

УДК: 616.24+616-08-06+616.37-02

Федорків М.Б.

**Респіраторний дистрес-синдром при гострому панкреатиті**

Кафедра загальної хірургії (зав. каф. - проф. І.М.Гудз) ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** Незважаючи на певний прогрес у діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту, деякі аспекти його патогенезу залишаються недостатньо вивченими, що, поряд з іншими детермінуючими чинниками, відбивається на показниках летальності, які коливаються в межах 5-22%. На сьогоднішній день застосування сучасних хірургічних технологій і новітніх медикаментозних засобів дозволило суттєво підвищити ефективність лікування хворих з різними формами гострого панкреатиту, проте у випадках, коли перебіг захворювання ускладнюється розвитком синдрому гострого легеневого пошкодження смертність досягає 48-86% без суттєвої тенденції до покращення упродовж останніх десятиліть.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, синдром гострого легеневого пошкодження, гострий респіраторний дистрес-синдром.

Не дивлячись на успіхи, досягнуті протягом останніх років у діагностиці, виборі лікування та прогнозуванні перебігу, гострий панкреатит (ГП) і його ускладнення за частотою виникнення вийшли на друге місце серед гострої хірургічної патології, поступаючи лише гострому апендициту [5]. Кількість хворих на ГП у Європі зростає щорічно [32, 46], показники захворюваності в Україні незначно перевищують світові і складають 4,0-5,3 на 10 000 населення [10, 11, 17].

Незважаючи на певний прогрес у діагностиці та лікуванні ГП, деякі аспекти його патогенезу залишаються недостатньо вивченими, що, поряд з іншими детермінуючими чинниками, відбивається на показниках летальності, які коливаються в межах 5-22% у цілому [18, 40] до 42-85% при тяжких деструктивних формах захворювання [13, 30]. У структурі смертності від гострої хірургічної патології органів черевної порожнини ГП стабільно займає перше місце, яке пов'язане зі зростанням поширених форм панкреонекрозу [6].

Летальність при ГП має два піки: перший виникає протягом перших семи днів і супроводжується розвитком органної дисфункції, при якій, в першу чергу і найчастіше, уражаються легені [10, 25, 41], другий – пізніше, коли синдром поліорганної недостатності (СПОН) поєднується із сепсисом. Респіраторна дисфункція при ГП виникає у 31-75% хворих, є головним і постійним компонентом СПОН, вона значно погіршує перебіг основного захворювання [33, 44]. При цьому зміни ультраструктури легенів виникають вже через 30-60 хв. від початку ГП, а гістологічні зміни – через 10-15 год. у вигляді повнокрів'я легневих капілярів, периваскулярного та інтерстиційного набряків, мікрокрововиливів, лейкоцитарних інфільтратів [43].

За останні десятиліття застосування сучасних медичних технологій дозволило суттєво підвищити ефективність лікування хворих з різними формами ГП [11, 15], проте у випадках, коли перебіг захворювання ускладнюється розвитком синдрому гострого легеневого пошкодження/гострого респіраторного дистрес-синдрому (СГЛП/ГРДС), незалежно від віку хворих, смертність становить 48-86% без суттєвої тенденції до покращення [21, 25, 40].

Найбільш вагомим досягненням у лікуванні СГЛП при ГП стосуються в основному методи респіраторної підтримки [19]. В той же час, широкомасштабні контрольовані дослідження, констатуючи позитивний ефект на окремі показники гомеостазу, не підтвердили впливу на вихід СГЛП жодного з медикаментозних модулаторів захворювання, які використовувались для патогенетичного лікування (інгібітори протеолізу, β-адреноміметики, селективні вазодилататори, інгібітори циклооксигенази, екзогенні сурфактанти та ін.) [2, 23, 24].

На сьогоднішній день патогенетичні ланки, через які при ГП індукується СГЛП, багато в чому залишаються незрозумілими, хоча останнім часом з'явилися дані щодо універсальності пускового механізму патологічного процесу, в основі якого провідна роль належить гуморальним компонентам системної запальної відповіді: цитокінам, ейкозаноїдам, системі компле-

менту, хемокінам та ін. [7, 45].

