

- management. In: *Annals of Medicine*, 2010; nr. 42: p. 97-114.
8. Silvio Danese, Stefano Semeraro, Alfredo Papa, Franco Scaldaferrì, Giuseppe Fedeli, Giovanni Gasbarri, Antonio Gasbarri. *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2005; nr. 11(46), p. 7227-7236.
 9. Stelios Tigas, Agathocles Tsatsoulis. *Endocrine and metabolic manifestations in inflammatory bowel disease*. In: *Annals of Gastroenterology*, (2012), nr. 25, p. 37-44.
 10. Travis S.P.L., Stange E.F., Lemann M. et al. *European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management*. In: *J. Crohn Colitis*, 2008; nr. 2, p. 24-62.
 11. Urlep D., Mamula P., Baldassano R. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. In: *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, 2005; nr. 51, p. 147-163.
 12. Weinstein T.A., Levine M., Pettei M.J. et al. *Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease*. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2003; nr. 37, p. 609-613.
 13. Williams H., Walker D., Orchard T.R. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. In: *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2008; nr. 10, p. 597-605.
 14. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O.H. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management*. In: *Ann Med.*, Mar. 2010; nr. 42(2), p. 97-114.
 15. Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., Pittet V., Prinz Vavricka B.M., Zeitz J. et al. *Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort*. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; nr. 106, p. 110-119.

Ion Mihu, profesor universitar, dr. hab. med.

Departamentul de pediatrie,
USMF „Nicolae Testemițanu”
Tel. 559655; Mob. 060016001
E-mail: mihu_ion@yahoo.com

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ INTESTINALĂ. ASPECTE ETIOPATOGENETICE (STUDIUL DE SINTEZĂ)

**Viorel MORARU, Sergiu SAMOHVALOV, Petru BUJOR,
Gheorghe ANGHELICI, Oleg CRUDU, Gheorghe
STRAJESCU, Sergiu PISARENCO, Grigore CHILARI,**
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Chirurgie nr. 2

Summary

The intestinal failure syndrome. Etiopathological aspects

The intestinal failure syndrome is one of the most problematic surgical nosology, which burdening the endogenous intoxication, may be one of the reason for systemic inflam-

matory response syndrome, multiple organ failure. This article presents current data on etiopathogenetical aspects of the intestinal failure syndrome.

Keywords: *intestinal failure syndrome, etiopathogenetical aspects.*

Резюме

Синдром кишечной недостаточности. Этиопатогенетические аспекты

Синдром кишечной недостаточности является одной из наиболее проблемных нозологий в хирургии, которые усугубляют эндогенную интоксикацию. Может быть одной из причин синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. В статье представлены современные данные об этиопатогенетических аспектах синдрома кишечной недостаточности.

Ключевые слова: *синдром кишечной недостаточности, этиопатогенетические аспекты.*

Pe parcursul ultimelor decenii, studiile clinico-experimentale denotă rolul declanșator al perturbărilor intestinale în instituirea și progresarea insuficienței poliorganice [6,13], ulterior în literatura de specialitate vestică implementându-se gnosologic entitatea de *sindrom al insuficienței intestinale (SII)* [19, 20]. Totuși, la ora actuală nu există o concepție unanimă privind acest sindrom, autorii occidentali recunoscându-l doar în cazul unor exereze intestinale extinse cu impact corespunzător – „intestinal failure” [15].

În fine, implementarea sintagmei SII a avut drept menire orientarea atenției gastroenterologilor, chirurgilor și reanimatologilor asupra rolului și importanței tractului intestinal în geneza diverselor afecțiuni chirurgicale, diferite din punct de vedere etiopatogenetic (ocluzie intestinală, pancreonecroză, peritonite etc.), însă drept punct de tangență servind stările de endotoxemie, asociate cu dismotilități intestinale funcționale [7, 19, 20]. În acest context, SII nu e recunoscut drept un sindrom cu semne clinico-paraclinice specifice, caracteristice unei nosologii în parte, ci un complex de sindroame distinctive în perturbările funcțiilor tractului digestiv în cadrul diferitor patologii chirurgicale, traumatismului organelor cavității abdominale, șocului hemoragic, traumatismului termal etc.

