

ОБЗОРЫ

REVIEWS

УДК 616.2–008.4–092

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА (ЧАСТЬ 2)¹

С. А. Повзун

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

MODERN CONCEPTIONS OF PATHOGENETIC MECHANISMS OF ACUTE RESPIRATORY DYSTRESS SYNDROME (PART 2)

S. A. Povzun

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia

© С. А. Повзун, 2015

На основе анализа литературы изложены представления о биологической сущности острого респираторного дистресс-синдрома и механизмах его развития при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, патогенетические механизмы.

On the basis of the analysis of literature modern conceptions of mechanisms of the development of acute respiratory distress-syndrome as a complication of different pathological conditions are discussed.

Key words: acute respiratory distress-syndrome, pathogenesis.

Контакт: Повзун Сергей Андреевич, s_povzun@mail.ru

Острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) в зависимости от вызывающих его факторов имеет ряд патогенетических особенностей, которые должны учитываться при выборе лечебной тактики у таких пациентов. Одним из экзогенных факторов развития ARDS является аспирация желудочного содержимого, которая обычно развивается у лиц, находящихся в бессознательном состоянии. В 30% случаев аспирация ARDS заканчивается летально. В настоящее время выяснено, что хотя в развитии синдрома нельзя исключить повреждение аэрогематического барьера протеолитическими ферментами желудочного сока, уже попадания самой соляной кислоты достаточно для развития ARDS, при этом ведущую роль в таком повреждении играют альвеолярные макрофаги. Удаление у крыс в эксперименте альвеолярных макрофагов путем интратрахеального введения клодронатных липосом сопровождалось через 6 часов после интратрахеального введения 0,1 N раствора соляной кислоты снижением на 23–80% ($p < 0,05$) продукции в легких воспалительных медиаторов и на 36% количества нейтрофильных лейкоцитов в легочной ткани ($p < 0,01$) [1], в связи с чем авторы предлагают введение этих липосом в случае возникновения аспирации для профилактики развития ARDS.

Рвотные массы по отношению к плазме крови представляют собой гипертонический раствор, что препятствует эвакуации аль-

¹ Начало обзора см. в предыдущем номере журнала.

веолоцитами жидкости из альвеол против осмотического градиента. Эта способность, по мнению ряда исследователей, является определяющей в исходе синдрома: выживание пациентов с ARDS в значительной степени зависит от способности альвеолоцитов I и II типов удалять из альвеол ионы Na^+ за счет деятельности K^+/Na^+ -АТФазы и соответственно воду. Понятно, что данная способность зависит от степени сохранности этого эпителия [2]. Клинические исследования показали, что снижение содержания воды в легких различными методами, включая форсированный диурез, в целом улучшает исход, однако надо иметь в виду, что многие из таких пациентов, находясь в критическом состоянии, нуждаются в интенсивной инфузионной терапии, которая в первые 24 часа дает положительный эффект, однако при ее продолжении оказывается неэффективной и даже вредной [3].

Нахождение пострадавших в зоне пожара сопровождается **термохимическим поражением дыхательных путей**. При гистологическом исследовании легких погибших [4] на пожаре, помимо частиц копоти, выявляемых на слизистой оболочке трахеи и бронхов, в альвеолах обнаруживается богатая белком жидкость. Альвеолярный эпителий при этом не слущен и выглядит сохранным. Это, на наш взгляд, свидетельствует, что, вероятно, температура воздуха в дыхательных путях в этих случаях не достигает показателей, при которых происходит коагуляция белка — косвенным доказательством является то, что пострадавший, находясь в беспомощном состоянии, живет какое-то время, за которое успевает развиться отек, тогда как при более высоких температурах в очаге пожара смерть наступает достаточно быстро из-за нарушений сердечного ритма, и отек не успевает развиться. Вместе с тем логично ожидать, что повышение температуры воздуха в альвеолах должно сопровождаться а) контракцией белков цитоскелета, что должно приводить к деформации и сокращению клеток, и б) блокадой энергетики клеток аэрогематического барьера, поскольку оптимальной температурой функционирования всех ферментов является 37 ± 1 °C. Первое должно способствовать выходу воды и компонентов плазмы в просвет альвеол, а второе — нарушению всасывания этой воды из альвеол, а также прекращению продукции сурфактанта.

В этих условиях происходит не только нарушение синтеза, но и разрушение существующего

сурфактанта, в котором, вероятно, ведущую роль играет не температурный фактор, а химические в виде паров различных агрессивных веществ, наиболее токсичными из которых являются фенолы, выделяющиеся при горении пластиков, древесно-стружечных плит и линолеума. На этом фоне у таких пострадавших быстро развивается пневмония.

Сходным по механизму является **ингаляционное поражение токсичными газами** [4]. Химизм происходящих при этом в легких процессов никто не изучал, да в этом и нет нужды, поскольку клиницистам приходится бороться уже с последствиями этого воздействия, которые всегда одинаковы — достаточно вспомнить газовую атаку под Ипром во время I Мировой войны. Кстати, из литературы известно, что у выживших на всю оставшуюся жизнь сохранялись некие хронические проявления поражения легких, что вполне согласуется с известными на сегодняшний день легочными изменениями у части больных, перенесших ARDS.

При так называемом **неполном утоплении** вода, поступающая в альвеолы, вызывает повреждение альвеолоцитов и сурфактантной пленки, при этом более тяжелые изменения наблюдаются при попадании в легкие пресной воды по сравнению с морской. Успешная реанимация пострадавшего с удалением воды из его дыхательных путей еще не является гарантией его выживания, поскольку через некоторое время его альвеолы вновь оказываются затопленными жидкостью, только теперь поступающей уже из капилляров нарушенного аэрогематического барьера [5].