Акумуляцію нейтрофілів в легенях вважають ключовою ланкою розвитку запалення в легеневій тканині при СГЛП/ГРДС [20]. Міграція паличкоядерних лейкоцитів в різні відділи легеневої тканини і виділення ними цілого ряду цитотоксичних середників є одним з основних чинників СГЛП [31], при цьому факт проходження через епітеліальний бар'єр вважають основним моментом в індукції легеневого пошкодження, що призводить до зростання летальності хворих [35].

Поряд з зазначеними, провідними чинниками в патогенезі СГЛП при ГП є гіпоксія, вільнорадикальні процеси і розвиток ендотоксикозу, які є основними причинами порушення метаболізму при тяжких формах ГП [8].

Відомо, що в умовах ГП ферментативна аутоагресія слугує первинним поштовхом надмірного викиду медіаторів запалення в системний кровообіг, що сприяє гіперстимуляції ефекторних клітин в органах, віддалених від місця первинної катастрофи, в першу чергу – легенях. Даний процес визначається як синдром системної запальної реакції. Саме його вплив на легеневу тканину є основним тригером розвитку СГЛП при ГП [37, 38].

Встановлено, що клітинний і гуморальний компоненти СГЛП тісно взаємопов'язані. Так, виділення макрофагами прозапальних цитокінів та інтерферонів призводить до дифузного пошкодження ендотелію легневих капілярів. В умовах ГП, зростаючи концентрації в легенях ФНП-α та ІЛ-1 активують велику кількість суміжних клітин: ендотеліоцитів, фібробластів, нейтрофілоцитів, поглиблюючи цим самим ступінь пошкодження органа [27]. Стимуляція клітинних елементів приводить до подальшої секреції медіаторів запалення – цитокінів та хемоатрактантів, які підвищують адгезивність запальної судинної стінки або включаються до регуляції судинного тонуусу.

В останні роки з'явилися дані про причетність ферменту фосфоліпази А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) до патології легенів в умовах ГП. ФЛА<sub>2</sub> вивільняє з фосфоліпідів клітинних мембран лізолецитин і лізокефалін, що володіють сильною цитотоксичною дією. Особливу зацікавленість викликає патогенетичний ланцюг "ФЛА<sub>2</sub> – гострий респіраторний дистрес-синдром – сурфактант легенів" [29].

Сурфактант легенів – ліпопептидопротеїновий комплекс, що синтезується альвеолоцитами II типу. Він складається на 80-90% з фосфоліпідів, 5-10% – нейтральних ліпідів і 5-10% – білків. Крім поверхнево-активних властивостей, необхідних для нормального дихання, він володіє протизапальним та імунорегуляторним впливами [14]. Порушення властивостей сурфактанту та цілісності його шару є одним з патогенетичних чинників розвитку СГЛП і призводить до погіршення дифузії газів через аерогематичний бар'єр, збільшення сил поверхневого натягу не тільки в альвеолах, але і в бронхіолах та дрібних бронхах. Альвеоли спадаються і виникають незворотні ателектази [39].

Найбільш вірогідним механізмом зниження кількості сурфактанта під час ГРДС, крім зниження його синтезу внаслідок пошкодження альвеолоцитів II типу, є гідроліз його фосфоліпідів під дією ФЛА<sub>2</sub>. Встановлено, що крім панкреатичної ФЛА<sub>2</sub>, яка при ГП активується трипсином і потрапляє в кров, існує ще і позапанкреатичний ізомер ферменту, який відіграє роль реактанта гострої фази. Основним джерелом ФЛА<sub>2</sub> в просвіті бронхів є альвеолярні макрофаги [26].

Велике значення в розвитку панкреатогенного ушкодження легенів мають активація коагуляційного каскаду і запуск ДВС-синдрому [22, 34]. В даний процес активно залучаються легені, однією з недихальних функцій котрих є участь в регуляції гомеостазу і синтезі цілого ряду анти- і прокоагуляційних факторів. При ГП, який небезпідставно вважають кризою системної мікроциркуляції, відбувається екстравазація плазми, стаз і згущення крові. В умовах порушеної реології крові, місцевої гіпоксії і ацидозу відбувається внутрішньосудинна активація

згортання крові [4]. Інтраваскулярна гемокоагуляція з утворенням лейко- і тромбоцитарних агрегатів сповільнює тік крові в легенях, зменшує функціональну поверхню васкулярного ложа і погіршує респіраторно-перфузійні співвідношення [42].

