

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ КИШКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

О.В. Ротар<sup>1</sup>, І.В. Хомяк<sup>2</sup>, В.І. Ротар<sup>1</sup>, С.О. Акентьев<sup>1</sup>, І.І. Білик<sup>1</sup><sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці<sup>2</sup>ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова»

**Ключові слова:**  
гострий некротичний  
панкреатит, кишковий  
бар'єр, бактеріальна  
транслокація.

Клінічна та експеримен-  
тальна патологія 2020.  
Т.19, №2(72). С.28-31.

DOI:10.24061/1727-4338.  
XIX.2.72.2020.4

E-mail: oleksandr.rotar@  
gmail.com  
md.khomiak@gmail.com

**Мета роботи** – дослідити морфологічні та функціональні зміни слизової оболонки кишечнику при гострому некротичному панкреатиті та їх вплив на транслокацію кишкових бактерій і ендотоксину.

**Матеріал і методи.** В експерименті на 60 білих щурах досліджували стан слизової оболонки тонкої кишки при гострому некротичному панкреатиті. Досліджували морфологічні та біохімічні зміни в приепітеліальному шарі слизу, її мікрофлору, проникливість для бактерій та ендотоксину.

**Результати.** У ранню фазу гострого некротичного панкреатиту порушується морфологічна структура слизової оболонки тонкої кишки, що супроводжується зростанням вмісту вільних моносахаридів у приепітеліальному шарі слизу на 37,6-76% ( $p < 0,05$ ) та елімінацією її автохтонної мікрофлори. Слизову оболонку колонізують патогенні бактерії на високому популяційному рівні (3,07-5,39 lg КУО/г), одночасно активізується транслокація кишкової мікрофлори та її ендотоксину у внутрішні органи.

**Висновки.** При гострому некротичному панкреатиті порушується структура і захисна функція приепітеліального слизового шару, відбувається колонізація слизової оболонки кишечнику патогенною мікрофлорою, що створює умови для бактеріальної транслокації.

**Ключевые слова:**  
острый некротиче-  
ский панкреатит,  
кишечный барьер, бак-  
териальная трансло-  
кация.

Клиническая и экспе-  
риментальная пато-  
логия Т.19, №2 (72).  
С.28-31.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КИШЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

А.В. Ротар, И.В. Хомяк, В.И. Ротар, С.А. Акентьев, И.И. Билик

**Цель работы** – исследовать морфологические и функциональные изменения слизистой оболочки кишечника при остром некротическом панкреатите и их влияние на транслокацию кишечных бактерий и эндотоксина.

**Материал и методы.** В эксперименте на 60 белых крысах исследовали состояние слизистой оболочки тонкой кишки при остром некротическом панкреатите. Изучены морфологические и биохимические изменения в приэпителиальном слое слизи, ее микрофлора, проницаемость для бактерий и эндотоксина.

**Результаты.** В ранней фазе острого некротического панкреатита нарушается морфологическая структура слизистой оболочки тонкой кишки, что сопровождается ростом содержания свободных моносахаридов в приэпителиальном слое слизи на 37,6-76% ( $p < 0,05$ ) и элиминацией ее автохтонной микрофлоры. Слизистую оболочку колонизируют патогенные бактерии на высоком популяционном уровне (3,07-5,39 lg КОЕ/г), одновременно активизируется транслокация кишечной микрофлоры и ее эндотоксина во внутренние органы.

**Вывод.** При остром некротическом панкреатите нарушается структура и защитная функция приэпителиального слизистого слоя, происходит колонизация слизистой оболочки кишечника патогенной микрофлорой, что создает условия для бактериальной транслокации.

**Key words:**  
acute necrotizing  
pancreatitis, intestinal  
barrier, bacterial  
translocation.

Clinical and  
experimental pathology.  
Vol.19, №2 (72).  
P.28-31.

## PATHOGENIC MECHANISMS OF INTESTINAL DYSFUNCTION DEVELOPMENT AT ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

O.V.Rotar, I.V. Khomiak, V.I. Rotar, S.O. Akentiev, I.I. Bilik

**Purpose.** to investigate the morphological and functional changes of the intestinal mucosa during acute necrotic pancreatitis and their effect on the translocation of intestinal bacteria and endotoxin.

**Material and methods.** The conditions of the intestinal barrier were studied on 60 white rats in experiment during acute necrotic pancreatitis. The morphological and histological changes of the mucosal layer of the intestine, its enzyme activity, the microflora and its permeability for the endotoxin were studied.

**Results.** During the early phase of acute necrotic pancreatitis morphological structure of the intestinal mucosal surface has been disturbed, which was followed by elevation of free monosaccharides in mucus on 37,6-76% ( $p < 0,05$ ) and elimination of autochthonic microflora. Mucosal surface is colonized by the pathogenic bacteria on a high level (3,07-

5,39 lg CFU/g), simultaneously translocation of intestinal microflora and its endotoxin is activated.