Ряд авторов указывает на возможность развития ARDS как осложнения **респираторных инфекций**, в частности **вирусных**. Так, А. Г. Чучалин [6] указывает, что во время эпидемии птичьего гриппа в 2003 году, при которой летальность превысила 40%, основной причиной острой дыхательной недостаточности был синдром острого повреждения легких ALI. В литературе встречаются описания этого синдрома при других вирусных и невирусных инфекциях, таких как бешенство, малярия.

Допускаем, что некоторых последнее обстоятельство приведет в недоумение: ведь со студенческой скамьи нам говорили о том, что если при вирусных респираторных заболеваниях развивается острая дыхательная недостаточность, то она связана с таким осложнением, как пневмония, и ни о каком ARDS речи не шло. Для того чтобы

разрешить это противоречие, нужно решить для себя вопрос о том, а насколько вирусная пневмония является таковой. Фактически, то, что наблюдается микроскопически в легких у умерших от вирусных пневмоний практически полностью повторяет классическую морфологическую картину, характерную для ARDS, и лишь при присоединении бактериального компонента наблюдаемая гистологическая картина приближается к той, что описывается при классической бактериальной пневмонии.

Так что же это — пневмония или ARDS? Более или менее сформировавшимся представлениям о сущности и проявлениях ARDS чуть более трех десятков лет, тогда как состояние легких у умерших от респираторных инфекций патологоанатомы анализировали уже задолго до этого, традиционно обозначая свои находки как пневмонию за неимением других терминов, хотя она и отличается существенно от таковой, имеющей бактериальную природу. В повседневной жизни мы используем много терминов, не отражающих действительных характеристик предмета или явления, но изменить традиционно сложившиеся обозначения практически нереально. Поэтому, правильно понимая сущность наблюдаемой гистологической картины, все же целесообразно обозначать ее традиционным термином «вирусная пневмония», дабы избежать административных и юридических коллизий из-за разного толкования одного и того же явления [4].

При лечении больных с ARDS для купирования острой дыхательной недостаточности применяют **искусственную вентиляцию легких (ИВЛ)** с повышенным содержанием кислорода в кислородно-воздушной смеси, при этом возникает своеобразный порочный круг, поскольку экспериментально доказана роль гипероксии в развитии ARDS за счет некроза альвеолоцитов [7, 8], хотя, по данным одного современного мультицентрового исследования [9], применение у таких больных для ИВЛ более низких концентраций кислорода не снижает летальность.

Считается также [10], что механическое повреждение дистальных воздухоносных путей при ИВЛ само по себе может сопровождаться ARDS. Общая площадь внутренней поверхности альвеол соответствует примерно площади теннисного корта. Аэрогематический барьер должен быть очень тонким, чтобы обеспечивать пассивную диффузию газов. Вместе с тем, он должен быть достаточно устойчивым к механическим воздействиям, что обеспечивается прочно-

стью базальной мембраны. Экспериментальные данные показывают, что повреждение аэрогематического барьера начинается при давлении крови в легочных капиллярах выше 39 мм рт. ст., что потенциально возможно при ряде сердечных и легочных заболеваний или у здоровых людей при тяжелой физической нагрузке, при подъеме на большие высоты, перерастяжении легочной ткани (**баротравме**). То есть, значительное повышение и внутрикапиллярного, и внутриальвеолярного давления оказывает одинаково неблагоприятное воздействие на стенки альвеол [11].

Под действием растяжения в альвеолоцитах активизируются ионные каналы, а также внутриклеточные ферменты, играющие сигнальную роль, что обусловлено механическим растяжением белков клеточного матрикса [12]. В эксперименте установлено, что в условиях ARDS ИВЛ может способствовать транслокации бактерий из легких в кровотоки [13].

Современные возможности компьютерной томографии демонстрируют, что если в норме масса нормально аэрируемой легочной ткани составляет 1000–1300 г, то при ARDS, независимо от его причины, она сокращается до 200–400 г, что соответствует таковой у здорового мальчика 4–5 лет [14]. В условиях возникновения при ARDS так называемого «детского легкого» («baby lung») ИВЛ обычными для взрослого объемами кислородо-воздушной смеси неизбежно должна вести к перерастяжению остающихся вентилируемыми зон легочной паренхимы и баротравме, обусловленной уже неадекватной ИВЛ.

Некоторые авторы в качестве одного из вариантов ARDS рассматривают так называемый **нейрогенный отек легких**, наблюдающийся при черепно-мозговых травмах. В основе его механизма, по их мнению, лежит резкая активация симпатoadреналовой системы в условиях нарушения функционирования гипоталамуса, что ведет к резкому повышению тонуса посткапиллярных венул только малом круге или в обоих кругах кровообращения, при этом в легких это ведет к механическому разрыву капилляров под действием повышенного давления крови в них [15]. Следует заметить, что эти представления основываются на рассуждениях авторов, поскольку упомянутые разрывы ни в данной статье, ни в других литературных источниках демонстрируются. До настоящего времени механизм развития нейрогенного отека легких представляется неясным, поэтому отнесение его к одному из вариантов ARDS не беспорочно.