У доступній літературі виявлено кілька робіт, що стосуються вивчення явищ апоптозу в легенях в умовах ГП-асоційованого СГЛП. Зокрема, в дослідженні [28] показано, що апоптоз альвеолярних епітеліоцитів відіграє суттєве значення в розвитку проявів ГП-асоційованого СГЛП, а інтенсивність апоптозу клітин корелює з рівнем експресії в них Вах-білка. В інших роботах описані результати вивчення порушень легеневої мікроциркуляції у щурів в умовах ГП-асоційованого СГЛП. При цьому було виявлене зростання експресії про- і антиапоптозних маркерів Вах і Bcl-2 в ендотелії легневих капілярів упродовж перебігу захворювання із попереднім переважанням того чи іншого в різні терміни експерименту [36].

На сьогоднішній день застосування сучасних хірургічних технологій і новітніх медикаментозних засобів дозволило суттєво підвищити ефективність лікування хворих з різними формами ГП, проте у випадках, коли перебіг захворювання ускладнюється розвитком синдрому гострого легеневого пошкодження або крайньої його форми – ГРДС, незалежно від віку хворих, смертність досягає 48-86% без суттєвої тенденції до покращення упродовж останніх десятиліть.

Достовірних доказів позитивного впливу медикаментозної терапії на виживання хворих з панкреатит-асоційованим синдромом гострого легеневого пошкодження на сьогоднішній день ні в Україні, ні за кордоном не отримано.

Таким чином, подальше вивчення механізмів патогенезу легневих ускладнень і місцевих морфо-функціональних змін компонентів респіраторного відділу легень в умовах ГП є необхідними для розробки і апробації нових цілеспрямованих методів їх профілактики і лікування, що, в свою чергу, є суттєвим резервом для покращення показників виживання хворих на тяжкі форми запальних уражень підшлункової залози.

На нашу думку, з метою корекції порушень гомеостазу і відновлення морфо-функціонального стану уражених органів і тканин при ГП перспективним є застосування метаболічних препаратів широкого спектру дії на основі бурштинової кислоти [3], в тому числі цитофлавіну, який володіє здатністю відновлювати енергетичний баланс в гіпоксично-уражених тканинах і попереджувати розвиток мембрано-деструктивних явищ [1, 9, 12].

## Література

1. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей / В.В. Афанасьев. – СПб., 2005. – 36 с.
2. Вермель А.Е. Острый респираторный дистресс-синдром / А.Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2003. – №8. – С. 10-16.
3. Ивницкий Ю.Ю. Янтарная к-та в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма / Ю.Ю. Ивницкий, А.И. Головкин, Г.А. Софронов. – СПб.: «Лань», 1998. – 82 с.
4. Кебкало А.Б. Зміни і системі регуляції агрегатного стану крові у морських свинок з моделлю панкреонекрозу / А.Б. Кебкало // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 3. – С. 101-103.
5. Кондратенко П.Г. Хірургічне лікування флегмони за очеревинної клітковини на ґрунті гострого небіліарного некротичного панкреатиту / П.Г. Кондратенко, М.В. Конькова, І.В. Ширшов // Наук. Вісник Ужгородського університету. – Серія «Медицина». – 2011. – В. 2 (41). – С. 110-114.
6. Корекція білково-енергетичної недостатності в комплексному хірургічному лікуванні ускладненого гострого деструктивного панкреатиту / Б.С. Запороженко, П.Т. Муравйов, А.А. Горбунов, І.С. Бородаєв, Г.Ю. Коритна, К.П. Кіричкічкова // Наук. Вісник Ужгородського університету. – Серія «Медицина». – 2011. – В. 2 (41). – С. 81-84.
7. Миронов А.С. Этиология и патогенез острого панкреатита / А.С. Миронов // Хирургия. – 2004. – № 8. – С. 72-75.
8. Морозов С.В. Активация процессов липопероксидации – патогенетический фактор полиорганной дисфункции при остром панкреатите / С.В. Морозов, В.Т. Долгих, В.Л. Полуятов // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 4 (118). – С.32-35.
9. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной

терапии в практике медицины критических состояний: Метод, рекоменд. / С. В. Оболенский. – СПб., 2002. – 23 с.

