

## РОЛЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

В. Н. Николенко<sup>1</sup>, В. Е. Милюков<sup>1, 2</sup>, Е. Н. Долгов<sup>2</sup>, А. В. Богданов<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России, г. Москва, Россия  
<sup>2</sup>Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны России, г. Москва, Россия

Острая тонкокишечная непроходимость является одним из наиболее грозных заболеваний, сопровождающихся тяжелыми осложнениями, включая перитонит и синдром полиорганной недостаточности. Гормоны надпочечников участвуют в регуляции многих показателей гомеостаза организма, включая артериальное давление, как в постоянной жизнедеятельности, так и в экстремальных ситуациях. Исследование морфофункциональных преобразований надпочечников в эксперименте на всех этапах развития острой тонкокишечной непроходимости способно в полной мере объективно отразить роль надпочечниковой недостаточности в развитии клинической симптоматики, явиться основой для патогенетически обоснованной профилактики осложнений и разработки лечебной тактики.

*Ключевые слова:* надпочечниковая недостаточность, острая тонкокишечная непроходимость, гипотония, синдром полиорганной недостаточности.

© V. N. Nikolenko, V. Ye. Milyukov, Ye. N. Dolgov, A. V. Bogdanov, 2012

The Role of Adrenal Glands in Origin and Development of Multiple Organ Failure During Intestinal Obstruction

Acute intestinal obstruction is one of the most terrible diseases associated with severe complications, including peritonitis and multiple organ dysfunction syndrome. Adrenal hormones are involved in the regulation of many indicators of homeostasis, including blood pressure, both in constant activity, and in extreme situations. The study of morphological changes of adrenal glands in the experiment, at all stages of development acute intestinal obstruction, can fully reflect the objective significance of adrenal insufficiency in the development of clinical symptoms, provide a basis for pathogenetically grounded prevention and treatment policy development.

*Keywords:* adrenal failure, acute intestinal obstruction, hypotension, a syndrome of multiple organ failure.

Острая тонкокишечная непроходимость (ОТКН) в современной хирургии является одним из наиболее грозных заболеваний, сопровождающихся тяжелыми осложнениями, включая перитонит и синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Летальность у больных с ОТКН составляет 10.7%, а при развитии перитонита и синдрома полиорганной недостаточности – достигает 64.7% [3, 8, 11, 16, 21]. В свою очередь СПОН является причиной до 80% от общей летальности больных палат интенсивной терапии и хирургической реанимации, а финансовые затраты на лечение выживших и прошедших реабилитацию пациентов достигают в среднем 300 тыс. долларов США за 20 дней лечения в палате интенсивной терапии [14].

Становясь причиной перитонита и СПОН, ОТКН в своей основе содержит нарушение пассажа по желудочно-кишечному тракту, наступающее вследствие различных механических и функциональных причин, с последующим развитием выраженных нарушений метабо-

лизма и функциональной недостаточности жизненно важных органов [1, 4, 5, 13, 25]. Согласно классификации А. Г. Земляного (1973) и О. С. Кочнева (1984), в клинике ОТКН выделяют следующие стадии:

I – стадия ишемии; основным клиническим проявлением является абдоминальный болевой синдромом;

II – стадия волемических расстройств; основные клинические проявления сопровождаются потерей жидкости, обусловленной рвотой и секвестрацией жидкости в просвете кишечных петель, симптом Матье–Склярова ("шум плеска"), появлением свободной жидкости в брюшной полости;

III – стадия интоксикации и перитонита, где превалируют признаки обезвоживания организма, эндотоксикоза и перитониальные симптомы. Клинически эта стадия соответствует токсической или терминальной фазе перитонита;

IV – стадия развития СПОН, наступающая как до операции, так и в послеоперационном периоде;

V – стадия кишечной (ферментативной) недостаточности, которая проявляется на этапе выздоровления и реабилитации [21].