ARDS может наблюдаться и при **субарахноидальных кровоизлияниях**. При ретроспективном анализе 620 случаев субарахноидальных кровоизлияний, связанных с разрывом аневризм сосудов головного мозга, по данным J. M. Kahn и соавт. [16], у 27% больных были выявлены признаки острого повреждения легких, однако возможно, что оно связано не непосредственно с кровоизлиянием, а с длительной ИВЛ, переливанием крови и возникшими инфекционными осложнениями септического характера.

Ушиб легких, по данным Y. Klein и соавт. [17], в 5–20% случаев осложняется ARDS. Этот синдром может развиваться и при повреждении других частей тела. В частности, в эксперименте на свиньях показано, что он может быть вызван тяжелой контузией мышц [18] и **рабдомиолизом**, осложненным **краш-синдромом** [19]. Близкой по механизму является и ситуация с развитием ARDS как осложнения ишемии и последующей реперфузии конечности, продемонстрированным в эксперименте [20]. Эти патологические состояния сопровождаются значительным повышением в крови концентрации ИЛ-1, ФНО и других медиаторов воспаления, что и должно определять в легких развитие мембраногенного отека.

В качестве одной из наиболее частых причин развития ARDS A. A. Fowler и соавт. [21] указывают **сепсис**. При септических состояниях вероятность развития ARDS, по данным M. S. Niederman и A. M. Fein [22], достигает 40%.

Примерно половина случаев ARDS связана с инфекцией, местной в виде **очаговой пневмонии**, а чаще системной в виде сепсиса, особенно граммотрицательного [23], при этом не у всех больных сепсисом с одинаковой вероятностью развивается ARDS, что связывают с генетической неоднородностью популяции. По поводу сепсиса следует заметить, что на самом деле здесь играет роль не сам факт циркуляции и размножения в крови бактерий, а сопровождающий сепсис **синдром системного воспалительного ответа (SIRS)**, который наблюдается при любой достаточно выраженной инфекции. Поступление в кровотоки массивных количеств чужеродных антигенов, таких как эндотоксины граммотрицательных бактерий, экзотоксины грамположительных бактерий, продукты нестерильного распада тканей, ведет к выработке клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров не менее массивных количеств медиаторов воспаления,

у которых одним из общих свойств является способность повышать проницаемость микрососудов. Так, введение мышам в эксперименте дифтерийного экзотоксина ведет к развитию ARDS, при этом происходит гибель как альвеолоцитов II типа, так и альвеолярных макрофагов путем активации в них апоптоза [24].

Эта повышенная проницаемость носит системный характер и в легких проявляется развитием ARDS, который, действительно, возникает не в обязательном порядке. Так, по нашим данным [4], из числа умерших с SIRS он наблюдался только примерно у каждого четвертого пациента.

В отношении возможности развития ARDS при пневмонии трудно ее отрицать: раз такая возможность существует при вирусном поражении легких, то почему бактериальное поражение должно быть исключением? Другое дело, что ARDS, если больные переживают это состояние, закономерно осложняется развитием полисегментарной пневмонии: у ряда умерших автору приходилось наблюдать помимо мембраногенного отека и других признаков ARDS наличие гиалиновых мембран и появление в альвеолах нейтрофильных лейкоцитов и бактерий. По данным M. S. Niederman и A. M. Fein [22], до 70% случаев ARDS осложняется пневмонией. Предполагая возможность такого осложнения, упомянутые авторы считают, что надо назначать антибиотики, подавляющие граммотрицательных бактерий, особенно *P. aeruginosa*. С другой стороны, сама пневмония в 10% случаев может осложняться синдромом ARDS.

При существовании у больного выраженной гипоксии и рентгенологических и физикальных признаков жидкости в альвеолах различить клинически эти два состояния достаточно сложно, в связи с чем можно предположить, что диагноз ARDS при наличии пневмонии не всегда объективен.

При **травматическом шоке и кровопотере** происходит централизация кровообращения с выключением на какое-то время из кровотока ряда органов, дабы обеспечить снабжение кровью необходимых для выживания в критических условиях других органов — сердца, головного мозга и скелетных мышц. В легких также происходит частичное внутриорганное шунтирование кровотока, при этом часть капилляров оказывается выключенной из кровотока, и в их эндотелиоцитах начинают развиваться изменения, связанные с циркуляторной гипоксией.

В случаях эффективных лечебных мероприятий и восстановления кровотока по этим, ранее выключенным из микроциркуляции капиллярам, в них резко активизируется перекисное окисление липидов, что сопровождается дополнительным (помимо гипоксического), теперь уже гипероксическим повреждением эндотелия образующимися здесь активными формами кислорода. Аналогичным изменениям подвергаются и альвеолоциты, которые десквамируются и во множестве наблюдаются в отечной жидкости в просветах альвеол [4]. Показано [25], что применение в эксперименте моноклональных антител против эпитопов нейтрофильных лейкоцитов и молекул адгезии препятствует прилипанию этих клеток к эндотелию и предотвращает реперфузионное его повреждение.

