



Т.Н. Христич

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Хронический рецидивирующий панкреатит в период острой атаки и синдром системного воспалительного ответа: патогенетические и клинические аспекты

Ключевые слова

Панкреатит, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная недостаточность.

Следует согласиться с тем, что несмотря на большое количество новых диагностических тестов и методов лечения в ряде случаев не удается добиться удовлетворительных результатов в лечении хронических панкреатитов, в том числе острой атаки хронического рецидивирующего (ХРП). Хронический панкреатит характеризуется хроническим воспалительным процессом в ткани поджелудочной железы (ПЖ) с деструкцией экзокринной паренхимы, ее атрофией, фиброзом и деструкцией эндокринной паренхимы (на поздних стадиях). Следовательно, заболевание имеет фазово-прогрессирующее течение с периодическими приступами острого панкреатита, ответственного за рецидивирующую боль [2].

Деструктивные изменения при этом могут быть очаговыми, сегментарными или диффузными, способствующими разнообразному спектру изменений в ПЖ и тканях вокруг нее: от отека до жирового и геморрагического некроза. Таким образом, при хроническом рецидивирующем панкреатите во время острой атаки (как и при остром) в ответ на причинные факторы, ферментемию, эндо- и экзотоксемию в организме может возникнуть генерализованная чрезмерная воспалительная реакция — синдром системного воспалительного ответа (ССВО).

Основными составляющими ответа острой фазы, которые избыточно реализуются в процессе развития синдрома, могут быть активация моноцитов крови, тканевых и резидентных макрофагов, а также клеток Купфера (макрофаги венозных синусов печени) липополисахаридным эндотоксином. Кроме того, синтезируются белки-адаптогены, высвобождается широкий спектр провоспалительных цитокинов, которые позднее из активационного фактора переходят в иммуносупрессорный, формируя синдром общей иммунной супрессии. В качестве составляющих синдрома системного воспалительного ответа выступают также фагоцитоз, процессинг и презентация антигенов, активация Th₁-хелперов под влиянием интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), экспрессия на клетках рецепторов ИЛ-2 и последующая пролиферация Т-лимфоцитов, секреция ИЛ-12 и выработка интерферона-гамма с дополнительной активацией макрофагов, а также активация В-лимфоцитов под влиянием ИЛ-6.

Обращает на себя внимание, что тяжесть патологического процесса в большей степени зависит от интенсивности ответа организма на повреждение, чем от прямого повреждающего воздействия. Тяжелое течение характерно для чрезмерно и плохо контролируемого иммунного ответа организма, который проявляется именно генерализованной воспалительной реакцией. Такая

несбалансированная реакция может быть опасной для жизни вследствие высокой продукции провоспалительных факторов, в норме являющихся компонентом защитной реакции иммунной системы [1].

Однако, являясь весьма агрессивными, они становятся причиной повреждения клеток, органов и систем собственного организма. Важными повреждающими факторами считаются цитокины (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины, адгезивные молекулы). К наиболее изученным провоспалительным субстанциям относят ФНО- α , интерлейкины 1 β , 6, 8, тромбоксаны, фактор, активирующий тромбоциты, и эйкозаноиды (продукты метаболизма арахидоновой кислоты).

Не менее важными патогенетическими звеньями данного процесса являются нарушение функции эндотелия и активация системы гемостаза с подавлением системы фибринолиза. Антикоагулянтный механизм эндотелиальной активности меняется на прокоагулянтный. В свою очередь, цитокины стимулируют образование нейтрофилами и макрофагами большого количества тканевого фактора свертываемости, что активизирует весь коагуляционный каскад. Возрастание прокоагулянтной активности определяется ингибированием факторов антикоагуляции и фибринолиза (активирование протеина С, ингибитора тканевого фактора, антитромбина III, тканевого активатора плазминогена).

Кроме того, активизируется система комплемента (особенно агрессивным является фрагмент С5а). Эти процессы приводят к тяжелым нарушениям перфузии тканей, что важно помнить при решении вопроса о степени тяжести течения острой атаки хронического рецидивирующего панкреатита и о грани, разделяющей терапевтические и хирургические состояния. С точки зрения клиники, описанное выше характеризует начальную фазу септического состояния, когда процесс от местной воспалительной реакции в первичном очаге переходит к формированию синдрома полиорганной несостоятельности, определяющего тяжесть развивающегося сепсиса у больных хроническим рецидивирующим панкреатитом.