În cadrul patologiilor abdominale acute, tractul digestiv e unul dintre primele sisteme ce se includ în procesul patologic, exercitând și asumându-și inițial rolul de mecanism compensator-adaptiv. Conform cercetărilor Wilmore D. [18], Anup R. [1], odată cu rezolvarea chirurgicală pozitivă a afecțiunii, *intestinul rămâne a fi organul central* în ce privește stresul chirurgical, restabilirea și compensarea funcțiilor căruia

influențează semnificativ asupra ratei complicațiilor postoperatorii și celei de supraviețuire, concluzia dată fiind validată și de alți autori [15, 16]. Acest rol al tractului digestiv e determinat de polimorfismul funcțional al intestinului, ce în comun asigură un echilibru homeostatic constant, precum și funcția de „delimitare” sau de barieră la nivel organism – agent microbiologic. Funcția defensivă este asigurată de continuitatea epiteliului și de sistemul imun local al intestinului, distribuția fiziologică a agenților bacterieni pe traiectul tractului intestinal (sau așa-numitul echilibru ecologic al microflorei intestinale), precum și de obstacolul intraluminal mucochimic produs, iar modificările unuia dintre aceste mecanisme poate contribui esențial la disfuncția barierei intestinale întregi [10].

Inițierea hipoxiei intestinale, indiferent de factorul declanșator, induce o reacție patofiziologică compensator-adaptivă, având drept repercusiune dezechilibrul expresiv dintre substanțele endogene vasoconstrictoare (norepinefrină, endotelină-1, vasopresină, angiotenzină-II, leucotriene etc.) și cele vasodilatatoare (prostaglandine E2, I2, glucagon), și mai ales o *producere exagerată de oxid nitric* (NO), ultima fiind potențată de mediatorii inflamatori endogeni sau endotoxină [5]. Cea mai relevantă reacție biologică a NO „in vivo” reprezintă constituirea unor metaboliți oxidativi tisulari lezionali, în special al peroxinitritei (ONOO⁻) – produs rezultat în urma reacției NO cu superoxidaza. Acțiunea potențial nocivă a ONOO⁻ în survenirea morții enterocitelor e determinată de inducerea disfuncției mitocondriale prin suprimarea respirației celulare și deprivare bioenergetică, în final rezultând reducerea sau inhibiția proceselor de proliferare și diferențiere a enterocitelor, asociată concomitent cu o creștere a fenomenelor de apoptoză [12].

Concomitent, mecanismele patofiziologice, care contribuie la deteriorarea integrității barierei intestinale cu SII, sunt determinate și de un **răspuns imunologic expresiv** către agentul proinflamator [7]. În acest context, se evidențiază rolul propriu-zis al intestinului ca organ, ce generează producerea citokinelor la nivelul nodulilor limfatici mezenterici și al plăcilor Peyers, tractul intestinal fiind considerat ca „cytokine-generating organ”, iar citokinele secrete de macrofagele activate având un rol primordial în menținerea și progresarea proceselor imunoinflamatorii [18]. Familia citokinelor proteice include interleukine (IL), interferoane (INF), factorul de stimulare a coloniilor celulare hemapoiectice (CSF – „colony-stimulating factor”) și factorul de necroză tumorală (TNF-a – „tumoral necrosis factor”), fiind specificate în proinflamatorii (IL- 1, IL- 6, TNF- a) și antiinflamatorii (IL- 4, IL- 8, IL-10, IL-13).

Din punct de vedere al patofiziologiei insuficienței intestinale IL-1, TNF-a și IL-6 apar ca mesageri primordiali în declanșarea și menținerea proceselor inflamatorii, fiind catagolați de unii autori drept orcheștranzii principali ai „răspunsului imunologic în cascadă” către agentul microbial patologic sau metabolitii săi, cu evoluția ulterioară a așa-numitei „furtuni de citokine”, ce poate surveni atât preoperator (sepsis fulminant cu insuficiență organică multiplă), cât și în perioada postoperatorie timpurie. Totodată, s-a demonstrat că în stadiile avansate ale procesului patologic inflamator survine o redirecționare de producere a citokinelor în favoarea celor cu rol antiinflamator, cum ar fi IL-10 și IL-13. În acest context, s-a emis ipoteza că răspunsul antiinflamator poate fi responsabil pentru așa-zisa stare de lipsă de răspuns sau „dezactivare” a celulelor imunocompetente, fiind invocată noțiunea de *imunoparalizie* sau *imunosupresie*, observată la pacienții chirurgicali cu complicații septice [6].