Известно, что клинические проявления ОТКН по срокам и степени выраженности на разных стадиях будут зависеть от вида непроходимости [18]. Развитие перитонита и присоединение СПОН усложняет сложившуюся клиническую картину, отражая патологию вовлеченных в эти процессы органов-мишеней. При этом изолированные дисфункции органов и систем при СПОН практически не встречаются [1, 14]. Одним из значимых клинических проявлений различных видов ОТКН на всех этапах развития заболевания является нестабильность гемодинамики. Уже с началом заболевания и, особенно, во II и III стадиях заболевания по классификации А. Г. Земляного (1973) и О. С. Кочнева (1984), а с развитием перитонита – значительно чаще, отмечаются нарушения гемодинамики. Гемодинамические нарушения также являются постоянным спутником СПОН [21]. Несмотря на совершенствование хирургической и анестезиологической техники, раскрывающее перед хирургами большие возможности при оперативном лечении данной патологии [19, 29], гемодинамические нарушения существенно сдерживают возможность их своевременного и активного использования, т.к. обязательным элементом подготовки больного ОТКН к наркозу и оперативному лечению является стабилизация показателей гемодинамики.

Отмечено, что в основе нарушения гемодинамики при ОТКН лежат циркуляторная недостаточность и дегидратация, имеющие основное значение в патогенезе развития многих угрожающих жизни состояний. Так, например, причиной острой сердечно-сосудистой недостаточности при ОТКН считается несоответствие между количеством циркулирующей крови и объемом сосудистого русла. Это несоответствие обусловлено снижением сосудистого тонуса, уменьшением объема циркулирующей крови, снижением сердечного выброса, а также токсическим поражением сердца [18]. В то же время, кроме эндотоксемии, влияющей на сердечно-сосудистую систему, большое значение в патогенезе гиповолемического шока, характерного для клинической картины ОТКН, придается изменениям функцио-

нальной активности надпочечников [6]. Известно, что низкое артериальное давление стимулирует нервную и гуморальную системы, влияющие на объем крови, емкость венозного русла, сосудистое сопротивление, сердечный ритм и сократимость. В свою очередь, артериальное давление контролируется и поддерживается с помощью эндокринных механизмов, в том числе – гормонов надпочечников [27], уровень которых при нормальном функционировании человеческого организма сохраняется в пределах, формирующих циркадный ритм, удовлетворяющий потребности внутренних органов и систем в способности гормонов адекватно воздействовать на ткани организма [9]. При адреналовой недостаточности в результате изменения водно-электролитного баланса, снижения тонуса сосудистой стенки, уменьшения сердечного выброса развивается гипотония. Уменьшение объема жидкости при ОТКН кроме секвестрации ее в просвете тонкой кишки обусловлено дефицитом альдостерона и глюкокортикоидов (ГК), являющихся основными эффекторами стресса, обеспечивающими адаптацию организма к дестабилизирующим воздействиям [20]. Недостаточность надпочечников провоцирует возникновение гипотензии при уменьшении объема циркулирующей крови и стрессе, вызванным как заболеванием, так и последующим оперативным вмешательством. Механизмы гипотензии, вызванные недостаточностью надпочечников, вполне понятны при детальном рассмотрении функций, выполняемых гормонами надпочечников.

Известно, что при недостаточности альдостерона теряется через почки чрезмерное количество натрия и воды, что ведет к серьезному обезвоживанию с развитием гиповолемии, гипотонии, прогрессирующей гиперкалиемии [20]. Даже в минимальных концентрациях альдостерон способен быстро воздействовать на цитоплазматическую мембрану клеток, активируя в течение 1–2 минут их транспортные системы, приводя к задержке в клетке ионов натрия, молекул воды и выведению ионов калия. При недостаточности альдостерона изменяется объем клеток, снижается их чувствительность к воздействию других гормонов, нарушается системный водно-солевой и кислотно-основной обмен [8]. Кортизол обладает одинаковой с альдостероном аффинно-

