

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ ТРАВМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Профессор В.В. БОЙКО, профессор И.А. КРИВОРУЧКО, И.Л. СОХАНЕВА,  
к. м. н. В.И. ЩЕРБАКОВ, Ю.П. КОСТИКОВ

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, Харьков*

**Последовательно рассматриваются современные факты о патофизиологии острого панкреатита, которые могут служить основой для диагностики заболевания и выбора лечебной тактики.**

Развитие острого панкреатита (ОП) после травмы поджелудочной железы (ПЖ) в основном обусловлено первичным ее повреждением, течение его характеризуется рядом особенностей, а диагностика и лечение сопряжены с определенными трудностями. В связи с большим разнообразием возникающих при травме ПЖ первичных повреждений на первый план выходят различные пусковые механизмы воспаления, что требует тщательного анализа повреждающих факторов и вызванных ими изменений. Следует подчеркнуть тот факт, что, несмотря на большое количество исследований, ОП продолжает оставаться потенциально фатальным заболеванием с непредсказуемым прогнозом независимо от проводимого лечения. ОП после травмы ПЖ имеет разное течение — от легкого до тяжелого некротического, протекающего с явлениями системной воспалительной реакции (SIRS) и множественной дисфункцией органов (MODS). Развитие местных и системных осложнений ОП определяет значительные трудности в лечении и приводит к увеличению летальности, которая достигает 70–90% [1–13].

При травме ПЖ отмечаются три пика летальных исходов: первый — в течение 24 ч с момента травмы, связан непосредственно с травмой и развившимся необратимым вазодилаторным шоком; второй — в течение первых 7–8 сут с момента госпитализации пострадавших, обусловлен ранней MODS и респираторным дистресс-синдромом взрослых; третий — в более поздние сроки (спустя 2–3 нед после травмы) и обычно связан с инфицированием некротов ПЖ, жидкостных панкреатических образований и развивающимися вследствие этого жизнеугрожающими осложнениями. Разумеется, при сочетанной травме ПЖ местные и системные осложнения могут быть выражены больше, чем при изолированных повреждениях, что требует учета взаимоотягощающих влияний.

В связи со значительными сложностями исследования ранних фаз ОП у людей экспериментальный ОП традиционно был ключевым в изучении патогенеза и разработке методов лечения заболевания. С тех пор как Bernard в 1856 г. индуцировал ОП путем введения в панкреатический проток собаки желчи и оливкового масла, за последующие десятилетия были созданы несколько моделей ОП у различных животных: 1) иммунологические; 2) индуцированные секреторами; 3) индуцированные диетой; 4) индуцированные перевязкой протока ПЖ; 5) индуцированные введением в проток ПЖ различных веществ; 6) микроваскулярные [1]. Эти модели отличаются друг от друга как эволюцией развития ОП, так и их клинической и патоло-

гической близостью к ОП у людей. Тем не менее, нет моделей, воспроизводящих клиническую ситуацию у людей, так как агенты, обычно применяемые для индукции ОП у животных (церулеин, холиндефицитная и этионинсодержащая диеты), не в полной мере отражают суть развития заболевания в клинических условиях. Введение желчи в проток ПЖ для воспроизведения ОП базируется, главным образом, на детергентном действии желчных кислот, так как сама желчь не активизирует панкреатические зимогены.

Исследователи едины во мнении, что ни одна из существующих на сегодняшний день моделей не является идеальной в воспроизведении клинической ситуации, они служат лишь исследовательскими средствами для изучения специфических феноменов, которые имеют место во время инициации и прогрессирования заболевания. Из трех наиболее распространенных моделей экспериментального ОП (церулеин, желчь и индукция диетой) при исследовании его патогенеза чаще всего используется модель индукции заболевания с помощью введения желчи, поскольку использование именно этой модели приводит к развитию наиболее тяжелых форм экспериментального панкреатита и она наиболее приемлема для изучения локальных и системных проявлений заболевания, так как при ее использовании наблюдается высокая летальность экспериментальных животных (40–50% и более), чего не наблюдается при введении церулеина и при использовании диет.

В изучении причинно-следственных связей между травмой ПЖ и развитием ОП необходимо учитывать такие факторы, как прямое повреждающее действие ранящего агента на паренхиму ПЖ, ее протоки, сосудистые образования, а также отек и сдавление органа извне за счет гематом и отека клетчаточных образований; инфицирование поврежденных участков ПЖ излившимся кишечным содержимым; нарушения микроциркуляции и метаболические расстройства в зоне молекулярного сотрясения и ушибов органа. В некоторых случаях эти факторы встречаются изолированно, в других отмечается их сочетание [1].

Проведенные нами ранее экспериментально-клинические исследования и анализ данной литературы позволили выделить следующие фазы развития ОП:

I. Предшествующая фаза.

II. Пусковая фаза:

а) стадия внутриклеточной активации;

б) стадия деструктивных изменений ацинарных клеток ПЖ.

III. Системно-токсическая фаза — системные нарушения, связанные с манифестацией системно-вос-

палительной реакции вследствие асептического некроза ПЖ: легочные (респираторный дистресс-синдром взрослых); сердечно-сосудистые; печени и почек; желудочно-кишечные; поражения центральной нервной системы; мезенхимальные повреждения (некрозы жировой ткани); экссудация в полости; тромбгеморрагический синдром.

