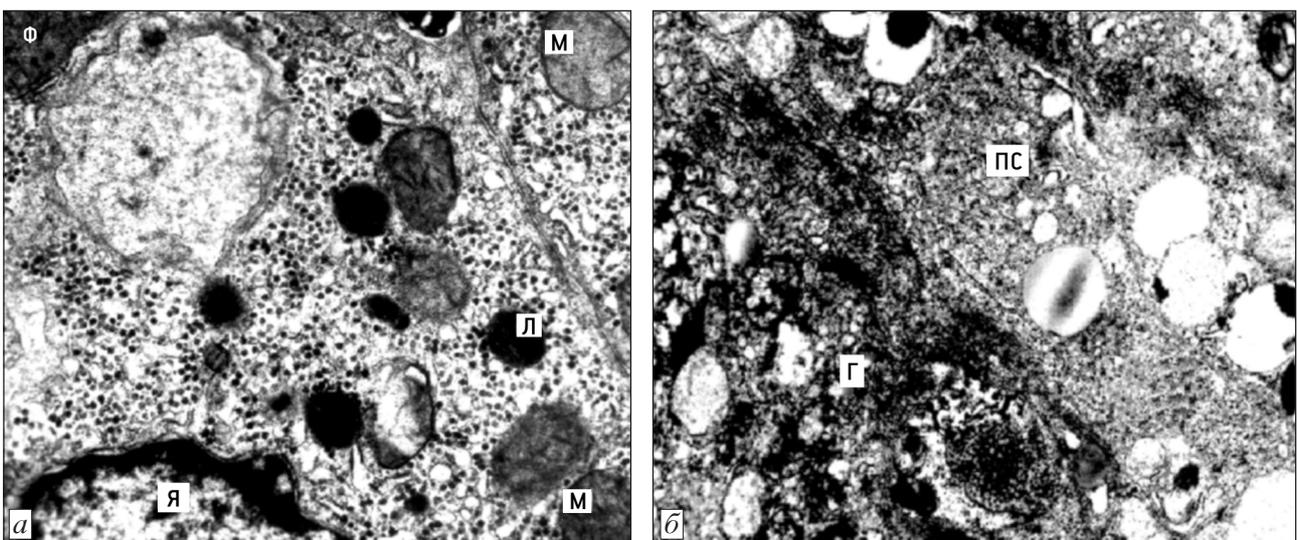
Так, у больных с РП в перитонеальном экссудате в наиболее высоких концентрациях выявляли грамотрицательные микроорганизмы как аэробного, так и анаэробного типов, количественное содержание которых при тяжёлых формах абдоминальной инфекции достигало

($7,60 \pm 0,19$) Ig КОЕ/мл. Из грамположительной микрофлоры в наибольших концентрациях в перитонеальном экссудате выявляли энтерококки и анаэробные неспорообразующие кокки. У больных с наиболее тяжёлыми формами РП портальная бактериемия была выявлена в 68,9% наблюдений, системная бактериемия — в 36,1%. Наиболее часто в портальном и системном венозном русле обнаруживали как аэробную, так и анаэробную грамотрицательную микрофлору: эшерихии, клебсиеллы, псевдомонады, бактероиды. У отдельных больных количество микроорганизмов в портальной крови достигало 3–4 Ig КОЕ/мл, что свидетельствовало о крайне высокой степени их транслокации из интестинального тракта.

Ультраструктурные исследования печени у больных с РП показали отчётливое нарастание в ней дистрофических процессов по мере прогрессирования абдоминальной инфекции и нарастания тяжести эндотоксикоза. При этом грубое нарушение внутрипечёночного кровообращения, портальная бактериемия и эндотоксикоз играли ведущую роль в патогенезе повреждения двух основных функций печени — метаболической и фагоцитарной, осуществляемых различными типами клеток: гепатоцитами и звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (печёночными макрофагами или клетками Купфера), функционирующих как единая клеточная система. Вместе с тем, характер ультраструктурных изменений в гепатоцитах и звёздчатых ретикулоэндотелиоцитах при РП оказался далеко не равнозначным. Дистрофические

и деструктивные изменения в гепатоцитах отличались различной степенью выраженности даже в соседних клетках, имели «мозаичный» характер и достаточно широко варьировали в зависимости от удалённости клеток от центральной зоны ацинуса и локализации их по отношению к синусоиду. В некоторых гепатоцитах выявлялись резкое набухание митохондрий, вплоть до вакуолизации, очаговый аутолиз отдельных органелл и участков цитоплазмы. При этом ультраструктура митохондрий в соседнем гепатоците могла быть вполне сохранной (рисунок, а). Характер выявленных изменений в гепатоцитах позволил связать их, прежде всего, с гипоксическим повреждением печени и, в значительно меньшей мере, с избыточным поступлением токсических продуктов из просвета синусоида.

В то же время, даже при выраженных ишемических повреждениях гепатоцитов тяжёлая форма острой печёночно-клеточной недостаточности, которая бы являлась непосредственной причиной летального исхода, как правило, у этой категории больных не развивалась, что, по-видимому, было обусловлено огромными компенсаторными возможностями функционирующей паренхимы печени. Наряду с этим, отмечалось поражение значительной части звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов, направленность деструктивных изменений в которых и степень их повреждения отчётливо коррелировали с массивным поступлением в печень по портальному руслу микробов и их токсинов, что приводило к развитию макрофагальной формы



Ультраструктурные изменения гепатоцитов и синусоидов печени у больных с распространённым перитонитом.