стью и эффективностью в отношении стимуляции минералокортикоидных рецепторов. В тканях, где альдостерон регулирует реабсорбцию хлоридов натрия и калия, осуществляя свои основные эффекты (собирает почечная трубочка, потовые, слюнные и кишечные железы) [20], присутствует фермент 11- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа. Этот фермент инактивирует кортизол, замещающая в одиннадцатом положении на его стероидном кольце, состоящем, как у всех кортикостероидов, из 21 атома углерода, гидроксильную группу на кетон с образованием кортизона – менее активного гормона с низкой аффинностью к минералокортикоидным рецепторам. Посредством данного процесса альдостерону открывается доступ к рецепторам. Недостаток или угнетение 11- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы позволяет кортизолу, в норме присутствующему в крови в большем количестве, осуществлять минералокортикоидное действие, что не происходит при недостаточности надпочечников [27]. В желудочно-кишечном тракте, в стенках тонкой и, особенно, в толстой кишке дефицит альдостерона способствует потере натрия и приводит к диарее из-за потери натрия и воды [20]. Такой механизм потери жидкости имеет существенное значение при ОТКН. Но ГК причастны к развитию гипотонии не только за счет взаимодействия с альдостероновыми рецепторами. Оказывая влияние на гладкую мускулатуру, изменяя чувствительность сосудистой стенки к ангиотензину II и норадреналину, они повышают сопротивление стенок периферических сосудов. Глюкокортикоидные гормоны также повышают уровень инсулина, который увеличивает артериальное давление, воздействуя на гладкие мышцы сосудов. В целом доказана связь изменения концентрации кортизола в плазме крови со стадией недостаточности кровообращения [12, 17]. Таким образом, низкое содержание кортизола в плазме крови вносит существенный вклад в развитие гипотонии. Значение уровня ГК в развитии недостаточности функции надпочечников столь высоко, что они признаны основными гормонами, значимыми в развитии острой надпочечной недостаточности [9, 12, 15, 17, 20]. Ряд авторов считает проявление критической циркуляторной недостаточности ведущей характеристикой любой формы недостаточ-

ности надпочечников, возникающей на фоне отсутствия адаптивных эффектов ГК [9, 12, 15, 17].

Гормоны, вырабатываемые мозговым веществом надпочечников – катехоламины, оказывают значительное влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы, метаболизм, усиливают кровообращение, доставку кислорода и питательных веществ, обеспечивая адекватный ответ организма на повреждение, активируясь при выраженных отклонениях показателей гомеостаза от нормы, в том числе и при изменении артериального давления [27]. Катехоламины, воздействуя на адренорецепторы, отвечают за увеличение сердечного выброса и сосудистого сопротивления в условиях выраженного стресса.

Секретируемый надпочечниками адреналин весьма существенно влияет на деятельность сердца. Без его выброса в кровотоки в период стресса отсутствует тахикардия и резкое увеличение разовой производительности, подъем систолического артериального давления с сохранением диастолического давления [20, 27].

Кроме того, путем процессирования проопиомеланокортина в мозговом веществе надпочечников, как и в корковом веществе, образуются опиатные пептиды, энкефалины, необходимые в фазу физиологического выхода из стресса.

Катехоламины (в большей степени адреналин) оказывают влияние на метаболизм триглицеридов, контролируя их гидролиз до свободных жирных кислот. Они усиливают расщепление гликогена в печени и мышцах до глюкозы. При стрессе поступающая в кровь глюкоза востребована в качестве энергетического вещества [10, 26]. Таким образом, отсутствие необходимого повышения уровня катехоламинов в экстремальных ситуациях отражается практически на всех органах и тканях.

Важно отметить, что выпадение функций гормонов надпочечников не только сказывается на изменении постоянного артериального давления. Недостаточность надпочечников оказывает большое влияние на множество других процессов жизнедеятельности организма, приводя к нарушению функционирования внутренних органов и систем, что важно в развитии СПОН при ОТКН.