IV. Септическая фаза, определяющаяся локальными инфекционными осложнениями, связанная с действием токсинов бактериального происхождения, стимулирующих выработку широкого спектра провоспалительных медиаторов, обуславливающих позднюю множественную дисфункцию органов.

Патофизиология ОП, как показано на приводимой схеме, включает активацию и высвобождение панкреатических энзимов в интерстициальное пространство, аутодигестию (самопереваривание) ПЖ и множественную дисфункцию органов после высвобождения в системную циркуляцию как активированных панкреатических ферментов, так и различных вторичных медиаторов. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что в начальной фазе заболевания происходит интраацинарная активация трипсиногена с переходом его в трипсин, что ведет к активации различных энзимов. Однако активация панкреатических энзимов не является единственной вовлеченной в патофизиологический процесс. После трипсиногеновой активации и перехода трипсиногена в трипсин начинается местное воспаление, которое ведет к локальной активации таких клеток, как нейтрофилы, моноциты, лимфоциты и эндотелиальные, и продукции воспалительных медиаторов: TNF, IL-1, IL-6, IL-8 и др. Динамика изменений TNF $\alpha$ , который освобождается макрофагами в пределах панкреатической ткани, коррелирует с тяжестью экспериментального панкреатита [4], а лечение его с использованием рецепторов-антагонистов IL-1 [5; 9], блокирующих генерацию свободных радикалов из O<sub>2</sub>, и рецепторов-антагонистов PAF (фактор активации тромбоцитов) улучшает исход болезни.

Активация эндотелиальных клеток ведет к трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в ПЖ, что в совокупности с высвобожденной из активированных нейтрофилов эластазой может вызвать более значительные повреждения, чем повреждения, вызванные активированными панкреатическими энзимами [5]. При этом сниженная доставка O<sub>2</sub> органу и генерация свободных радикалов также способствуют поражению ПЖ. Более того, провоспалительные медиаторы, высвобожденные нейтрофилами и макрофагами (см. схему), могут повреждать стенку сосудов и приводить к увеличению микроваскулярной проницаемости, интрапаренхимальному отеку и дефициту доставки O<sub>2</sub>, а локальные и системные осложнения возникают в результате действия различных медиаторов независимо от причин развития ОП.

Однако экстраполяция многочисленных экспериментальных данных в клинических условиях необходимо производить с осторожностью, так как использование рецепторов — антагонистов интерлейкинов у больных с тяжелым ОП не привело к заметному улучшению результатов лечения [1; 5].

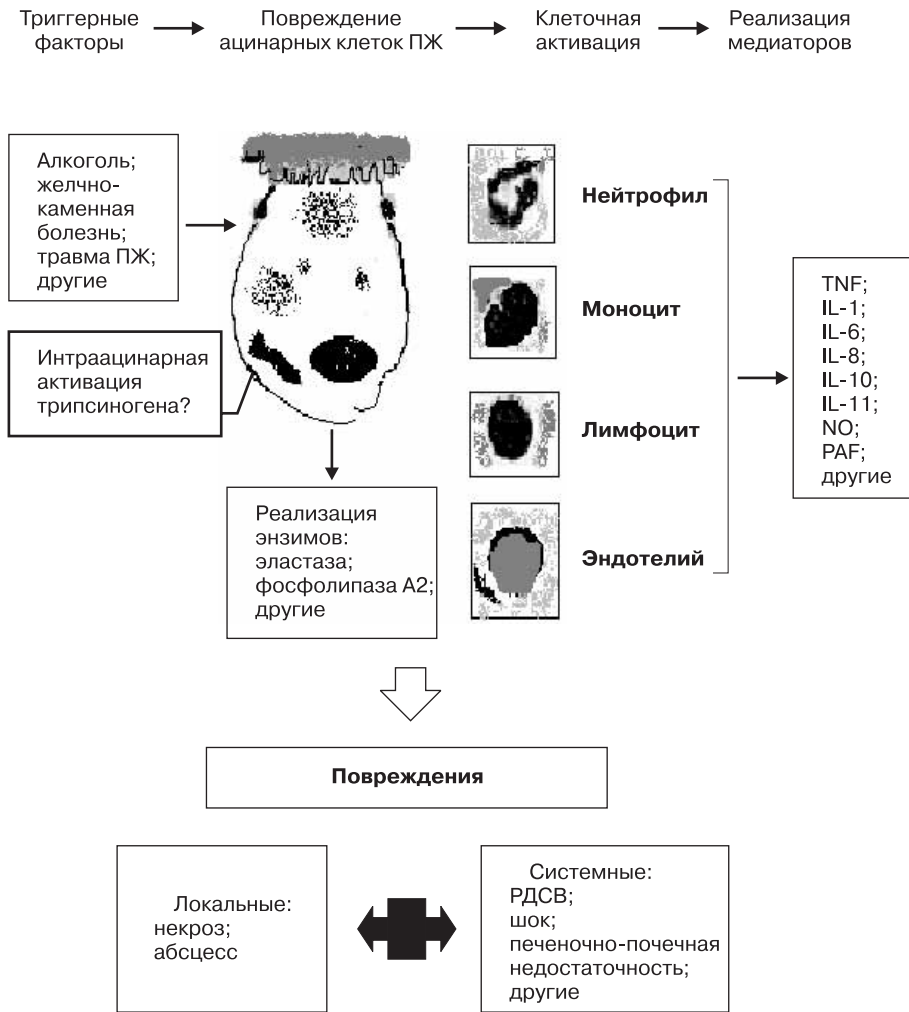
Повреждение ПЖ при травме вызывает внутриклеточную гипоксию и снижение белково-синтетиче-