При **жировой эмболии** в генезе изменений поверхностной активности сурфактанта могут играть роль три фактора: жировые эмболы блокируют капилляры, результатом чего является нарушение перфузии, которое обуславливает торможение продукции сурфактанта, при этом эмболизированный жир накапливается в альвеолоцитах, вследствие гидролиза освобождаются жирные кислоты, которые повреждают альвеолоциты; попадая в альвеолы, жирные кислоты, являющиеся поверхностно-активным материалом, участвуют в формировании выстилающего слоя и вместе с тем вступают в конкуренцию с молекулами сурфактанта. Свободным жирным кислотам приписывается решающая роль в нарушении синтеза сурфактанта при жировой эмболии [26]. Не решен основной вопрос: ведут ли к ателектазу и другим изменениям в легких при нарушении перфузии повреждение альвеолярной выстилки и снижение синтеза сурфактанта или последние являются следствием первых? Несомненную роль при жировой эмболии играет роль и локальная гипоксия, связанная с шунтированием кровотока. После омыления липидов, образующих жировые эмболы, которое наступает через 3–4 дня, происходит восстановление кровотока в этих участках легочных сосудов с уже упоминавшейся активацией перекисного окисления липидов. Аналогичные изменения описаны и при микротромбоэмболии ветвей легочных артерий.

В отношении механизмов развития ARDS после операций с **искусственным кровообращением** в настоящее время нет единого мнения. Эти нарушения объясняют: а) прямым воздействием искусственного кровообращения на сурфактант,

следствием чего является его распад, б) токсическим действием оксигенированной крови на легочные сосуды с повышением их проницаемости и выходом в альвеолы плазмы, которая отрицательно воздействует на сурфактант, в) уменьшением синтеза сурфактанта альвеолоцитами II типа и его инактивацией в условиях кислородной интоксикации, расстройств гемодинамики и вентиляции. Имеются данные о том, что при прямом контакте крови и газа в пузырьковом оксигенаторе возникают вещества неясной природы, изменяющие поверхностную активность экстракта нормального легкого. Кровь из такого оксигенатора, перелитая здоровым реципиентам, может вызвать развитие ателектаза легких. В то же время использование мембранного оксигенатора, исключая прямой контакт крови и газа, перфузат не вызывает угнетения активности сурфактанта экстракта нормального легкого [27].

Отек легких при **уремии** является мембраногенным, и его можно также рассматривать как вариант ARDS, хотя его механизм не вполне понятен. Повышенную проницаемость микрососудов легких можно было бы объяснить действием высоких концентраций мочевины на капиллярную стенку, однако этому противоречат данные эксперимента, при котором при внутривенном введении здоровым собакам больших доз мочевины значительное ее количество накапливалось наряду с другими органами и в легких, не вызывая в последних никаких морфологических изменений [28].

Для обозначения изменений в легких при уремии в современной литературе используется термин «асептическое острое повреждение легких». В эксперименте с моделированием острой почечной недостаточности путем ишемии и последующей реперфузии почек у мышей или путем двусторонней нефрэктомии продемонстрировано, что пусковым моментом поражения легких является накопление в их капиллярах нейтрофильных лейкоцитов, не зависящее от механизма развития почечной недостаточности.

ARDS является также одним из грозных осложнений **переливания крови** и ее компонентов. Для обозначения такого осложнения в англоязычной литературе используется аббревиатура TRALI — transfusion-related acute lung injury. Гистологически при этом наблюдаются внутриальвеолярный отек, лейкостаз в капиллярах и экстравазация нейтрофильных лейкоцитов. Считается, что в патогенезе этого состояния уча-

ствуют антитела против лейкоцитов, которые могут присутствовать в свежезамороженной плазме и тромбоцитарной взвеси, если донором была неоднократно рожавшая женщина, и вещества, выделяющиеся из эритроцитов хранившейся крови, которые служат активаторами нейтрофильных лейкоцитов реципиента [29]. TRALI является основным осложнением и причиной летальных исходов при гемотрансфузиях [30]. Так, Н. Silverboard и соавт. [31], проанализировав 102 наблюдения пострадавших с травмами, которым переливалась эритромаасса, обнаружили, что у тех, кому в первые 24 часа после травмы было перелито от 0 до 5 единиц эритромаассы, ARDS развился у 21% пациентов, у получивших от 6 до 10 единиц — у 31%, и у получивших более 10 единиц — у 57% ($p=0,007$), при этом регрессионный анализ показал, что развитие синдрома не было связано ни с типом или тяжестью травмы, ни с другими показателями.

Одним из вариантов ARDS является так называемое «панкреатическое легкое». **Острый панкреатит** сопровождается местным воспалением, а в случаях его выраженности — SIRS, в развитии которого участвуют такие воспалительные медиаторы, как ФНО- α , ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, CINC/GRO- α , MCP-1, PAF, ИЛ-10. CD40L, C5a, ICAM-1, MIP1- α , RANRES, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), хемокины, реактивные соединения кислорода и азота, субстанция P и H₂S [32, 33].

При остром панкреатите механизм развития ARDS является многофакторным. Активный трипсин, поступающий в кровоток, вызывает повышение проницаемости микрососудов легких. Активная фосфолипаза A₂, также циркулирующая при этом в крови, известна как фактор, способный вызывать выделение жирных кислот из фосфолипидов за счет их расщепления. Между тем, одним из основных компонентов сурфактанта является фосфолипид дипальмитиновый фосфатидилхолин, который наряду с другими фосфолипидами подвергается разрушению, приводя к развитию ателектазов. Ряд исследований последних лет посвящен роли в развитии ARDS при остром панкреатите ТАФ, который оказывает стимулирующее действие на нейтрофильные лейкоциты за счет регуляции взаимодействия между ними и эндотелиоцитами, обеспечивая миграцию активированных лейкоцитов в интерстициальное пространство. Воспалительные цитокины, выделяющиеся из

пораженной поджелудочной железы, такие как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8, повышают проницаемость микрососудов.