Secreția exagerată de citokine induce intermediar și o producere de substanțe vasoactive cu caracter antagonist și, în special, de derivați lipidici ai acidului arahidonic (prostaglandină PGE2 – vasodilatate, tromboxan – vasoconstricție etc.), producere importantă a proteinelor de fază acută, cum ar fi proteina C-reactivă, precum și activarea sistemului complementar. În consecință generarea prostaglandinelor vasoactive, la rândul său, induce o ischemie arterială splanhnică prin „stres microcirculator”, producând o creștere a permeabilității intestinale și afectarea funcției de baraj cu insuficiență intestinală funcțională.

Totuși actualmente, reieșind din presupunerea că în circulație trebuie să fie prezent un stimul puternic, rămân deschise întrebările: *Ce factori și în ce măsură influențează asupra integrității barierei intestinale? Care este conexiunea lor cu evoluția sindromului insuficienței intestinale?*

În acest context, literatura de specialitate, pe lângă prezența hipoxiei, indică drept un „punct forte” fenomenul de *endotoxemie* și/sau *translocare bacteriană* în evoluția insuficienței intestinale [17]. Cele mai importante ținte ale endotoxinei sunt reprezentate de celulele imunocompetente – monocitele și macrofagii, iar rezultatele interacțiunii sunt determinate de concentrația endotoxinei. Astfel, odată cu mărirea concentrației acesteia sunt atestate fenomene de hiperactivare, cu secreție exagerată a TNF-a, interleukinelor, activarea sistemului complementar și inducerea coagulării intravasculare ce în comun afectează funcționalitatea enterocitelor, induc tulburări microcirculatorii și, în final, perturbază permeabilitatea intestinală.

Prezintă un interes deosebit influența și repercusiunile endotoxinei asupra reflexelor intestinale neuronale autonome. Cercetările efectuate demon-

strează că stimularea de către endotoxină a macrofagilor învecinați cu celulele dendritice ale nervului vagal aferent și secreția metaboliților proinflamatorii posedă o acțiune de activare vagală aferentă, rolul de trigger fiind îndeplinit, în special, de IL-1b. Mai mult decât atât, recent s-a demonstrat și o altă cale de activare a impulsurilor vagali aferenți de către endotoxină, cu o acțiune nemijlocit la nivelul nodulilor ganglionari [4]. Impulsurile vagale eferente, prin reflexul vago-vagal la nivelul neuronilor nucleului tractului solitar, induc o diminuare a răspunsului vagal eferent și, în consecință, se dezvoltă o depresiune a sistemului cardiovascular cu hipotensiune, ischemie și denutriție metabolică tisulară („LPS-induced hypotension”), asociată cu dismotilitatea tractului digestiv. Ca argument în acest sens servesc și lucrările ce constată că stimularea fibrelor eferente ale vagusului, ce eliberează acetilcolina, atenuează secreția citokinelor proinflamatorii, neinfluențând asupra celor antiinflamatorii și micșorând efectele patofiziologice nefaste ale endotoxinemiei [11].

Reieșind din datele analizate, putem conchide că endotoxina joacă un rol important în instituirea sindromului de insuficiență intestinală, mecanismele majore de acțiune fiind reprezentate de inhibiția reflexelor sistemului nervos simpatic pe fundal de proces inflamator, iar stimularea secreției citokinelor și a remediilor vasoactive (prostaglandine, oxid nitric) mediază în mod direct disfuncția motilității musculaturii intestinale. În consecință se instituie un cerc „vicios”, deoarece pareza intestinală cauzează, la rândul său, o deteriorare a barierei intestinale adiționale, cu creșterea intraluminală a concentrației bacteriilor și produselor lor metabolice, favorizând simultan pasajul endotoxinei și a agentului microbial din lumenul intestinal în circulația sistemică pe căile limfatice, astfel fiind generată o leziune repetată de ordin local și general.

Reieșind din multiplicitatea mecanismelor de deteriorare a barierei intestinale (ischemie, supraproducere de substanțe vasoactive cu tulburări microcirculatorie, citokinemie, endotoxină, stres anestezico-chirurgical etc.), e firesc faptul că cercetările clinico-experimentale în domeniul patofiziologiei SII s-au axat și asupra fenomenului de translocare bacteriană (TB), noțiune propusă în anul 1979 de către Berg R. și Garlington A. [2].

Actualmente, translocarea bacteriană (TB) e definită gnosiologic drept pasajul microflorei intestinale prin lamina intestinală proprie în nodurile limfatice mesenterice, urmat de migrațiune pe căile limfatice în spațiile extraintestinale sterile (cavitatea peritoneală, cavitatea pleurală, hemocirculație sistemică). Acest termen se aplică frecvent și în cazul traversării barierei intestinale de particulele macromoleculare

(endotoxină, peptidoglicane) pe fundal de permeabilitate intestinală crescută, totodată fenomenul de translocare bacteriană fiind delimitat de cel de translocare a lipopolizaharidelor.