ской функции панкреоцита, ведет к нарушению выделения секрета ПЖ во внеклеточную среду, а также к изменениям в сосудах лимфомикроциркуляции. Эти моменты составляют первое звено ОП, которое активируется развивающимся внутриорганным дисциркуляторным эффектом, сопровождающимся гипоксией, ацидозом и фокальным недостатком энергии [1]. Это в свою очередь влечет за собой нарушение внутриклеточных процессов: активацию внутриклеточного окисления липидов, липаз, фосфолипаз, повреждение лизосомальных мембран с высвобождением протеолитических ферментов; разрушение клеточных мембран, ответственных за транспорт Ca<sup>+2</sup>; нарушение функции катионных насосов с развитием катионного набухания клетки.

Одновременно под влиянием свободнорадикальных процессов окисления липидов возникают разрывы в молекулах ядерной ДНК. В большинстве ядер эти разрывы устраняются посредством репарации ДНК, однако при снижении интенсивности последней происходит дальнейшее повреждение ДНК. Выраженный протеолиз, инфильтрация тканей ПЖ лейкоцитами и макрофагами — главными источниками внутрипанкреатического синтеза провоспалительных цитокинов — ведут к прогрессированию некроза ацинозных клеток ПЖ. Увеличение проницаемости сосудистой стенки вызывает значительный отек ПЖ как в зоне первичного повреждения, так и в других ее областях; эндотелиальная поверхность становится протромбогенной, что ведет к микротромбозам. Необычная адгезия приводит к нейтрофилмедиаторной цитотоксичности. Активация эндотелия способствует гиперпродукции веществ, поддерживающих адгезию лейкоцитов, увеличивающих проницаемость капиллярной стенки, выброс факторов хемотаксиса и ускорение фагоцитоза.

Данный комплекс патогенетических звеньев детерминирует стресс-реакцию, что приводит к возбуждению высших вегетативных центров и многократному увеличению действия катехоламинов, а выброс в системный кровоток значительного количества провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления вызывает каскад биохимических реакций. При этом большинство исследователей основную роль в системном воспалении отводит эндотелию. Как известно, эндотелиальные клетки формируют взаимодействие между тканями и воспалительными клетками, что позволяет локализовать воспалительную реакцию в месте повреждения или инфекции, защищая окружающие ткани от повреждающих агентов [1]. Эндотелий обеспечивает локальный воспалительный ответ через модуляцию сосудистого тока, увеличение проницаемости сосудистой стенки, индуцирование протромбогенной поверхности, стимуляцию лейкоцитарной экстравазации, что свидетельствует о первичной его роли в патогенезе системного воспаления.

В ранние сроки воспалительной реакции в месте повреждения ПЖ развивающаяся вазодилатация приводит к усилению кровотока, транспорта белков плазмы и лейкоцитов в очаг повреждения и воспаления. Большинство вазодилататоров при этом стимулируют эндотелий, вследствие чего высвобождаются медиаторы, расслабляющие подлежащий мышечный слой. К ним относятся простаглицлин (PGI<sub>2</sub>) — метаболит



*Патофизиология ОП:*

- TNF* – фактор некроза опухолей;
- IL* – интерлейкины;
- NO* – оксид азота;
- PAF* – фактор активации тромбоцитов;
- РДСВ* – респираторный дистресс-синдром взрослых

арахидоновой кислоты, эндотелиальный релаксирующий фактор (EDRF), компонентом которого является оксид азота (NO). Эндотелий также синтезирует вазоконстрикторы: эндотелин-1 и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор активации тромбоцитов (PAF). PAF экспрессируется эндотелием в период шока в ответ на действие эндотоскина и прочих стимуляторов (лейкотриены, тромбин, гистамин и др.), принимает участие в адгезии полиморфно-ядерных нейтрофилов к эндотелиальным клеткам через PAF-рецепторы. Повышенный уровень PAF характерен для шока и сепсиса, он является важным токсическим медиатором, ответственным за органые повреждения при остром панкреатите в результате увеличения проницаемости сосудистой стенки. Нередко при тяжелом повреждении ПЖ и развитии ОП наблюдается ДВС-синдром, что позволяет высказать предположение о возникновении неконтролируемой коагуляции, вызванной по-

вреждением эндотелия чрезмерно активированными нейтрофилами.

Было показано, что SIRS и MODS характеризуют при ОП одни и те же процессы, возникающие в результате высвобождения медиаторов воспаления в ответ на некроз ацинарных клеток ПЖ [1]. Механизмы, лежащие в основе SIRS и MODS, до конца не изучены, однако доказано, что при чрезмерном по силе и продолжительности повреждении теряется локальный контроль над патологическими процессами, происходящими в ПЖ. Это в свою очередь ведет к неконтролируемому генерализованному воспалительному ответу, секвестрации полиморфно-ядерных нейтрофилов в отдаленных органах, чрезмерной активации макрофагов и неадекватной продукции ими цитокинов, потенцирующих этот ответ в воспалительных и эндотелиальных клетках, что приводит к морфологическим изменениям внутренних органов.