На сегодняшний день считается, что активация трипсина за счет внутриклеточных зимогенов, активирующего трипсин хемотрипсиногена, проэластазы и профосфолипазы А имеет место на начальной стадии заболевания, но присоединяющиеся осложнения связаны с другими событиями [34]. Современные эксперименты на животных продемонстрировали, что можно выделить три фазы изменений при панкреатите. Первая фаза характеризуется активацией пищеварительных ферментов внутри железы и повреждением панкреатитов, что занимает несколько часов. Во время второй фазы, длящейся от 12 до 72 часов, в железе развивается воспаление и различной выраженности некрозы. В третьей фазе происходит нарастание объемов некротических изменений и развитие экстрапанкреатических изменений в виде ARDS и SIRS [35]. При остром панкреатите имеется два пика вероятности летального исхода: первый из них обусловлен развитием ARDS и связанной с ним острой дыхательной недостаточности, а второй — развитием панкреонекроза и септического состояния [36]. Легочные осложнения от гипоксемии до ARDS наблюдаются почти в 75% наблюдений острого панкреатита [37]².

В развитии ARDS при остром панкреатите G. W. Browne и C. S. Pitchumoni [38] выделяют три стадии. Первая стадия характеризуется гипоксемией, тахипноэ и респираторным алкалозом, которые наблюдаются практически у всех пациентов в первые два дня с момента госпитализации. Физикальное обследование легких в это время никаких отклонений от нормы не выявляет, рентгенологические изменения обнаруживаются лишь у 11% больных. С. W Imrie и соавт. [39] отмечают, что у 45% больных в этой стадии отмечается тяжелая гипоксемия с показателями PaO₂ < 60 мм рт. ст., при этом снижение данного показателя ниже 52,5 мм рт. ст. характеризуется в дальнейшем летальностью, превышающей 30%. Наличие гипоксемии на ранней стадии острого панкреатита и появление внутриплеврального выпота неблагоприятны в прогностическом плане.

Вместе с тем, установлено [38], что при остром панкреатите в 75% случаев гипоксемия

² Стоит заметить, что из данных показателей остается неясным, в каком же проценте случаев авторы встречали пневмонию, которая также является частым осложнением острого панкреатита.

может наблюдаться без каких-либо рентгенологических изменений в легких. Исследованиями прошлых лет показано, что при отечной форме панкреатита легочная недостаточность наблюдается менее чем у 10% больных. Основной причиной гипоксии при этом является несоответствие вентиляции и перфузии, что ведет к внутрилегочному шунтированию и сбросу налево до 30% объема сердечного выброса [40].

При развитии асептических некрозов в железе ее частота возрастает до 47%, а при инфицировании некрозов — до 74% [41]. Основным механизмом гипоксии в этом периоде считается нарушение вентиляционно-перфузионных взаимоотношений, при этом вентиляция кислородом не дает ожидаемого эффекта, поскольку значительная часть альвеол не вентилируется, а часть крови сбрасывается напрямую в большой круг кровообращения [23].

Одной из причин развития на первой неделе заболевания полиорганной недостаточности специалисты считают вовремя нераспознанную и некомпенсированную гипоксемию. Стоит отметить, что вероятность развития острой дыхательной недостаточности не связана ни с этиологией острого панкреатита, ни с другими факторами, такими как тяжесть заболевания, возраст пациента, активность сывороточной амилазы крови на момент госпитализации, уровень кальция в сыворотке крови, количество или состав инфузируемых жидкостей (коллоидов или крови), но наблюдается чаще при первом в жизни приступе острого панкреатита [38].

Во второй стадии наблюдаются рентгенологические изменения в виде инфильтратов в легких или ателектазов (15%), появления жидкости в плевральных полостях (4–17%) и в легких (8–50%). При развитии второй стадии легочных изменений вероятность летального исхода существенно повышается. Некоторые из пациентов в этой стадии нуждаются в вентиляционной поддержке.

Очаги уплотнения легочной ткани и ателектазы являются частой рентгенологической находкой при остром панкреатите. В эксперименте с моделированием острого панкреатита с помощью церулеина K. S. Guice и соавт. [42] показано снижение продукции в легких сурфактанта, что рассматривается в качестве одной из причин ателектазов. Кроме того, при экспериментальном панкреатите выявлено снижение тонуса диафрагмы [43]. В пользу влияния снижения тонуса диафрагмы говорит и то обстоятельство, что ате-

лектазы наблюдаются преимущественно в нижних отделах легких.

Вместе с тем, нам известно, что поражение при ARDS носит полисегментарный характер. Однако ателектазы не являются тотальными, и их правильнее было бы обозначать как дистелектазы, то есть сочетание участков ателектазов и острой эмфиземы. Если разрушение и снижение синтеза сурфактанта рассматривать в качестве ведущего механизма их развития, то тогда ателектазы должны были бы быть тотальными, а не мозаичными. Физиологам знакомо правило единства перфузии и вентиляции в легких: то, что кровоснабжается, то и вентилируется, и наоборот. Логично было бы предположить, что развитие ателектазов — это рефлекторный ответ на обкрадывание в плане перфузии отдельных участков легких, тем более что, как указывалось выше, шунтирование крови в легких при остром панкреатите является установленным фактом. Что при этом является первичным: очаговое нарушение кровотока или очаговое нарушение вентиляции? Клинические наблюдения показывают, что сначала развивается гипоксемия, а потом ателектазы, следовательно, есть основания гипоперфузию рассматривать в качестве первичного фактора, однако, что является фактором, обеспечивающим шунтирование крови в легком при остром панкреатите, остается неясным.