Необходимо отметить, что синдром системного воспалительного ответа организма, как правило, манифестирует двумя признаками или более из представленных ниже:

- лихорадка больше 38 °С или гипотермия меньше 36 °С;
- тахикардия (ЧСС > 90 в 1 мин);
- тахипноэ (ЧДД > 20 в 1 мин, или $p\text{CO}_2$ < 32 мм рт. ст.);

- лейкоциты в крови > $12 \cdot 10^9/\text{л}$ или < $4 \cdot 10^9/\text{л}$ либо содержание незрелых форм клеток > 10 %.

Если исходить из того, что у больных с острой атакой хронического рецидивирующего панкреатита развивается адаптационный синдром на стрессовую ситуацию, то очевидно, что иммунная система активно вовлечена в реализацию ССВО, формируя дисфункцию активационного типа. В таком случае мобилизация иммунореактивности по сценарию ответа острой фазы одновременно является подготовительным этапом адаптивного (зависимого от антигенной стимуляции) ответа иммунной системы, поэтому неадекватность «предиммунного» ответа считается серьезной предпосылкой иммунных расстройств в процессе формирования адаптивного ответа.

При прогрессировании состояния и развитии шока возникает парадоксальный дефицитно-вазokonстрикторный уровень вазопрессина и развивается рефрактерная вазодилатация [7].

iNOS (индуцибельная NO-синтаза) активируется провоспалительными цитокинами с продукцией большого количества азота оксида, который способствует выраженной вазодилатации, и развитием недостаточности миокарда, в то же время препятствуя коагулопатии [8].

После восполнения внутрисосудистого объема и восстановления перфузии органов и тканей развиваются вторичные повреждения клеток, вызываемые реперфузией с образованием большого количества свободных кислородных радикалов (в частности супероксида, который, связываясь с азота оксидом, образует пероксинитрит). Он является еще одним фактором повреждения мембранной структуры клеток. В результате наблюдается их массовая гибель, нарушается функция нескольких органов, что характеризует синдром полиорганной дисфункции с последующим развитием полиорганной недостаточности, часто ведущей к летальному исходу [5].

Врачам-интернистам не часто приходится встречаться с такими тяжелыми синдромами при хроническом рецидивирующем панкреатите, однако о них необходимо постоянно помнить, так как они являются прямой угрозой для жизни и должны определить врачебную тактику. Ясно, что предотвратить прогрессирование патологического процесса чаще легче, чем бороться с его последствиями.

Состояние усугубляется вследствие развития общей системной иммунодепрессии, при которой защитно-приспособительные реакции не компенсируются, функция жизненно важных органов нарушается и развивается сначала моноорганная, а затем полиорганная недостаточность (ПОН).

ПОН — состояние, характеризующееся значительными изменениями функций нескольких внутренних органов у тяжелых больных, уровень гомеостаза которых не может поддерживаться без внешнего вмешательства [3]. При этом развивается дисфункция системы гемостаза, сердечно-сосудистой системы, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, почечная и печеночная дисфункция, а также дисфункция ЦНС. В таких случаях, с клинической (в том числе терапевтической) точки зрения, важно знать критерии органной дисфункции, которые могут диагностироваться при эпизодах острой атаки хронического рецидивирующего панкреатита.

О дисфункции системы гемостаза свидетельствует коагулопатия потребления, показателями которой на лабораторном уровне являются: продукты деградации фибриногена $> 1/40$; димеры > 2 ; протромбиновый индекс $> 70\%$; тромбоциты $> 100-150 \cdot 10^9/\text{л}$; фибриноген $< 2 \text{ г/л}$, или динамические изменения, а именно снижение уровня тромбоцитов $> 50\%$, увеличение протромбинового времени $> 20\%$, АПТВ $> 60 \text{ с}$.

Критериями дисфункции сердечно-сосудистой системы является систолическое АД $< 90 \text{ мм рт. ст.}$ или АД среднее $< 70 \text{ мм рт. ст.}$, не корригируемое возмещением жидкости в течение 1 ч; ацидоз, необъяснимый другими причинами ($\text{pH} < 7,3$), или дефицит оснований $< 5 \text{ ммоль/л}$ в сочетании с более чем полуторакратным повышением уровня лактата в плазме ($< 1 \text{ ммоль/л}$).

Хотя мы часто встречаемся с острым респираторным дистресс-синдромом при ряде других заболеваний внутренних органов и знакомы с его клиникой, следует помнить об остром начале двусторонней легочной инфильтрации. При этом отмечается давление заклинивания в легочной артерии $< 18 \text{ мм рт. ст.}$, имеется необходимость в проведении ИВЛ с ПДКВ $< 5 \text{ см водн. ст.}$, определяется гипоксемия, рефрактерная к оксигенотерапии.