Б.Р. Гельфанд с соавт. [цит. по 1] выделяет в развитии MODS три основные фазы: 1) индуцированную, результатом которой является синтез целого ряда гуморальных факторов, запускающих реакцию системного воспалительного ответа; 2) каскадную, сопровождающуюся развитием острого легочного повреждения, активацией каскадов калликреинкининовой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы и т.д.; 3) вторичной аутоагрессии, характеризующуюся предельно выраженной органной дисфункцией и стабильным гиперметаболизмом, когда организм пострадавшего теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза.

Понятно, что существенную роль в каскадных процессах, возникающих при ОП любой этиологии, играет эндогенная интоксикация. Известно, что механизмы возникновения эндогенной интоксикации (ЭИ) различного генеза однотипны: среди источников интоксикации основную роль играют очаги воспалительной деструкции, ишемизированные ткани, зоны естественной вегетации микрофлоры в организме.

В.В. Чаленко и Ф.Х. Кутушев [цит. по 1] выделяют следующие стадии ЭИ. В начале процесса токсины и метаболиты поступают в кровь, лимфу, интерстициальную жидкость и распространяются из патологического очага (воспаление, травмированные ткани, опухоли и т.д.). Если защитные системы организма в состоянии обезвредить эти вещества, клинической симптоматики может и не возникнуть, хотя при любом патологическом состоянии, возможно, существует скрытый или транзитный эндотоксикоз — так называемая нулевая стадия (I ст.), или фаза компенсации, когда организм больного успешно устраняет интоксикацию без применения специальных экстракорпоральных методов детоксикации [2]. При декомпенсации защитных и регуляторных систем — выделительной, детоксикационной (микросомального окисления, конъюгации), мононуклеарно-макрофагальной — начинается накопление эндогенных токсинов в организме, т. е. стадия накопления продуктов первичного аффекта (II ст.).

Включение, напряжение и последующая декомпенсация регуляторных и защитных систем (регуляции агрегатного состояния крови, калликреинкининовой, иммунокомпетентной, перекисного окисления и пр.) ведут к накоплению этих продуктов в токсически высоких концентрациях и появлению продуктов их извращенного функционирования (аутоантитела, комплексы фибриногена и гепарина с тромбогенными белками, свободные радикалы, нестабильные гидроперекиси, цитокины и пр.). Развивается стадия декомпенсации регуляторных систем и аутоагрессии (III ст.).

Одновременно токсические продукты, которые образовались в предыдущих стадиях патологического процесса, проникают в неизменные клетки, вызывая нарушения внутриклеточного обмена, повреждение биологических мембран и цитоллиз, что ведет к появлению аутоантигенов, нарушению распределения и диссеминации цитолокализованных веществ и появлению патологических метаболитов — стадия нарушенного метаболизма (IV ст.). Последующие грубые нарушения регуляции и обменных процессов ведут к нарушению внутренней среды организма, ломке барьеров, всасыванию неизменных или малоизмененных продуктов кишеч-

ника, что приводит к финальной стадии дезинтеграции организма как биологического целого (V ст.).

Как следует из перечисленных механизмов развития ЭИ, они основаны на многочисленных «порочных кругах», являются аутокаталитическими и обуславливают развитие клинических проявлений эндотоксикоза. Схема компонентов синдрома ЭИ (эндотоксинов), составленная в соответствии с описанием В.В. Чаленко, Ф.Х. Кутушева, приведена в табл. 1.

Таблица 1

## Компоненты ЭИ

Компоненты ЭИ	Продукты ЭИ
Нарушение распределения и диссеминация органо- и цитолокализованных веществ	Трипсин, амилаза, трансаминазы, миоглобин, лизосомальные белки и ферменты
Накопление в патологических концентрациях компонентов эффекторов регуляторных систем организма	Ферменты свертывающей, фибринолитической, калликреиновой систем, антитела, ЦИК, медиаторы воспаления, биогенные амины, продукты перекисного окисления липидов и пр.
Высокие концентрации продуктов нормального обмена	Лактат, пироват, креатинин
Высокие концентрации продуктов нарушенного обмена	Альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты
Иммунологические продукты расщепления пластического материала	Продукты неограниченного протеолиза, глико- и липопротеидов, фосфолипидов

В основном выделяют три компонента ЭИ: микробиологический, биохимический и иммунологический. Среди патологических биохимических процессов большое внимание уделяется активации протеолиза с нарушением общего ферментативного гомеостаза организма, причем отмечается прямая корреляция уровня протеолитической активности крови с такими интегральными маркерами синдрома ЭИ, как лейкоцитарный индекс интоксикации, циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней массы. Большинство исследователей считает универсальным маркером ЭИ именно молекулы средней массы. Важным патофизиологическим механизмом развития эндотоксикоза является и активация процессов перекисного окисления липидов, инициируемых свободными кислородными радикалами. При ЭИ наблюдаются выраженные изменения иммунного статуса, проявляющиеся, как правило, иммунодепрессией [1].