Третьей стадией легочных осложнений при остром панкреатите является собственно сам ARDS, описанный при этом заболевании впервые B. Interiano и соавт. в 1972 году [41]. При развитии этого синдрома, который наблюдается в 15–20% случаев острого панкреатита, летальность составляет 56% [44]. По мнению некоторых авторов [45], синдром оказывается непосредственной причиной смерти в 50–90% летальных исходов острого панкреатита.

ARDS обычно проявляется на 2–7-е сутки от начала острого панкреатита диспноэ и крайней гипоксемией, рефрактерной к ИВЛ с высокой концентрацией кислорода в кислородо-воздушной смеси. На рентгенограмме, бывшей до этого нормальной, появляются во всех долях инфильтраты. В числе факторов, участвующих в развитии ARDS, рассматривается активный трипсин. Показано, что он способен как изменять кровоток в легких, так и повышать проницаемость эндотелия [46]. Экспериментально установлена способность трипсина вызывать лейкостазы в микрососудах легких и тем самым усиливать внутрисосудистое свертывание в них [47], что

подтверждается обнаружением микротромбов на трупном материале в микрососудах различных органов, в том числе и легких [41]. Трипсин также способен непосредственно активировать систему комплемента, компоненты которой способны стимулировать цитолиз и выступать в качестве хемоаттрактантов для лейкоцитов. Активные формы комплемента, кроме того, сами по себе способны вызвать развитие ARDS и острой дыхательной недостаточности [38].

Другим фактором развития ARDS при остром панкреатите является фосфолипаза А₂, которая в норме активируется трипсином в двенадцатиперстной кишке: известно, что она способна удалять жирные кислоты из фосфолипидов и, следовательно, способна разрушать фосфолипидный компонент сурфактанта. M. Büchler и соавт. [48] продемонстрировали сильную корреляцию между активностью этого фермента в сыворотке крови и выраженностью легочной недостаточности, при этом было выяснено, что часть изоформ фермента имеет внепанкреатическое происхождение — какое? — неизвестно. Легочная недостаточность при этом обусловлена тем, что при липолитических процессах, катализируемых липазами плазмы и эндотелиоцитов, в крови в большом количестве появляются ненасыщенные жирные кислоты, которые способствуют повышению проницаемости стенки микрососудов и выходу за их пределы воды, белков и форменных элементов крови.

Способностью вызывать миграцию и активацию лейкоцитов обладает и ТАФ, который является структурным компонентом мембранных липидов и выделяется под действием фосфолипазы А₂ [49]. При экспериментальном панкреатите [50] он выявляется как в ткани поджелудочной железы, так и в легких, перитонеальном экссудате и крови. Антагонисты ТАФ положительно влияют на течение экспериментального перитонита, степень лейкоцитарной инфильтрации железы, а также на проницаемость микрососудов легких и степень их повреждения, но не в третьей — инфекционной — фазе перитонита.

Еще одним агентом, участвующим в механизме развития ARDS могут быть жирные кислоты, которые активированная легочная липопротеинлипаза отщепляет от альбумина, с которым они в норме связаны. Показано [51], что выделяющиеся из триглицеридов свободные жирные кислоты способны повреждать стенки легочных капилляров.

Можно считать доказанной и роль пищеварительных ферментов. В норме в поджелудочной

железе потенциально опасные для нее самой пищеварительные ферменты протеаза и фосфолипаза продуцируются в неактивной форме и активируются только в двенадцатиперстной кишке. Энтерокиназа щеточной каймы дуоденального эпителия расщепляет пепсиноген на пептид активации трипсиногена и активный трипсин. Последний выступает в роли катализатора превращения других проферментов в их активные формы. A. S. Gukovskaya и соавт. [52] продемонстрировали в эксперименте, что нейтрофильные лейкоциты, инфильтрируя поджелудочную железу, делают возможной внутриорганный активацию трипсина, который иммуногистохимически начинает выявляться в панкреатитах.

При остром панкреатите в крови и всех тканях организма, в том числе и в легких, повышается концентрация ФНО-а, который способен активировать ПМЯЛ и усиливать поражение легких. Применение CNI-1493 — вещества, ингибирующего продукцию ФНО-а в клетках, по данным W. Denham и соавт. [53], в эксперименте существенно снижает содержание этого медиатора в легких и степень их поражения. Аналогичный эффект дает и применение антител против ФНО-а [54]. При ARDS в легких повышается концентрация и другого медиатора — ИЛ-8, который является сильным хематтрактантом для ПМЯЛ [55], при этом в крови концентрация этого вещества у больных с ARDS и без него не отличается. Косвенным доказательством роли упомянутых медиаторов в развитии повреждения легких при остром панкреатите служит положительный эффект от назначения в эксперименте мышам ИЛ-10, являющегося блокатором синтеза ФНО-а и стимулятором синтеза рецепторов к ИЛ-1 [56].

ARDS может развиваться также в качестве осложнения такого аутоиммунного заболевания, как **катастрофический антифосфолипидный синдром**, проявляющегося тромботической микроангиопатией [57].

Он может наблюдаться и как осложнение **аллергических реакций** немедленного типа на введение каких-то лекарственных препаратов [58]. Можно думать, что повышение проницаемости аэрогематического барьера в этих случаях связано с активацией системы комплемента, которая характерна для аллергических реакций, протекающих по типу анафилаксии.