О почечной дисфункции судим по уровню креатинина в крови $> 176 \text{ ммоль/л}$ или по повы-

шению уровня креатинина $> 0,5 \text{ мкмоль/л}$; по показателям натрия мочи $> 40 \text{ ммоль/л}$; по скорости диуреза $> 0,5 \text{ мл/кг/г}$ при адекватном восполнении объема циркулирующей крови.

Свидетельством печеночной дисфункции являются уровень билирубина в крови $> 70 \text{ мкмоль/л}$, увеличение содержания АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы в 2 раза и более.

К настоящему времени определены некоторые маркеры прогноза (выживаемости пациентов) при развившемся синдроме полиорганной дисфункции. К ним относятся уровень лактата в артериальной крови, концентрация билирубина и креатинина в сыворотке крови и коэффициент оксигенации — основной критерий степени повреждения легких.

При своевременном и адекватном лечении больной выздоравливает. Но в отличие от атак острого панкреатита, морфологической и функциональной реституции не наступает. После каждой атаки ХРП наблюдаются остаточные морфологические и функциональные изменения ПЖ в виде деструкции ацинусов, их инфильтрации, набухания стенок сосудов, разрастания нежнноволокнистой соединительной ткани. Данный факт указывает на формирование хронизации процесса. Постепенно участки замещаются фиброзной тканью, панкреатическая недостаточность прогрессирует, клинически развивается синдром трофологической недостаточности с нарушением всех видов обмена, определяющих трудоспособность и качество жизни больного [6].

Медицинская задача интернистов должна заключаться не только в купировании болевого синдрома, но и в разработке и совершенствовании принципов своевременной ранней профилактики генерализации системного воспалительного ответа во время острой атаки ХРП. По-видимому, необходима разработка стратегии опережающей интенсивной терапии, которой в случае необходимости должен пользоваться врач-интернист, в том числе и гастроэнтеролог.

Список литературы

1. Глумчер Ф.С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения // Мистецтво лікування. — 2004. — № 8. — С. 4—8.
2. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
3. Козлов В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок как смысловые и клинические категории (общая методология диагностики) // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2008. — № 2 (13). — С. 39—50.
4. Христинич Т.Н., Кендзерська Т.Б. Хронический панкреатит: что в имени твоём?.. // Укр. мед. газета. — 2007. — № 1. — С. 32—33.

5. Христинич Т.М., Кендзерська Т.Б., Чернявський О.І. Роль підшлункової залози в регуляції системного метаболізму та адаптивних функцій // Новості медицини і фармації. Гастроентерологія. — 2007. — № 226. — С. 7—8.
6. Христинич Т.Н. Хронический панкреатит: что важно для верификации диагноза на первом этапе диагностического поиска? // Новості медицини і фармації. Гастроентерологія. — 2008. — № 251. — С. 44—48.
7. Landry D.W., Oliver J.A. The pathogenesis of vasodilatory shock // NEJM. — 2001. — Vol. 345. — P. 588—595.
8. Sladen R.N. Pharmacology of shock an update // Can. J. Anesth. — 2002. — Vol. 49. — R1—R5.

Т.М. Христич

Хронічний рецидивуючий панкреатит у період гострої атаки і синдром системної запальної відповіді: патогенетичні та клінічні аспекти

У статті йдеться про механізми розвитку синдрому генералізованої запальної відповіді у хронічному рецидивуючому панкреатиті в період атаки. Автор акцентує увагу на ролі ендотелію, процесів вільнорадикального окиснення та цитокінової ланки імунної запальної відповіді. Обговорюються критерії синдрому системної запальної відповіді та поліорганної недостатності у цих хворих, про які повинні пам'ятати інтерністи.

T.N. Khristich

chronic recurrent pancreatitis in acute period and systemic inflammatory response syndrome: pathogenetic and clinical aspects

The article presents the mechanisms of systemic inflammatory response syndrome development among patients with chronic recurrent pancreatitis in acute period. The author emphasizes the role of endothelium, processes of free radical oxidation and cytokine link of the immune inflammatory response. The criteria of the syndrome of systemic inflammatory response and polyorganic dysfunction in this examined patients have been discussed that should be taken into account by the internists.

Контактна інформація

Христич Тамара Миколаївна, д. мед. н., проф. кафедри
58029, м. Чернівці, вул. Суворова, 6, кв. 7
Тел. (03722) 3-22-48. E-mail: difess@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 14 лютого 2009 р.