Din punct de vedere al evoluției insuficienței intestinale postoperatorii, se arată că translocarea bacteriană, de rând cu endotoxina, provoacă o disfuncție a complexelor neuronale migratorii și induce o perturbare a motilității tractului intestinal [9, 11]. La rândul său, inhibiția activității intestinale motorii determină fenomenul de „colonizare”, cu sporirea esențială a florei microbiene și a produselor ei metabolice în intestinul subțire, urmând o deteriorare repetată a barierei intestinale prin defectul morfofuncțional al enterocitelor (mai ales în cazul deficienței factorilor de apărare ai mucoasei în perioada preoperatorie) și, respectiv, instituirea unor condiții prielnice pentru translocarea bacteriană „secundă”. În plus, din punct de vedere al patofiziologiei SII evoluția fenomenului dat e importantă și în contextul sensibilității endoteliului intestinal către hipoxemie și deficiența substanțelor nutritive, menținerea structurii epiteliale normale și a funcțiilor ei, fiind, la rândul său, factorul hotărâtor în prevenirea străbaterii transcelulare sau paracelulare a moleculelor largi sau a agentului microbial [1, 3, 9].

În acest sens, multiple studii clinico-experimentale s-au axat pe factorii predispozanți ai translocării bacteriene, având drept scop elaborarea unor măsuri de profilaxie sau reducere a ei la bolnavul operat. Astfel, e confirmată amplificarea TB în patologiiile zonei hepato-bilio-pancreatice, complicate cu icter mecanic, precum și în cazul ocluziei intestinale joase [14, 16]. Se consideră că icterul mecanic reprezintă o condiție de pronostic importantă și practic caracteristică TB, bila sau sărurile biliare eliminate având un rol protectiv pentru mucoasa intestinală. Ding J. și coaut. [8], într-un studiu experimental, au consemnat că TB a evoluat la animalele cărora li s-a ligaturat calea biliară principală, pe când în lotul comparativ, cu administrarea per os a bilei sau a acizilor biliari, acest fenomen nu s-a remarcat.

În același context, alți autori arată că expoziția biliară a bacteriilor enterale diminuează invazivitatea lor, iar absența bilei în lumenul intestinului subțire se asociază cu o creștere cantitativă esențială a microflorei, urmată de disturbanța funcțională a complexelor motorii migratorii ale tractului gastro-intestinal [19, 20]. Ulterior, concluziile date au fost argumentate *in vitro* prin faptul că icterul mecanic reduce funcționalitatea sistemului reticuloendotelial, cu insuficiența activării celulelor Kupffer și a macrofagilor, fisionarea desmosomelor cu formarea spațiilor laterale între enterocite și deteriorarea permeabilității intestinale, în cazul decompresiei biliare constatându-se o reversiune a acestor procese.

Se pune tot mai frecvent în evidență și relația translocării bacteriene cu declanșarea complicațiilor pancreatitei acute postoperatorii, progresarea căreia determină o leziune sinergetică a barierei intestinale, cu creșterea permeabilității, fiind favorizată penetrarea agenților microbieni și a endotoxinei în hemocirculația centrală, cu evoluția sindromului de răspuns inflamator sistemic sau a insuficienței multiple de organe [2, 3, 6].

Conform literaturii de specialitate, un alt factor favorizant TB și evoluției SII e determinat de absența nutriției enterale, cea parenterală ducând la sporirea proceselor de apoptoză a enterocitelor, atrofia mucoasei intestinale și creșterea permeabilității ei [6, 7, 15]. Totodată, nu se determină o conexiune strictă între reducerea translocării bacteriene și instituirea tratamentului enteral, unii autori negând rolul nutriției parenterale în perturbările arhitectonice ale mucoasei intestinale ca factor predisponibil al TB. Concomitent, ca elemente patofiziologice ce pot înlesni TB sunt menționate malnutriția și stările imunologice compromise, mai ales la pacienții cu procese neoplastice ale tractului gastrointestinal [15-17].