Ключевую роль в развитии синдрома ЭИ при асептическом панкреонекрозе играют активированные нейтрофилы и медиаторы различных типов. Прежде всего это дериваты активированных полиморфно-ядерных лейкоцитов, цитокины, оказывающие повреждающее действие на ткани, и компоненты комплемента. В последние годы большое значение придается молекулам адгезии, в частности селектинам, играющим важную роль в развитии воспалительных реакций. Молекулы адге-



зии, такие как CD11b на полиморфно-ядерных лейкоцитах, под влиянием TNF $\alpha$ , интерлейкинов и других медиаторов подвергаются разрегулированию, способствуя «прилипанию» циркулирующих полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов к эндотелию сосудов. Стимуляция цитокиновой системы является общим путем развития многих патологических состояний — сепсиса, геморрагий, ишемии-реперфузии, травмы мягких тканей и т.д., приводящих к активации макрофагов и гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Вторичные компоненты и эффекторные молекулы могут вызывать клиническое проявление синдрома ЭИ.

Определяющим патогенетическим механизмом ЭИ различного генеза является генерализованное нарушение микроциркуляции, провоцируемое каскадным высвобождением биологически активных продуктов из активированных клеточных элементов, в частности макрофагов; преобладание вследствие различных причин катаболических процессов; нарушение транспорта и утилизации кислорода тканями, приводящее к накоплению недоокисленных продуктов обмена, в том числе маркера анаэробного метаболизма — лактата. По данным авторов, ключевым является генерализованное поражение эндотелия и нарушение регуляции системы гемостаза с преимущественной активацией коагуляционных механизмов и последующим специфическим и неспецифическим угнетением системы естественных антикоагулянтов и фибринолиза [1].

Развитие септической фазы ОП, которая связана с инфицированием некрозов ПЖ, представляет собой строго детерминированные взаимодействия макро- и микроорганизма. Инвазия микроорганизма сопровождается многокомпонентным ответом хозяина. В настоящее время патогенез интоксикации достаточно глубоко исследован как в эксперименте, так и в клинике. Интоксикация при бактериальных инфекциях была воспроизведена в эксперименте на добровольцах с помощью внутривенного введения компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий — эндотоксина (липополисахарида). При этом дозы эндотоксина, вызывавшие появление признаков интоксикации, были в сотни раз меньше тех, которые обнаруживались в крови пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями. На следующем этапе исследований было показано, что не сам эндотоксин, а белки (TNF и IL-1), выделяемые стимулированными макрофагами, определяли в дозозависимой манере клинические и лабораторные признаки интоксикации.

Таким образом, были выявлены вещества, приводящие к формированию интоксикационного синдрома, связанного с генерализованной воспалительной реакцией организма на бактериальную инфекцию. Одновременно с этим стало ясно, что запуск эндогенной интоксикации напрямую связан с количеством бактерий, вызывающих воспаление. Поэтому сама выраженность воспалительной реакции отражает взаимодействия микроорганизма с механизмами макроорганизма, обеспечивающими постоянство внутренней среды, и, в определенной мере, несостоятельность механизмов противомикробной защиты.

Исследования последних лет показали, что кишечник играет центральную роль в патогенезе развития MODS при критических состояниях. F.B. Schweinberg,

A.M. Seligman, J. Fine в 1950 г. первыми обнаружили трансмуральную миграцию из кишечника *Escherichia coli* у собак, которым проводилось длительное химическое орошение брюшной полости [1; 2]. В 1966 г. W.E. Evans, J.C. Darin продемонстрировали, что 90% дистальная энтерэктомия предотвращала развитие эндотоксинового шока у собак, процент выживания которых увеличился до 52% по сравнению с 13% в контрольной группе. Авторы предположили, что подобный результат был обусловлен устранением возможности транслокации бактерий и продуктов их жизнедеятельности из кишечника. Позже, в 1986 г., J.L. Meakins и J.C. Marshall на основе растущего числа доказательств представили обзорную статью о роли желудочно-кишечного тракта как «мотора» в патогенезе MODS. Как было показано этими авторами, гипоксия слизистой оболочки кишечника во время шоковых состояний является следствием несоответствия спланхической доставки кислорода его потреблению и причиной утраты слизистой оболочкой кишечника барьерной функции, приводящей к транслокации бактерий и эндотоксинов, что обуславливает поражение отдаленных органов и развитие MODS.

На основании этого положения Edwin A. Deitch в 1992 г. объяснил клинический парадокс, наблюдаемый при развитии MODS: 1) органы, функция которых нарушается, часто не подвергаются прямому воздействию повреждающего фактора; 2) практически всегда необходимо время (от нескольких дней до нескольких недель) от первоначального повреждения до развития органной недостаточности; 3) не у всех пациентов с клиническими проявлениями сепсиса и MODS имеется микробиологическое доказательство инфекции; 4) более чем у 30% пациентов с бактериемией, умерших на фоне развернутой картины сепсиса и MODS, не было обнаружено септических очагов ни клинически, ни на аутопсии; 5) идентификация и лечение гнойной инфекции у пациентов с MODS не приводит к значительному увеличению их выживаемости [цит. по 1].