**Conclusion:** During acute necrotizing pancreatitis the structure and protective function of the pre-epithelial mucosal layer are disturbed, colonization of intestine by pathogenic microflora occurs which promoted condition for bacterial translocation.

### Вступ

Гострий некротичний панкреатит (ГНП) – хірургічне захворювання, в основі якого лежить первинний асептичний некроз тканин підшлункової залози, що супроводжується розвитком синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) як при асептичному, так і інфікованому некрозі. За останні роки значно збільшилася кількість хворих з інфікованими формами ГНП і розвитком гнійно-септичних ускладнень, летальність при яких досягає 17-70% [1-2]. Незважаючи на численні експериментальні та клінічні дослідження, механізми розвитку інфікованого ГНП залишаються недостатньо вивчені. Встановлено, що у хворих на ГНП внаслідок перебудови системної гемодинаміки зменшується кровопостачання тонкої кишки та порушується її моторика [3-4]. Однак зміни структури її слизової оболонки та їх взаємозв'язок із бактеріальною транслокацією залишаються нез'ясованими.

### Мета дослідження

Дослідити функціональні зміни слизової оболонки кишечника при ГНП та оцінити їх вплив на транслокацію кишкових мікроорганізмів та ендотоксину.

### Матеріал і методи дослідження

Моделювали ГНП на 60 білих щурах-самцях

масою 200-220 г за методом [5] у модифікації. По 7 щурів кожної групи виводили з експерименту передозуванням натрію тіопентала через 6, 12, 24, 48, 72 год. Дослідним матеріалом були тканини підшлункової залози, мезентеріальних лімфатичних вузлів, портальна венозна кров, а також слизовий гель дистального відділу тонкої кишки, які використовували для дослідження мікрофлори. Морфологічні і біохімічні зміни приепітеліального шару і слизової оболонки оцінювали за індексом ушкодження слизової і показниками вуглеводних компонентів, що входять до складу глікопротеїнів муцину [5]. Визначення кількісного вмісту ендотоксину у сироватці крові проводили за ЛАЛ-тестом (Toxin Sensor Chromatogenic LAL Endotoxin Assay Kit L00350, CenScript, USA). Усі отримані цифрові дані опрацьовані статистично з використанням критерію (t) Стюдента та критерію Вілкоксона. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Після індукції ГНП відзначали порушення якісного та кількісного складу вуглеводно-білкових компонентів приепітеліального шару слизу кишечника, передусім глікопротеїнів, як результат гідролізу активованими лізосомальними ферментами (табл. 1). Через 6 год експерименту концентрація

Таблиця 1

Вміст глікопротеїнів у муцині приепітеліального шару тонкої кишки білих щурів при гострому експериментальному панкреатиті ( $M \pm m$ )

Етапи дослідження	Концент-рація білка, мг/г	Галактоза, мкмоль/г	Сіалові кислоти, мкмоль/г	Гексо-заміни, мкмоль/г	Фукоза, мкмоль/мг
Контроль	13,12±0,19	51,6±0,76	30,6±0,67	101,4±6,7	15,3±0,7
6 год	9,12±0,29*	76,3±1,41*	41,7±0,57*	148,7±11,1*	36,7±0,9 <sup>#</sup>
12 год	6,31±0,12*	81,2±1,52*	42,4±2,67*	138±12,2*	45,8±1,2 <sup>#</sup>
24 год	6,22±0,19 <sup>#</sup>	90,9±2,11 <sup>#</sup>	40,6±1,36*	136±9,3*	46,0±0,09 <sup>#</sup>
48 год	6,52±0,15 <sup>#</sup>	93,3±1,76 <sup>#</sup>	33,8±2,67	123±7,2*	45,3±1,2 <sup>#</sup>
72 год	5,17±0,24 <sup>#</sup>	94,8±2,05*	34,3±1,21	126,5±6,7	46,3±1,1 <sup>#</sup>
96 год	5,91±0,22 <sup>#</sup>	88,4±1,54*	37,9±1,2*	127,1±5,4	38,2±0,9*

### Примітка:

\*-  $p < 0,05$  відмінності достовірні порівняно з контрольною групою

вільної, не зв'язаної з білком, галактози вірогідно ( $p < 0,05$ ) підвищилася на 48%, через 12 год – на 76%, сіалових кислот (СК), відповідно, на 37,6% і 40 % ( $p < 0,05$ ), фукози (ФК) – у два і три рази ( $p < 0,02$ ). СК і ФК займають кінцеве положення в олігосахаридному ланцюгу, визначають його заряд, значення рН, ступінь в'язкості і потенційні ділянки для зв'язку з індигенною мікрофлорою, які забезпечують колонізаційну резистентність кишкового бар'єра [6]. Водночас відзначали значно потовщену стінку тонкої кишки (ТК), здебільшого слизовий шар, Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №2 (72)

який легко відшаровувався у порожнину кишки. На деяких ділянках ТК спостерігали втрату цілісності слизової оболонки за типом виразкового дефекту. Індекс ушкодження слизової оболонки коливався в межах 2,1±0,12-3,2±0,16 протягом усього періоду спостереження.