Analizând datele din literatura de specialitate, putem conchide că actualmente importanța etiopatogenetică și semnificația clinică a SII, precum și factorii predisponibili acestui fenomen necesită investigații ulterioare, iar datele realizate de diferiți autori sunt adesea contradictorii. Actualmente nu sunt specificați clar markerii patogenetici ai insuficienței intestinale, esențiali pentru diagnosticarea timpurie a statutului intestinal și optimizarea terapiei ce vizează reducerea răspunsului inflamator sistemic și intoxicației endogene, momente-cheie în ameliorarea rezultatelor tratamentului complex. În acest sens, cercetările în domeniul dat pot permite elucidarea unor aspecte patofiziologice ale SII, în final având drept scop ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical.

Bibliografie

- Anup R., Balasubramanian K.A. *Surgical stress and the gastrointestinal tract*. In: J. Surg. Res., 2000, vol. 92, nr. 4, p. 291-300.
- Berg R.D., Garligton A.W. *Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in the gnotobiotic mouse model*. In: Infect. Immun., 1979, vol. 23, nr. 1, p. 403-409.
- Berkes J., Viswanathan V.K., Savkovic S.D. et al. *Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation*. In: Gut., 2003, vol. 52, nr. 4, p. 439-451.
- Borovikova L., Ivanova S., Zhang M. et al. *Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin*. In: Nature, 2000, vol. 405, nr. 5, p. 458-462.
- Caplan M.S., Hedlung E., Hill N. et al. *The role of endogenous nitric oxide and platelet-activating factor in hypoxia-induced intestinal injury in rats*. In: Gastroenterology, 1994, vol. 106, nr. 4, p. 346-352.
- Deitch E. *Multiple Organ Failure*. In: Ann. Surg., 1992; vol. 216, nr. 2, p. 117-134.
- Deitch E.A., Xu D., Franco L. et al. *Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock*. In: Shock, 1994, vol. 1, nr. 4, p. 141-146.
- Ding J.W., Andersson R., Soltesz V. et al. *The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats*. In: Eur. Surg. Res., 1993, vol. 25, nr. 2, p. 11-19.
- Ding L.A., Jie-Shou L. *Gut in diseases: Physiological elements and their clinical significance*. In: World J. Gastroenterol., 2003, vol. 9, nr. 11, p. 2385-2389.
- Ding L.A., Li J.S. *Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases*. In: World J. Gastroenterol., 2004, vol. 10, p. 930-933.
- Hosoi T., Okuma Y., Matsuda T. et al. *Novel pathway for LPS induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion*. In: Auton. Neurosci., 2005, vol. 120, nr. 1, p. 104-107.
- Lizasoain I., Moro M.A., Knowles R.G. et al. *Nitric oxide and peroxynitrite exert distinct effects on mitochondrial respiration which are differentially blocked by glutathione and glucose*. In: Biochem J., 1996; vol. 314, nr. 4, p. 877-882.
- Meakins J.L., Marsshal J.C. *The gastrointestinal tract: the „motor” of MOF*. In: Arch. Surg., 1986, vol. 121, p. 197-201.
- Ogata Y., Nischi M., Nakayama H. et al. *Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats*. In: J. Surg. Res., 2003, vol. 115, nr. 1, p. 18-23.
- O’Keefe S.J., Buchman A.L., Fishbein T.M., Jeejeebhoy K.N., Jeppesen P.B., Shaffer J. *Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2006, vol. 4, nr. 1, p. 6-10.
- Reddy B.S., Gatt M., Sowdji R. et al. *Surgical manipulation of the large intestine increases bacterial translocation in patients undergoing elective colorectal surgery*. In: Colorectal Disease, 2006, vol. 8, nr. 7, p. 596-600.
- Van Leeuwen P.A., Boermeester M.A., Houdijk A.P. et al. *Clinical significance of translocation*. In: Gut, 1994, vol. 35 (1 suppl.), p. S28-34.
- Wilmore D.W., Smith R.J., O Dwyer S.T. et al. *The gut: a central organ after surgical stress*. In: Surgery, 1988, vol. 104, p. 917-923.
- Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. *Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике)*. М: МедЭкспертПресс, 2005, 460 с.
- Попова Т.С., Тамазашвили Т.С., Шестопалов А.Е. *Синдром кишечной недостаточности в хирургии*. М.: Медицина, 1991, 230 с.

Viorel Moraru,

doctor în medicină, conf. cercetător,
Catedra Chirurgie nr. 2, USMF „N. Testemițanu”,
IMSP SCM, „Sfânta Treime”, Chișinău, str. A. Russo 11
Mob. 069053781; viorel_moraru@ymail.com