Как свидетельствуют исследования O. Ludgren [цит. по 1], кишечник является органом с избыточной перфузией по отношению к его потребностям, а его интестинальная сосудистая сеть может компенсировать снижение кровотока путем увеличения экстракции O<sub>2</sub>. При этом снижение кишечного кровотока до 50% от исходного уровня не имеет существенного влияния на местное потребление O<sub>2</sub>. Возникающая при этом периферическая вазоконстрикция служит основным компенсаторным механизмом гиповолемии, который обеспечивает изменение транспорта O<sub>2</sub> в организме с помощью переключения «лишнего» кровотока от кишечника к сердцу и головному мозгу. При условии сохранения длительной и/или выраженной вазоконстрикции могут развиваться гипоксия слизистой кишечника и его морфологические повреждения. В действительности кровоснабжение слизистой кишечника весьма своеобразно, вот почему кончики ворсинок очень чувствительны к снижению кровотока и/или гипоксии. Кровоснабжение ворсинчатого слоя представлено сетью анастомозов между центрально расположенными артериями и субэпителиальными небольшими венами и капиллярами. Артериолы и венулы формируют «шпилькообразную петлю», которая способствует диффузии O<sub>2</sub> от артериальной стороны к венозной.

Таким образом, в ворсинке слизистой кишечника образуется конечный градиент давления  $O_2$  с его минимальным значением на верхушке «шпилькообразной петли». Эта анатомическая особенность делает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта весьма чувствительной к снижению доставки  $O_2$ . Если продолжительность гипоперфузии ткани кишечника невелика, то интестинальное потребление  $O_2$ , снижение которого вызвано дефицитом транспорта  $O_2$ , может быть восстановлено после коррекции доставки  $O_2$ . Если гипоперфузия продолжалась достаточно долго, то реперфузия не обеспечивает восстановления уровня потребления  $O_2$ . Более того, реперфузия может способствовать увеличению продукции активных радикалов  $O_2$ , вызывающих дополнительное повреждение тканей [1; 2; 5]

В случае первичной микробной контаминации участков поврежденной ПЖ или в поздние сроки течения ОП после травмы ПЖ развивается гнойный процесс. Активация макрофагов при этом индуцируется различными стимулами, такими как микробные продукты (в том числе липополисахариды грамотрицательных бактерий), иммуноглобулины различных классов и лимфокины ( $\gamma$ -интерферон имеет особое значение в иммуноспецифической активации макрофагов), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), IL-4, трансформирующий фактор роста (TGF $\beta_2$ ) компонент комплемента C5a, иммунные комплексы и простагландины. Нередко гнойная инфекция сопровождается снижением доли зрелых нейтрофилов с Fc-рецепторами. Отмечено снижение бактерицидной активности фагоцитов из-за нарушения слияния фагосом с лизосомами. При гнойной инфекции обнаруживают разнообразные нарушения антибактериальных систем фагоцитов [2].

При ОП, возникшем после травмы ПЖ, механизм инфицирования поврежденных участков органа связан не только с первичным инфицированием ранящими факторами и с излившимся в брюшную полость кишечным содержимым при сочетанных повреждениях, но и с транслокацией бактерий из кишечника. Кроме того, нельзя исключать возможность инфицирования очагов некроза ПЖ при оставлении дренажей и тампонов в сальниковой сумке.

Безусловно, представленные основные патогенетические звенья ОП могут иметь место даже при незначительной травме ПЖ. При значительном объеме повреждения источник формирования патологического очага имеет большую протяженность, что обуславливает более выраженную ответную реакцию организма на травму. Особую опасность в этом случае представляют фрагменты ПЖ, лишенные адекватного кровоснабжения на микроциркуляторном (сотрясение и ушиб ПЖ с развитием микротромбозов), тканевом (разрыв либо посттравматический тромбоз питающих сосудов отдельных участков ПЖ, отрывы частей ПЖ) и экстраорганном уровне (повреждения магистральных артерий и вен). Эти данные, безусловно, подтверждают роль ишемического фактора как одного из ведущих в развитии ОП после травмы ПЖ.

Истечение панкреатического секрета при повреждении протоковой системы либо протоковая гипертензия, возникшая по другим причинам, вполне могут вызвать исходное посттравматическое самоперевари-

вание ПЖ и окружающих тканей. В данном случае отек паренхимы ПЖ и ее ишемия, а также некроз ее участков могут иметь вторичный характер.

Существенно изменяет характер клинического течения травмы ПЖ фактор инфицирования скомпрометированных участков. В этих случаях клиника эндотоксического шока дополняется элементами сепсиса с вытекающими отсюда последствиями.

В соответствии с представленными данными течение ОП может быть замедленным (в этих случаях диагноз не устанавливается либо заболевание поддается консервативному лечению) или более быстрым. Некоторые авторы описывают молниеносные формы ОП после травмы ПЖ. В таких случаях возможно более быстрое развитие местных и системных осложнений ОП. Грозным осложнением ОП, развивающегося после травмы ПЖ, является аррозия крупных сосудов парапанкреатической зоны. Механизм аррозии патоморфологически определяется как *per diabrosin* (путем разъедания). Агрессивное содержимое полостных образований, увеличение в них давления и микробный компонент способствуют аррозии крупных сосудов с последующим нередко смертельным кровотечением в полость формирующейся кисты либо в брюшную полость. В некоторой степени развитию аррозивных кровотечений способствует первичная травма сосудистых образований, а также повышенная ломкость сосудистой стенки, что может определять механизм кровотечения путем разрыва сосуда (*per rhexin*). При геморрагическом посттравматическом панкреатите развивается геморрагическое пропитывание тканей ПЖ и окружающих тканей (*per diapedesin*). Такой вариант панкреонекроза развивается по классической схеме ОП, как правило, без профузных внутрибрюшных кровотечений.