Уровень гормонов в крови определяет характер оказываемого ими влияния

на функционирование внутренних органов и систем [20]. Определенное количество кортикостероидов жизненно необходимо для обеспечения задержки в организме натрия, поддержания физиологической осмолярности внутренней среды, защиты организма от воздействий на него стрессорных факторов, начиная с инфекционных и травмирующих агентов, заканчивая эмоциональным стрессом [9, 15, 17, 20]. Также гиперкортизолемиа в экстремальных условиях направлена на обеспечение организма необходимыми субстратами для активированного энергетического обмена и висцерального белкового синтеза, востребованного в период повышенных энергозатрат и репаративных процессов [20]. Различный стресс, как и внезапный отказ от экзогенных стероидов увеличивает выброс АКТГ, повышает потребность организма в эндогенном кортизоле, порой превышающую способность надпочечников вырабатывать, что формирует функциональную гипопункцию надпочечников или адреналовый криз [9, 15, 17, 20].

Регулируя функциональное состояние различных органов и систем, ГК не только участвуют в поддержании постоянства гомеостаза [6, 9, 30] за счет пермиссивных эффектов, но и позволяют другим гормонам выполнять свои задачи [20]. Так, ГК повышают активность ферментов, участвующих в синтезе катехоламинов. Непосредственное взаимодействие коркового и мозгового вещества надпочечников, особенности венозного оттока крови из сосудов коркового слоя через мозговую, создают возможность попадания в него ГК в достаточно высоких концентрациях прежде, чем они подвергнутся разведению. ГК многосторонне влияют на углеводный, белковый и жировой обмен, выступают в роли контринсулярных регуляторов [6, 9, 30]. Они оказывают анаболическое действие на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и катаболическое – в других органах и системах, стимулируя мобилизацию углеводных и жировых депо, активацию глюконеогенеза, протеолиза за счет мышц, жировой и лимфоидной ткани, кожи и костей. Уменьшение секреции кортизола ведет к снижению темпов глюконеогенеза и запасов гликогена в печени, способствуя развитию гипогликемии [20]. Обладая универсальными метаболическими функциями, ГК регулируют процессы воспали-

ния, репарации органов и систем [20, 31]. За счет стабилизации лизосомальных мембран, уменьшения хемотаксиса лейкоцитов, подавления миграции клеток воспаления к поврежденным тканям [2, 22, 23] ГК оказывают весомое противовоспалительное действие, что особенно важно при увеличении концентрации продуктов перекисного окисления липидов во время воспалительных заболеваний. ГК также подавляют транскрипцию генов ферментов, участвующих в образовании липидных медиаторов и влияют на их метаболизм. Так, кортизол, обладающий клинически значимым противовоспалительным действием, при активации симпатической нервной системы ингибирует секрецию провоспалительных интерлейкинов (интерлейкины 1, 12, ФНО $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ ) [22, 24] и увеличивает производство противовоспалительных цитокинов (интерлейкин 10) в ответ на введение липополисахаридов [31]. Предотвращая чрезмерное выделение протеолитических ферментов, ГК снижают проницаемость капилляров и отек тканей. Все эти процессы уменьшают миграцию лейкоцитов и тучных клеток, улучшают микроциркуляцию, что приводит к быстрому разрешению воспаления уже на ранних стадиях.

ГК являются основными эндогенными модуляторами функции и реакции иммунной системы [31]. Отмечено, что недостаток ГК снижает сопротивляемость организма к различным заболеваниям, при этом болезни протекают тяжелее [18]. Благодаря стабильности гормонального уровня (в основном, ГК) воспалительный и иммунный ответ организма, постоянно взаимодействующий с различными активаторами этих процессов, сдерживается в умеренных, контролируемых рамках нормергического течения, поддерживает постоянство иммунного гомеостаза организма [18]. Дефицит кортизола несмотря на сохранение фагоцитарной активности снижает клеточный иммунитет [15, 30]. Выпадение указанных функций гормонов надпочечников имеет принципиальное значение в жизнеобеспечении организма [20], что особенно важно в развитии СПОН при ОТКН.