Порушення структури муцинів і морфологічні зміни слизової оболонки супроводжувалися елімінацією зі слизової кишечника індигенної анаеробної мікрофлори (табл. 2). Через 24 годин від початку експерименту популяційний рівень

Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки експериментальних тварин з гострим деструктивним панкреатитом (M±m)

Виділені мікро-організми	Термін спостереження, години							
	Контрольна група		24		48		72	
	N	Ig КУО/г	N	Ig КУО/г	N	Ig КУО/г	N	Ig КУО/г
Біфідобактерії	10	6,51±0,11	5	6,37±0,15	4	5,39±0,11	3	5,01±0,09*
Лактобактерії	10	6,77±0,33	6	6,17±0,38	5	5,11±0,09	4	4,34±0,11*
Бактероїди	10	5,27±0,37	6	5,78±0,05	6	5,75±0,15	6	5,89±0,07
Клостридії	-	-	-	-	2	2,95±0,10*	4	3,68±0,17*
Ешерихії	6	4,11±0,17	6	4,54±0,11	5	4,71±0,12	5	4,82±0,08
Едварсієли	-	-	-	-	2	2,46±0,09*	2	3,79±0,12*
Клебсієли	-	-	-	-	2	2,39±0,12*	3	3,86±0,15*
Протеї	-	-	-	-	1	2,19±0,13*	5	4,01±0,15*
Ентерококи	5	6,31±0,21	5	5,47±0,14	4	5,11±0,13*	3	4,01±0,15*
Стафілококи	-	-	-	-	1	2,41	3	3,83±0,12*

**Примітка:**

\*-  $p < 0,05$  відмінності достовірно порівняно з контрольною групою

біфідобактерій знизився на 7,8%, лактобактерій – на 8,7% і еубактерій – на 14,6 % ( $p < 0,05$ ). Через 48 годин і до закінчення експерименту зі слизової оболонки ободової і тонкої кишки практично не виділяли еубактерії. Слизову оболонку активно колонізували невластиві даному біотопу клостридії, стафілококи, а також патогенні та умовно патогенні ентеробактерії на високому популяційному рівні (3,07-5,39 Ig КУО/г), що дало можливість цій мікрофлорі та її ендотоксину подолати кишковий бар'єр і здійснювати міграцію (транслокацію) у внутрішнє середовище організму. Концентрація ендотоксину через 24 год після індукції ГНП у портальній крові досягала 1,36±0,09 ЕО/мл (контроль – 0,21 ЕО/мл), через 48 год – 1,04±0,11 ЕО/мл, через 72 год – 0,84±0,09 ЕО/мл. *E.coli* і *P. mirabilis* проникали у мезентеріальні лімфовузли через 24 години, а через 48 годин *E.coli* і *S.epidermidis* виділяли з портальної крові, тканини підшлункової залози, очеревинної порожнини. У більш пізні терміни (>72 годин) спектр мікрофлори, що виділяли із тканин і крові в 90% експериментальних тварин, розширяється за рахунок *E.coli* HLY+, *S.aureus*, *K. pneumoniae*, *E.Tarda*.

**Висновок**

При гострому некротичному панкреатиті порушується структура і захисна функція приєпітеліального слизового шару кишечника, відбувається колонізація його слизової оболонки патогенною та умовно патогенною грамнегативною мікрофлорою, що сприяє активній транслокації кишкових мікроорганізмів та їх ендотоксину.

**Перспективи подальших досліджень**

Подальші дослідження порушень кишкового бар'єру при гострому некротичному панкреатиті доцільно проводити щодо проникливості слизової оболонки різних відділів шлунково-кишкового тракту.