Считается, что в ряде случаев у выживших пациентов ARDS заканчивается утолщением за счет фиброза межальвеолярных перегородок, что некоторые авторы обозначают термином

«фиброзирующий альвеолит», что, по нашему мнению, некорректно, поскольку фиброзирующий альвеолит является самостоятельным заболеванием, не связанным, насколько это известно на сегодняшний день, с ARDS. Вместе с тем, публикаций с морфологическим подтверждением развития такого фиброза в изученной литературе нам не встретилось. Если такие работы и имеются, то остается неясным, как может быть

установлена связь пневмофиброза с перенесенными годами ранее ARDS и каким образом достоверные сведения об этом могут оказаться в распоряжении патоморфолога.

Таким образом, сложные и отличающиеся друг от друга механизмы развития ARDS должны учитываться как при выборе врачебной тактики, так и при разработке новых методов борьбы с этим грозным патологическим состоянием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beck-Schimmer B., Rosenberger D.S., Neff S.B. et al. Pulmonary aspiration: new therapeutic approaches in the experimental model // *Anesthesiology*.— 2005.— Vol. 103, N 3.— P. 556–566.
2. Matthay M.A., Folkesson H.G., Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema // *Physiol. Rev.*— 2002.— Vol. 82, N 3.— P. 569–600.
3. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 342, N 9.— P. 1334–1349.
4. Повзун С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. — СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2009. — 480 с.
5. Susiva C., Boonrong T. Near-drowning in pediatric respiratory intensive care unit, Siriraj hospital // *J. Med. Assoc. Thai.*— 2005.— Vol. 88, suppl. 8.— S. 44–47.
6. Чучалин А.Г. Синдром острого повреждения легких // *Тер. архив.*— 2007.— Т. 79, № 3.— С. 5–10.
7. Rinaldo J.E., Rogers R.M. Adult respiratory-distress syndrome: changing concepts of lung injury and repair // *N. Engl. J. Med.*— 1982.— Vol. 306, N 15.— P. 900–909.
8. Altmeier W.A., Sinclair S.E. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better // *Curr. Opin. Crit. Care.*— 2007.— Vol. 13, N 1.— P. 73–78.
9. Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N. et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351, N 4.— P. 327–336.
10. Jain M., Sznajder J.I. Bench-to bedside review: distal airways in acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care.*— 2007.— Vol. 11, N 1.— P. 206.
11. Hachenberg T., Rettig R. Stress failure of the blood-gas barrier // *Curr. Opin. Anaesthesiol.*— 1998.— Vol. 11, N 1.— P. 37–44.
12. Han B. Ventilator-induced lung injury: role of protein-protein interaction in mechanosensation // *Proc. Am. Thorac. Soc.*— 2005.— Vol. 2, N 3.— P. 181–187.
13. Verbrugge S.J., Sorm V., Lachmann B. Mechanisms of acute respiratory distress syndrome: role of surfactant changes and mechanical ventilation // *J. Physiol. Pharmacol.*— 1997.— Vol. 48, N 4.— P. 537–557.
14. Gattinoni L., Chiumello D., Cressoni M. et al. Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome // *Swiss Med. Weekly.*— 2005.— Vol. 135.— P. 169–174.
15. Theodore J., Robin E.D. Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE) // *Am. Rev. Resp. Dis.*— 1976.— Vol. 113, N 4.— P. 405–411.
16. Kahn J.M., Caldwell E.C., Deem S. et al. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome // *Crit. Care Med.*— 2006.— Vol. 34, N 1.— P. 196–202.
17. Klein Y., Cohn S.M., Proctor K.G. Lung contusion: pathophysiology and management // *Curr. Opin. Anaesthesiol.*— 2002.— Vol. 15, N 1.— P. 65–68.
18. Hardaway R.M. A brief overview of acute respiratory distress syndrome // *World J. Surg.*— 2006.— Vol. 30, N 10.— P. 1829–1834.
19. Radhakrishnan J., Markowitz G., Cohen D.J. Respiratory distress in a patient with rhabdomyolysis-induced acute renal failure // *Kidney Int.*— 2006.— Vol. 69, N 1.— P. 7.
20. Koksal C., Bozkurt A.K., Ustundag N. et al. Attenuation of acute lung injury following lower limb ischemia/reperfusion: the pharmacological approach // *Cardiovasc. Surg. (Torino)*.— 2006.— Vol. 47, N 4.— P. 445–449.
21. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predisposition // *Ann. Intern. Med.*— 1983.— Vol. 98, N 5, Pt. 1.— P. 593–597.
22. Niederman M.S., Fein A.M. Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia: a common clinical sequence // *Clin. Chest Med.*— 1990.— Vol. 11, N 4.— P. 633–656.
23. Piantadosi C.A., Schwartz D.A. The acute respiratory distress syndrome // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 141, N 6.— P. 460–470.