Полная утрата функции гормонов надпочечников смертельна, и только при компенсации экзогенными минералокортикоидами животные в эксперименте оказались способными выжить в условиях

глубоких метаболических расстройств и пониженной стрессоустойчивости [7, 26, 28, 30].

Общеизвестно, что любое нарушение функционирования органа будет иметь соответствующие изменения в строении его функциональных элементов. Нарушение нормальной функциональной активности надпочечников тесно взаимосвязано как с морфологическими изменениями сосудистой структуры коркового и мозгового вещества надпочечников, так и самой составляющей надпочечники паренхимы. Поэтому необходимо исследовать морфофункциональные преобразования тканевых и сосудистых структур надпочечников на всех этапах развития ОТКН для получения полных и объективных сведений, характеризующих динамику происходящих изменений. Изучение морфофункциональных преобразований надпочечников в ходе ОТКН позволит оценить роль недостаточности надпочечников в развитие симптомов гипотонии и СПОН в целом, а результаты экспериментального моделирования различных видов ОТКН на животных с изучением гистологического материала могут в определенной мере быть экстраполированы на клиническое течение заболеваний человека.

#### Список литературы

1. Аскерханов Г.Р. Полиорганная недостаточность при кишечной непроходимости и перитоните // Матер. 9 Всеросс. съезда хирургов. Волгоград, 2000. С. 140–141.
2. Бажанова Е.Д., Теплый Д.Л. Участие интерферона- $\alpha$  в регуляции апоптоза клеток гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы старых крыс при оксидативном стрессе // Морфология. 2004. № 1. С. 23–27.
3. Баранов Г. А. Отдаленные результаты оперативного устранения спаечной кишечной непроходимости // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2006. № 7. С. 56–60.
4. Белокуров Ю.Н., Мурин А.В., Медведев В.Ф. Калликреин-кининовая система при остром перитоните и пути коррекции ее нарушений // Вестн. хирургии им. Грекова. 1985. № 10. С. 32–35.
5. Васильев И.Т. Патогенез функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта при перитоните // Хирургия. 1994. № 11. С. 41–43.
6. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А., Шпилова О.С. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Consilium medicum. 2003. Т. 5, № 8. С. 46.
7. Генгин М.Т., Вернигора А.Н., Балыкова Н.В. и др. Пренатальный стресс модулирует влияние эмоционально-болевого стресса на активность карбоксипептидаз в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе потомства // Медико-биологические и психологические аспекты адаптации человека: матер. II Всеросс. научн. конф. Волгоград, 2003. С. 83–84.
8. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдovenko А.Л. Перитонит. М., 2002. 238 с.
9. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. М.: Знание, 2002. 320 с.
10. Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. СПб.: Logos, 1995. 303 с.
11. Загайнов Е.А. Анализ причин послеоперационной летальности при острой кишечной непроходимости // Матер. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию Респ. больн. Йошкар-Ола, 1994. С. 76–78.
12. Калинин А.П., Камынина Т.С., Тишенина Р.С. Надпочечниковая недостаточность. Пособие для врачей. М.: Эдель-М, 1998. 26 с.
13. Магомедов М.М. Острая кишечная непроходимость. Махачкала, 2007. 260 с.
14. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы: Лекция. Ч. 1 // Вестник интенсивной терапии. 1999. № 2. С. 20–24.
15. Мельниченко Г.А., Марьина Т.Л., Александрова Г.Ф. Современные аспекты этиологии и патогенеза первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Проблемы эндокринологии. – 2006. Т. 52, № 6. С. 45–51.
16. Романов Э.И., Ерастов Н.А., Ротков А.И., Возова Т.С. Причины летальных исходов при острой кишечной непроходимости // Вестн. хирургии. 1997. № 7. С. 64–68.
17. Рунов Г.П., Зиновьева О.В. Острая надпочечниковая недостаточность: рекомендации для врачей. Н. Новгород.: НГМА, 2006. 20 с.
18. Спас В.В., Виноградов В.В., Таранда Н.И. Оптимизация функциональной активности коры надпочечников у больных сепсисом // Анестезиология и реаниматология. 1991. № 3. С. 53–55.
19. Урман М. Г. Синдром “острого живота” в клинической практике // Пермский медицинский журнал. 2008. Т. 25, № 2. С. 123–128.
20. Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение). Рекомендации для врачей. М.: Медпрактика, 2008. 44 с.