10. Острые панкреатиты: эпидемиология, патогенез, диагностика, организация лечения, хирургическое лечение, интенсивная терапия / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, И. В. Люлько и др. – К.: Четверта хвиля, 2005. – 256 с.

11. Острый панкреатит: патофизиология и лечение / В.В. Бойко, И.А. Криворучко, Р.С. Шевченко и др. – Харьков: «Торнадо», 2002. – 258 с.

12. Очиров В.М. Фармакологические свойства цитофлавина / В.М. Очиров, В.П. Амагьров, И.П. Зундуева и др. // Вестник Бурятского университета. Сер. II: Медицина. – 2006. – Вып. 6. – С. 74-78.

13. Современные аспекты диагностики и лечения острого панкреатита с использованием апрокала / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, А. М. Тищенко и др. // Харківська хірургічна школа. – 2003. – № 3. – С. 61-66.

14. Сурфактантная система при заболевании легких у взрослых / Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, Е.И. Мартынова и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 6. – С. 58-63.

15. Сучасна діагностика та хірургічне лікування гострого панкреатиту / В.М. Копчак, І.В. Хомяк, І.М. Тодуров, К.В. Копчак // Експериментальная и клиническая медицина. – 2004. – № 3. – С. 52-54.

16. Хірургічне лікування хворих на гострий панкреатит / І.А. Криворучко, В.В. Бойко, Р.С. Шевченко, С.А. Андреев // Наук. Вісн. Уж. Ун-ту, серія Медицина. – Вип. 29. – 2006. – С. 61-70.

17. Шалимов А.А. Современные тенденции в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита / А.А. Шалимов, М.Е. Ничитайло, А.Н. Литвиненко // Клиническая хирургия. – 2006. – № 6. – С. 12-20.

18. Шалимов А.А. Хирургическое лечение некротического панкреатита / А.А. Шалимов, Н.Я. Калина // Клиническая хирургия. – 2003. – №1. – С. 3.

19. Шлапак І.П. Респіраторний дис-трес-синдром / І.П. Шлапак, І.П. Тітов // Лікування та діагностика. – 2002. – № 1. – С. 14-22.

20. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury / E. Abraham // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31. – P. S195-S199.

21. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality / L. Gullo, M. Migliori, A. Oldh et al. // Pancreas. – 2002. – Vol. 24, № 3. – P. 223-227.

22. Bastarache J.A. The role of the coagulation cascade in the continuum of sepsis and acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / J.A. Bastarache, L.B. Ware, G.R. Bernard // Semin Respir Crit Care Med. – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 365-376.

23. Bosma K.J. Emerging therapies for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / K.J. Bosma, J.F. Lewis // Expert Opin Emerg Drugs. – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 461-477.

24. Cepkova M. Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / M. Cepkova, M.A. Matthay // J Intensive Care Med. – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 119-143.

25. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis / J.D. Wig, K.G. Bharathy, R.Kochhar et al. // JOP. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 271-275.

26. Daniel V. Expression of the Type-II Phospholipase A in Alveolar Macrophages Down-regulation by inflammatory signal / V. Daniel, M. Seorale-Pose // The American Society for Biochemistry and Molecular Biology. – 2005. – Vol. 270. – P. 17327-17332.

27. Granger J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // Shock. – 2005. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 45-51.

28. Involvement of apoptosis of alveolar epithelial cells in acute pancreatitis-associated lung injury / Y.Z. Yuan, Z.H. Gong, K.X. Lou et al. // World J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 6, № 6. – P. 920-924.

29. Interaction of secreted phospholipase A<sub>2</sub> and pulmonary surfactant and its pathophysiological relevance in acute respiratory distress syndrome / L. Touqui, Y. Wu, Y.Ling et al. // Acta Pharmacol. Sin. – 2003. – Vol. 24, № 12. – P. 1292-1296.

30. Kingston A. Acute pancreatitis / A. Kingston, D. O'Reilly // BMJ. – 2006. Vol. 332. – P. 1072-1076.

31. Lee W.L. Neutrophil activation and acute lung injury / W.L. Lee, G.P. Downey // Curr. Opin. Crit. Care. – 2001. – Vol. 7. – P. 1-7.