**Список літератури**

1. Усенко ОЮ, Копчак ВМ, Хомяк ІВ, Хомяк АІ, Малик АВ. Результати хірургічного лікування парадуоденального (groove) панкреатиту. Клінічна хірургія. 2018;85(11):5-8. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.11.05>
2. Rotar O, Khomiak I, Nazarchuck M, Rotar V, Khomiak A, Taneja K, Railianu S. Utility of Presepsin for Diagnosis of Infected Acute Necrotizing Pancreatitis. JOP J Pancreas (Online) [Internet]. 2019[cited 2020 Apr 28];20(2):67-71. Available from: <http://www.presepsintest.ru/upload/iblock/673/673885b0587bd6047550d4e59b528820.pdf>
3. Дронов ОІ, Насташенко ІЛ, Сучак ЯМ, Цимбалюк РС, Тюлюк ІО. Хірургічне лікування хворих з гострим біліарним панкреатитом та жовчною гіпертензією. Клінічна хірургія. 2018;85(4):5-8. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.04.05>
4. Rotar O, Khomiak I, Rotar V, Khomiak A, Shafraniuk V, Poliansky O. Determination of grade of gastrointestinal injury and its prognostic utility in patients with acute necrotizing pancreatitis. The Medical-Surgical Journal-Revista Medico-Chirurgicala. 2018;122(4):759-65.
5. Liang HY, Chen T, Wang T, Huang Z, Yan HT, Tang LJ. Time course of intestinal barrier function injury in a sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis in rat model. J Dig Dis. 2014;15(7):386-93. doi: 10.1111/1751-2980.12148
6. Wang ZE, Wu D, Zheng LW, Shi Y, Wang C, Chen ZH, et al. Effects of glutamine on intestinal mucus barrier after burn injury. Am J Transl Res [Internet]. 2018[cited 2020 Apr 28];10(11):3833-46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6291691/pdf/ajtr0010-3833.pdf>

**References**

1. Usenko OYu, Kopchak VM, Khomiak IV, Khomiak AI, Malik AV. Rezul'taty khirurgichnoho likuvannya paraduodenal'nogo (groove) pankreatytu [Results of surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis]. Klinicheskaiia khirurgiia. 2018;85(11):5-8. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.11.05> (in Ukrainian)
2. Rotar O, Khomiak I, Nazarchuck M, Rotar V, Khomiak A, Taneja K, Railianu S. Utility of Presepsin for Diagnosis of Infected Acute Necrotizing Pancreatitis. JOP J Pancreas

- (Online) [Internet]. 2019[cited 2020 Apr 28];20(2):67-71. Available from: <http://www.presepsintest.ru/upload/iblock/673/673885b0587bd6047550d4e59b528820.pdf>
3. Dronov OI, Nastashenko IL, Susak YaM, Tsybalyuk RS, Tyulyukin IO. Khirurhichne likuvannya khvorykh z hostrym biliarnym pankreatytom ta zhovchnoiu hipertenziieiu [Surgical treatment of patients, suffering an acute biliary pancreatitis and biliary hypertension]. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2018;85(4):5-8. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.04.05> (in Ukrainian)
4. Rotar O, Khomiak I, Rotar V, Khomiak A, Shafraniuk V, Poliansky O. Determination of grade of gastrointestinal injury and its prognostic utility in patients with acute necrotizing pancreatitis. *The Medical-Surgical Journal-Revista Medico-Chirurgicala*. 2018;122(4):759-65.

**Відомості про авторів:**

Ротар О. В. – д. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці. [orcid.org/0000-0002-9434-0377](https://orcid.org/0000-0002-9434-0377)

Хомяк І. В. – д. мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова», Київ, Україна. [orcid.org/0000-0002-3299-7840](https://orcid.org/0000-0002-3299-7840)

Ротар В. І. – к. мед. наук, доцент каф. анестезіології та реаніматології, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці. [orcid.org/0000-0002-3467-0024](https://orcid.org/0000-0002-3467-0024)

Акентьев С. О. – к. мед. наук, доцент каф. анестезіології та реаніматології, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці. [orcid.org/0000-0002-4863-6679](https://orcid.org/0000-0002-4863-6679)

Білик І.І. – к. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

**Сведения об авторах:**

Ротарь А. В. – д-р мед. наук, доцент каф. общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Хомяк И. В., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии поджелудочной железы, лапароскопической хирургии желчевыводящих протоков, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова», г. Киев, Украина.

Ротарь В. И. – к. мед. н., доцент каф. анестезиологии и реаниматологии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Акентьев С. А. – к. мед. н., доцент каф. анестезиологии и реаниматологии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Билык И.И. – к. мед. н., доцент каф. общей хирургии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

**Information about authors:**

Rotar O. V., MD, Doctor of Sci (Med), Associate Professor of Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Khomiak I. V., MD, Doctor of Sci (Med), Professor, Head Scientific Researcher of Department of Pancreas Surgery and Bile Ducts Reconstruction Surgery, A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine.

Rotar V. I., MD, PhD (Med), Associate Professor of Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Akentieva S.O., MD, PhD (Med), Associate Professor of Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Bilik I.I., MD, PhD (Med), Associate Professor of Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. Kropyva V. V., PhD student of Department of of Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

*Стаття надійшла до редакції 27.04.2020*

*Рецензент – проф. Дейнека С.Є.*

*© О.В. Ротар, І.В. Хомяк, В.І. Ротар, С.О. Акентьев, І.І. Білик, 2020*