21. Чернов В.Н., Велик Б.М., Поляк А.И. и др. Оценка защитно-барьерной функции тонкой кишки у больных острой кишечной непроходимостью кишечника // Вестн. интенсив. тер. 1998. № 4. С. 25–27.
22. Dunn A.J., Ando T., Brown R.F., Berg R.D. HPA axis activation and neurochemical responses to bacterial translocation from the gastrointestinal tract // Ann.NY Acad. Sci. 2003. Iss. 992. P. 21–29.
23. Hocherl K., Dreher F., Kurtz A., Bucher M. Cyclooxygenase-2 inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced cardiovascular failure // Hypertension. 2002. Vol. 40, № 6. P. 947–953.
24. Holland J.W., Pottinger T.G., Secombes C.J. Recombinant interleukin-1 beta activates the hypothalamic-pituitary-interrenal axis in rainbow trout, *oncorhynchus mykiss* // J. Endocrinol. 2002. Vol. 175, № 1. P. 261–267.
25. Hopkins J.R. Acute small bowel obstruction due to ileal endometriosis // J.Roy.Coll.Surg.Edinb. 2000. Vol. 45, № 1. P. 67–68.
26. Johnson J.D. O'Connor K. A., Derk T., et al. Prior stressor exposure primes the HPA axis // Psychoneuroendocrinology. 2002. Vol. 27, № 3. P. 353–365.
27. Кеттайл В.М., Арку Р.А. Патология эндокринной системы; пер. с англ. СПб.–М.: “Невский Диалект”, “Издательство Бином”, 2001. 336 с.
28. Li C.Y., Chou T.C., Lee C.H., et al. Adrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory protein-1 alpha in human monocytes: the role of beta-adrenergic receptors // Anesth. Analg. 2003. Vol. 96, № 2. P. 518–523.
29. Miller G., Boman J., Shrier I. and Gordon P. H. Etiology of small bowel obstruction // The American Journal of Surgery. 2000. Vol. 180. P. 33–36.
30. Nadeau S., Rivest S. Glucocorticoids play a fundamental role in protecting the brain during innate immune response // J. Neurosci. 2003. Vol. 23, № 13. P. 5536–5544.
31. Straub R.H., Besedovsky H. Integrated evolutionary, immunological, and neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases // FASEB J. 2003. Vol. 17. P. 2176–2183.

#### Информация об авторах

**Николенко Владимир Николаевич** – д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова” Минздравсоцразвития России. 103904 г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10.

**Милуков Владимир Ефимович** – д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова” Минздравсоцразвития России; профессор кафедры военно-полевой хирургии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны России. E-mail: Milyucov@mail.ru

**Долгов Евгений Николаевич** – начальник “ФГУ 1586 ВКГ МО РФ”. 142110, Московская обл., г. Подольск, ул. Маштакова, д. 4.

**Богданов Александр Владимирович** – подполковник м/с, начальник приемно-сортировочного отделения МОСН СП “ФГУ 1586 ВКГ МО РФ”. E-mail: alexvbogdan73@mail.ru

Поступила в редакцию 17.04.2012 г.