32. Lowenfels A.B. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, T. Sullivan // Curr Gastroenterol Rep. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 97-103.

33. Lung complications in acute pancreatitis. / M.G. Raghu, J.D. Wig, R. Kochhar et al. // JOP. J Pancreas. – 2007. – Vol. 8. – P. 177-185.

34. MacLaren R. Emerging Role of Anticoagulants and Fibrinolytics in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome / R. MacLaren, K.A. Stringer // Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 27, № 6. – P. 860-873.

35. Matrilysin shedding of syndecan-1 regulates chemokine mobilization and trans epithelial efflux of neutrophils in acute lung injury / Q. Li, P.W. Park, C.L. Wilson, W.C Parks // Cell. – 2002. – Vol. III. – P. 635-646.

36. Microcirculation disturbance affects rats with acute severe pancreatitis following lung injury / X.M. Liu, Q.G. Liu, J. Xu, C.E. Pan // *World J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11(39). – P. 6208-6211.
37. Pastor CM. Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury: New Insights / CM. Pastor, M.A. Matthay, J.-L. Frossard // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 2341-2351.
38. Pathophysiology of Acute Pancreatitis / M. Bhatia, F.L. Wong, Y. Cao et al // *Pancreatology.* – 2005. – Vol. 5. – P. 132-144.
39. Piantadosi C.A. The Acute Respiratory Distress Syndrome / C.A. Piantadosi, D.A. Schwartz // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 460-470.
40. Severe acute pancreatitis: overall and early versus late mortality in intensive care units / V. Bumbasirevic, D. Radenkovic, Z. Jankovic et al. // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38, №2. – P. 122-125.
41. T. De Campos. From acute pancreatitis to end-organ injury: mechanisms of acute lung injury / T. De Campos, J. Deree, R. Coimbra // *Surg Infect (Larchmt).* – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 107-120.
42. The role of bronchoalveolar hemostasis in the pathogenesis of acute lung injury / J.J. Hofstra, J.J. Haitsma, N.P. Juffermans et al. // *Semin Thromb Hemost.* – 2008. – Vol. 34, № 5. – P. 475-484.
43. Tomaszewski J.F. Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome / J.F. Jr. Tomaszewski // *Clin Chest Med.* – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 435-66.
44. Vege S.S. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification / S.S. Vege, S.T. Chari // *Gastroenterology.* – 2005.-Vol. 128, № 4. – P. 1133-1135.
45. Weber C.K. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: Current concepts in pancreatitis / C.K. Weber, G. Adler // *Pancreatology.* – 2001. – Vol. 1. – P. 356-362.
46. Yadav D. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review / D. Yadav, A.B. Lowenfels // *Pancreas.* – 2006. – Vol. 33, № 4. – P. 323-330.

*Федоркив М.Б.*

**Респираторний дистресс-синдром при остром панкреатиті**

**Резюме.** Несмотря на определенный прогресс в диагностике и лечении острого панкреатита, некоторые аспекты его патогенеза остаются недостаточно изученными, что, наряду с другими детерминирующими факторами, отражается на показателях летальности, которые колеблются в пределах 5-22 %. На сегодняшний день применение современных хирургических технологий и новейших медикаментозных средств позволило существенно повысить эффективность лечения больных с различными формами острого панкреатита, однако в случаях когда течение заболевания осложняется развитием синдрома острого легочного повреждения смертность достигает 46-86 % без существенной тенденции к улучшению на протяжении последних десятилетий.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, синдром острого легочного повреждения, острый респираторный дистресс-синдром.

*Fedorukiv M.B.*

**Respiratory Distress Syndrome in Acute Pancreatitis**

**Summary:** Despite some progress in diagnostics and treatment of acute pancreatitis, some aspects of its pathogenesis remain insufficiently studied, which, among other determining factors, the parameters of mortality, ranging within 5-22%. To date, the use of modern surgical technology and new medications allowed to increase the effectiveness of treatment of patients with various forms of acute pancreatitis, but mortality reaches 48-86% without a significant trend towards improvement in recent decades in cases where the disease is complicated by the development of syndrome of acute lung injury.

**Key words:** acute pancreatitis, acute syndrome of lung injury, acute respiratory distress syndrome.

Надійшла 07.05.2012 року.