Существует значительное количество классификаций ОП, основанных на этиопатогенетических особенностях развития заболевания, патоморфологических изменениях, происходящих в ПЖ, периодах клинического течения заболевания и др. ОП характеризуют как асептическое воспаление демаркационного характера, в основе которого лежат процессы некробиоза панкреоцитов и ферментной аутоагрессии с последующим развитием некроза, дегенерации железы и присоединением вторичной инфекции. В настоящее время во всем мире получила признание классификация ОП, предложенная Н.Г. Вебер [цит. по 1] и признанная участниками Международного симпозиума по ОП в Атланте (1992).

В соответствии с этой классификацией выделяют тяжесть ОП (умеренный и тяжелый) и формы заболевания:

1. Интерстициальный (отечный) панкреатит.
2. Панкреонекроз:
  - неинфицированный;
  - инфицированный.
3. Абсцесс ПЖ.
4. Ложная киста ПЖ.

Эта классификация практически полностью соответствует современным лечебно-тактическим требованиям ведения больных ОП. Основное место в ней занимает понятие панкреатической инфекции, под которой понимают наличие в ПЖ или перипанкреатическом пространстве микроорганизмов (включая бак-

терии и грибы), обуславливающих патологические изменения. Выделяют следующие формы панкреатической инфекции.

**Инфицированный некроз** — интрапанкреатический или перипанкреатический некроз; при бактериологическом исследовании выявляются бактерии или грибы, обычно в очаге не содержится значительного количества гноя.

**Абсцесс ПЖ** — локальный участок гноеродного материала, отграниченный от окружающей ткани соединительнотканной стенкой, состоящей из коллагена и грануляций; некроз в ПЖ отсутствует или количество очагов незначительно.

**Инфицированная киста ПЖ** — отграниченное стенкой из коллагена и грануляций скопление инфицированной жидкости в области ПЖ (наличие бактерий или грибов не имеет клинического значения и лишь свидетельствует об инфицированности кисты); возможно сообщение с протоками ПЖ.

Патоморфологическая характеристика отдельных форм ОП также различна: для отека панкреатита характерны: интерстициальный отек; некрозы интра- и перипанкреатической жировой ткани; перипанкреатический выпот; некрозы жировой ткани могут быть или отсутствовать. Отечный панкреатит выявляется у 70–80% больных ОП и хорошо поддается консервативному лечению. Для панкреонекроза характерны очаги девитализированной паренхимы ПЖ; перипанкреатические некрозы жировой клетчатки, захватывающие разные области ретроперитонеального пространства, а также геморагии; микроскопически обнаруживаются обширные интерстициальные жировые некрозы с повреждением сосудов и некрозы, охватывающие как ацинарный, так и островковый аппарат ПЖ, а инфицированные некрозы имеют место в 30–71% случаев панкреонекроза [1].

Раннее прогнозирование тяжести ОП является важным условием для оптимизации лечебной тактики, профилактики MODS и локальных осложнений.

С этой целью применяются подсчеты по таким шкалам, как Ranson, Glasgow и APACHE II. Эти подсчеты включают многие физиологические и биологические параметры для оценки органических нарушений: шкала Ranson включает 11 переменных, 5 из которых учитываются при поступлении пациента и 6 — в течение первых 48 ч госпитализации; шкала Glasgow включает 9 переменных; шкала APACHE II включает сумму 12 физиологических параметров, баллов возраста и сопутствующих заболеваний. При наличии 3 и более баллов по шкалам Ranson, Glasgow и 8 и более баллов по шкале APACHE II у больного констатируют тяжелый ОП. Кроме того, эти подсчеты позволяют достоверно прогнозировать течение и исход ОП у 71–88% больных, однако, учитывая особенности клинического течения заболевания у больных с травмой органов брюшной полости, мы считаем наиболее приемлемым у больных с травмой ПЖ использование шкалы APACHE II [1].

Кроме того, для прогноза используются разные маркеры воспалений (С-реактивный белок — СРБ; IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12; прокальцитонин и др.), а контрастно-усиленная компьютерная томография и система E.J. Balthazar позволяют идентифицировать больных с панкреонекрозом [1; 5].

В табл. 2 представлены результаты исследований цитокинов как прогностических факторов при ОП по данным литературы.

Параметры острой фазы (СРБ, IL-8) и APACHE II повышаются как на неинфекционные, так и на инфекционные стимулы (инфицированный некроз ПЖ), в связи с чем повторное повышение уровней СРБ и IL-8 в сыворотке, а также  $\geq 8$  баллов по шкале APACHE II свидетельствуют о тяжести течения заболевания и являются полезными для отбора больных в целях последующей диагностики у них масштабы поражения ПЖ и ВПИ. IL-8 обнаружен в более высоких концентрациях при инфицированном панкреонекрозе, и его уровень коррелирует с системными

Таблица 2

Клинические данные об исследовании цитокинов при прогнозировании течения и исхода ОП