24. Miyake Y., Kaise H., Isono K. et al. Protective role of macrophages in noninflammatory lung injury caused by selective ablation of alveolar epithelial type II cells // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, N 8. — P. 5001–5009.
25. Winn R.K., Mihelcic D., Vedder N.B. et al. Monoclonal antibodies to leukocyte and endothelial adhesion molecules attenuate ischemia-reperfusion injury // *Behring Inst. Mitt.* — 1993. — N 92. — P. 229–237.
26. Baum M., Benzer H., Haider W. et al. Zur Geneze der Atemstorungen bei der Fettembolie // *Wien. Klin. Wschr.* — 1970. — Bd. 82. — S. 855–858.
27. Воинов В.А., Овчинин А.Ф., Данилов Е.Н. и др. Изменения сурфактантной системы легких при операциях с искусственным кровообращением // *Проблемы пульмонологии.* — 1978. — Вып. 7. — С. 262–264.
28. Ставская В.В. Нарушения аппарата дыхания при почечной недостаточности // *Хроническая почечная недостаточность.* — Л.: Медицина, 1976. — С. 148–183.
29. Bux J., Sachs U.J. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI) // *Br. J. Haematol.* — 2007. — Vol. 136, N 6. — P. 788–799.
30. Triulzi D.J. Transfusion-related acute lung injury: an update // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* — 2006. — P. 497–501.
31. Silverboard H., Aisiku I., Martin G.S. et al. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma // *J. Trauma.* — 2005. — Vol. 59, N 3. — P. 717–723.
32. Bhatia M., Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome // *J. Pathol.* — 2004. — Vol. 202, N 2. — P. 145–156.
33. Bhatia M. Inflammatory response on pancreatic acinar cell injury / M. Bhatia // *Scand. J. Surg.* — 2005. — Vol. 94, N 2. — P. 97–102.
34. Steer M.L. The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis // *Pancreas.* — 1998. — Vol. 17, N 1. — P. 31–37.
35. Zhao X., Andersson R., Wang X. et al. Acute pancreatitis-associated lung injury: pathophysiological mechanisms and potential future therapies // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37, N 12. — P. 1351–1358.
36. Buter A., Imrie C.W., Carter C.R. et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* — 2002. — Vol. 89, N 3. — P. 298–302.
37. Steinberg W.M., Tenner S. Acute pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330, N 17. — P. 1198–1210.
38. Browne G.W., Pitchumoni C.S. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 44. — P. 7087–7096.
39. Imrie C.W., Ferguson J.C., Murphy D. et al. Arterial hypoxia in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* — 1977. — Vol. 64, N 3. — P. 185–188.
40. Murphy D., Pack A.I., Imrie C.W. The mechanism of arterial hypoxia occurring in acute pancreatitis // *Q. J. Med.* — 1980. — Vol. 49, N 194. — P. 151–163.
41. Interiano B., Stuard I.D., Hyde R.W. Acute respiratory distress syndrome in pancreatitis // *Ann. Intern. Med.* — 1972. — Vol. 77, N 6. — P. 923–926.
42. Guice K.S., Oldham K.T., Wolfe R.R. et al. Lung injury in acute pancreatitis: primary inhibition of pulmonary phospholipid synthesis // *Am. J. Surg.* — 1987. — Vol. 153, N 1. — P. 54–61.
43. Matuszczaak Y., Viires N., Aubier M. et al. Diaphragmatic function is markedly altered in cerulean-induced pancreatitis // *Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 26, N 8. — P. 1327–1331.
44. McFadden D.W. Organ failure and multiple organ system failure in pancreatitis // *Pancreas.* — 1991. — Vol. 6, suppl. 1. — S. 37–43.
45. McNaughton P. D., Evans T.W. Management of adult respiratory distress syndrome // *Lancet.* — 1992. — Vol. 339, N 8791. — P. 469–472.
46. Berry A.R., Taylor T.V., Davies G.C. Pulmonary function and fibrinogen metabolism in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* — 1981. — Vol. 68, N 12. — P. 870–873.
47. Rosen H.R., Tuchler H. Pulmonary injury in acute experimental pancreatitis correlates with elevated levels of free fatty acids in rats // *HPB Surg.* — 1992. — Vol. 6, N 2. — P. 79–90.
48. Büchler M., Malfertheiner P., Schadlich H. et al. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 97, N 6. — P. 1521–1526.
49. Nevalainen T.J., Gronroos J.M., Korteso P.T. Pancreatic and synovial type phospholipases A2 in serum samples from patients with severe acute pancreatitis // *Gut.* — 1993. — Vol. 34, N 8. — P. 1133–1136.
50. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis // *Gut.* — 1997. — Vol. 40, N 1. — P. 1–4.
51. Kimura T., Toung J.K., Margolis S. et al. Respiratory failure in acute pancreatitis: the role of free fatty acids // *Surgery.* — 1980. — Vol. 87, N 5. — P. 509–513.
52. Gukovskaya A.S., Vaquero E., Zaninovitz V. et al. Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122, N 4. — P. 974–984.
53. Denham W., Yang J., Wang H. et al. Inhibition of p38 mitogen activate kinase attenuates the severity of pancreatitis-induced adult respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28, N 7. — P. 2567–2572.

54. *Hughes C.B., Grewal H.P., Gaber L.W.* Anti-TNFalpha therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat // *Am. J. Surg.* — 1996. — Vol. 171, N 2. — P. 274–280.
55. *Miller E.J.* Elevated levels of NAP-1/interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality / *E. J. Miller, A. B. Cohen, S. Nagao et al.* // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — Vol. 146, N 2. — P. 427–432.
56. *Lo C.J., Fu M., Cryer H.G.* Interleukin 10 inhibits alveolar macrophage production of inflammatory mediators involved in adult respiratory distress syndrome // *J. Surg. Res.* — 1998. — Vol. 79, N 2. — P. 179–184.
57. *Bucciarelli S., Espinosa G., Asherson R.A. et al.* The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65, N 1. — P. 81–86.
58. *Ивашкин В.Т., Алексеев В.Г., Мошашвили В.И. и др.* Респираторный дистресс-синдром взрослых у больных с инфекциями // *Клин. мед.* — 1992. — Т. 70, № 3–4. — С. 24–27.

Поступила в редакцию 5.09.2014 г.