а — набухание митохондрий, накопление фагосом и активация внутриклеточного протеолиза в гепатоцитах;
 б — разрушение звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов: просвет синусоида заполнен клеточным детритом. Я — ядро;
 М — митохондрии; Ф — фагосома; Л — лизосома; ПС — просвет синусоида; Г — гепатоцит. Ув.: а — 15 000; б — 7000

печёночной недостаточности, сопровождалось нарушением барьерной функции печени, прорывом инфекционно-токсических агентов в общий кровоток и подтверждалось высокой частотой выявления у больных системной бактериемии. При этом в большей части клеток Купфера отмечались выраженные деструктивные изменения в виде резкого набухания, вакуолизации цитоплазмы и десквамации клеток в просвет синусоида, что являлось убедительным доказательством их нежизнеспособности. Просветы синусоидов были obturated клеточным детритом, в котором отчётливо различались остатки бактериальной микрофлоры (см. рисунок, б). В этом случае функциональная несостоятельность ретикуло-эндотелиального барьера печени и поступление инфекционно-токсических агентов в системный кровоток предопределяли развитие у больных абдоминального сепсиса, прогрессирование эндотоксикоза и полиорганной недостаточности.

Выводы. 1. В патогенезе повреждения висцеральных функций при РП важная роль принадлежит нарушению спланхического кровообращения, массивной транслокации кишечной микрофлоры в портальное русло и функциональной несостоятельности печени, реализующейся, преимущественно, в форме макрофагальной печёночной недостаточности.

2. Истощение резервов ретикулоэндотелиальной системы печени и её функциональную несостоятельность следует расценивать как наиболее тяжёлую форму печёночной недостаточности, которая во многом предопределяет прогноз течения и исход заболевания у этой категории больных.

3. Полученные нами результаты обязывают включать в стандарт лечения больных с РП комплексную программу реабилитации функции печени, основу которой должны составлять превентивные энтеральные методы детоксикации, микробной деконтаминации (назоинтестинальная интубация и дренирование тонкой кишки, кишечный лаваж корректирующими растворами, энтеросорбция, внутрикишечная терапия) и внутривисцеральной трансгематической инфузионной корректирующей терапией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н. и др. Антибактериальная терапия у больных с тяжёлыми формами распространённого перитонита // *Consilium Medicum (Хирургия)*. 2008. № 1. С. 23–26.
2. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 763 с.
3. Григорьев Е.Г., Галеев Ю.М., Попов М.В. Исследование закономерностей бактериальной транслокации при распространённом перитоните с применением меченой радионуклидом кишечной палочки // *Вестн. хир.* 2010. № 1. С. 25–32.
4. Ерюхин И.А. Хирургия гнойного перитонита // *Consilium Medicum (Хирургия)*. 2003. № 6. С. 337–341.
5. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Хирургические инфекции: Практическое руководство / Под ред. И.А.Ерюхина, Б.Р.Гельфанда, С.А.Шляпникова. Гл. 12. М.: Литтерра, 2006. С. 470–561.
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. Перитонит: Практическое руководство. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
7. Чернов В.Н. Неотложная хирургия. Диагностика и лечение острой хирургической патологии. Ростов н/Д: Феникс, 2007. 352 с.
8. Чернов В.Н., Белик Б.М. Классификация и принципы лечения острого гнойного перитонита // *Хирургия*. 2002. № 4. С. 52–56.
9. Bosscha K., Hulstaert R.F., Visser M.R. et al. Open management of the abdomen and planned reoperations in severe bacterial peritonitis // *Eur. J. Surg.* 2000. Vol. 166. № 1. P. 44–49.
10. Giessling U., Petersen S., Freitag M. et al. Surgical management of severe peritonitis // *Zentralbl. Chir.* 2002. Bd. 127. S. 594–597.
11. Hanson L., Brandtzaeg P. Secretory antibody systems. N.Y., 1973. P. 107–126.
12. Manchini G., Carbonara A.O., Hireman S.E. Immunochemical quantitation of antigens by single radial // *Immunochemistry*. 1965. № 2. P. 235.

Поступила в редакцию 14.03.2014 г.

V.N.Chernov, B.M.Belik, S.Yu.Efanov

PATHOGENESIS OF VISCERAL FUNCTIONS DISORDER IN DIFFUSE PERITONITIS

Rostovskiy State Medical University, Rostov-on-Don

Clinical and laboratory signs of abdominal sepsis and endotoxemia were noted in 194 examined patients with diffuse peritonitis. It was stated that pathogenesis of visceral functions mainly expressed as a splanchnic blood circulation disturbance, massive translocation of gut organisms in portal bloodstream and the functional liver insufficiency particularly marked as form of macrophage liver insufficiency. The complex program of liver rehabilitation should be included in standards of treatment of the patients with diffuse peritonitis. It should be based on preventive measures of the enteral detoxication and microbial decontamination of small intestine and at the same time the intraportal transsubileal infusion correcting therapy has to be applied.

Key words: *diffuse peritonitis, translocation of gut organisms, portal and systemic bacteremia, endotoxemia, visceral disorders*