Фактор	Время исследования, ч	Клинические наблюдения	Информативность	Источник
IL-1 и рецептор IL-1	24–48	Не лучше IL-6 и С-реактивного белка, но полезны для прогноза сепсиса	Низкая	[9]
IL-6	18–48	Один из наиболее полезных факторов для раннего определения прогноза	Высокая	[8]
IL-8	12–24	Один из самых полезных факторов для раннего определения тяжести ОП	Хорошая	[6]
IL-10	24	Чем ниже концентрация к моменту госпитализации, тем тяжелее течение ОП	Низкая	[12]
IL-11	24	Связан с тяжестью ОП с 2–4 суток, не ранний маркер тяжести	”	[3]
IL-12	24	Повышен в начале заболевания	Не информативен	[13]
TNF $\alpha$	6–8	Не связан с тяжестью течения ОП	”	[10]
Рецептор TNF $\alpha$	6–18	Прогнозирует тяжесть ОП	Низкая	[4]

Критерии дисфункции органов

Органная дисфункция	Критерии
Респираторный дистресс-синдром взрослых	Острое начало; $PaO_2 < 71$ мм рт. ст., $PaO_2 / FiO_2 < 175$ ; билатеральные легочные инфильтраты при рентгенологическом исследовании; необходимость ИВЛ с ПДКВ
Дисфункция сердечно-сосудистой системы	АД сист. $< 90$ мм рт. ст.; необходимость инотропной поддержки
Дисфункция печени	Общий билирубин крови $> 30$ мкмоль/л (при отсутствии механической желтухи); повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более от верхней границы нормы
Дисфункция почек	Диурез $< 30$ мл/ч; креатинин крови $> 0,170$ мкмоль/л
Дисфункция системы гемостаза	Протромбиновый индекс $< 70\%$ ; тромбоциты $< 150 \cdot 10^9/л$ ; фибриноген $< 2$ г/л
Дисфункция ЦНС	$< 15$ баллов по шкале Glasgow

осложнениями у больных тяжелым ОП, т.е. этот цитокин можно использовать в качестве индикатора риска развития инфекционных осложнений у отобранных больных по данным предварительного исследования уровня СРБ и оценки тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II [1].

Для оценки выраженности MODS в настоящее время применяются различные шкалы, в том числе J. Marshall et al., J. Vinsent et al. [цит. по 1]. В своей работе мы используем адаптированные к условиям клинические критерии, позволяющие диагностировать MODS на всех этапах лечения больных (табл 3).

Следует отметить, что некоторые приведенные выше данные по рассматриваемой проблеме относятся к ОП в целом и мы не преследовали цели отразить особенности развития заболевания после травмы ПЖ, так как закономерности развития патологических изменений при этом не зависят от того, какой триггерный фактор привел к развитию ОП.

#### Литература

1. Острый панкреатит. Патофизиология и лечение / В.В. Бойко, И.А. Криворучко, Р.С. Шевченко и др.— Харьков: Торнадо, 2002.— 288 с.
2. Гнойный перитонит. Патофизиология и лечение / А.Я. Цыганенко, В.В. Бойко, И.А. Криворучко и др.— Харьков: Контраст, 2002.— 280 с.
3. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis / C.-C. Chen, S.-S. Wang, R.-H. Lu et al. // Gut.— 1999.— V. 45.— P. 895–899.
4. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis / A.C. de Beaux, A.S. Goldie, J.A. Ross et al. // Br. J. Surg.— 1996.— V. 83.— P. 349–353.
5. Frossard J.-L., Hadengue A., Pastor C. M. New Serum Markers for the Detection of Severe Acute Pancreatitis in Humans // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2001.— V. 164, № 1.— P. 162–170.
6. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis / V. Gross, R. Andreesen, H.-G. Leser et al. // Eur. J. Clin. Invest.— 1992.— V. 22.— P. 200–203.
7. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis / C.D. Johnson, A.N. Kingsnorth, C.W. Imrie et al. // Gut.— 2001.— V.48.— P. 62.
8. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis / H.-G. Leser, V. Gross, C. Scheibenbogen et al. // Gastroenterology.— 1991.— V. 101.— P.782–785.
9. Active interleukin-1 receptor required for maximal progression of acute pancreatitis / J.G. Norman, G. Fink, M. Franz et al. // Ann. Surg.— 1996.— V. 223.— P. 163–169.
10. Serum tumour necrosis factor compared with C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis / J. Paajanen, M. Laato, M. Jaakkola et al. // Br. J. Surg.— 1995.— V. 82.— P. 271–273.
11. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem / P. Pederzoli, C. Bassi, S. Vesentini, A. Campedelli // Surg. Gynecol. Obstet.— 1993.— V. 176.— P. 480.
12. Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis / R. Pezzilli, P. Billi, R. Miniero, B. Barakat // Dig. Dis. Sci.— 1997.— V. 42.— P.1469–1472.
13. Behavior of serum interleukin 12 in human acute pancreatitis / R. Pezzilli, R. Miniero, O. Cappelletti, B. Barakat // Pancreas.— 1999.— V. 18.— P. 247–251.

Поступила 03.06.2003

#### PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE PANCREATITIS DEVELOPMENT AFTER PANCREAS INJURY

V.V. Boyko, I.A. Krivoruchko, I.L. Sokhaneva, V.I. Scherbakov, Yu.P. Kostikov

#### Summary

The recent findings about pathophysiology of acute pancreatitis, which can be used as a basis for diagnosis of the disease and choice of surgery tactics, are described consequently.