

Б.Т. МУЗДУБАЕВА

*Казахский медицинский университет непрерывного образования
Кафедра анестезиологии и реаниматологии (взрослая)***ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ СЕПСИСЕ**

В статье обсуждается этиопатогенез острого респираторного дистресс-синдрома при сепсисе. В патогенезе внимание акцентируется на воспалительном процессе в легких, который повреждает альвеоло-капиллярную мембрану, приводит к некардиогенному отеку легких, повышению шунтирования и тяжелой гипоксемии. Особое внимание уделяется расстройству местного гемостаза в легких.

Ключевые слова: *острый респираторный дистресс-синдром, повреждение легких, некардиогенный отек легких.*

Острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) называют также некардиогенным отеком легких, в основе которого лежит повреждение альвеоло-капиллярной мембраны. В зависимости от критериев частота ОРДС варьирует от 1,5 до 75 на 100000 населения. Это состояние развивается у каждого 10 пациента в отделениях интенсивной терапии в независимости от причины и чаще поражает лиц старше 65 лет. Основной причиной смерти является развитие сепсиса и полиорганной недостаточности. При развитии сепсиса патогенез ОРДС имеет свои специфические особенности и более тяжелое повреждение легких с необратимыми в последствии изменениями легочной ткани. При сепсисе происходит повышение проницаемости сосудистой стенки в результате прямого повреждения медиаторами воспаления - цитокинами.

Повышение проницаемости капилляров легких приводит к проникновению нейтрофилов в интерстиций легких. Этот процесс подпитывается воспалительными медиаторами или механическим стрессом [1]. Аккумуляция нейтрофилов в легких является ключевым звеном развития воспаления в легочной ткани при синдроме острого повреждения легких (СОПЛ) или ОРДС, при этом снижается их концентрация в системном кровотоке. Активация лейкоцитов и продукция провоспалительных медиаторов из множественных клеточных источников приводит как к локальному, так и системному повреждению тканей. Лучше всего из провоспалительных цитокинов изучены и охарактеризованы фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерлейкин-1 бета, (ИЛ-1 бета), способствующие развитию СОПЛ/ОРДС и последующему фиброзу легких [2].

Большое количество исследований были акцентированы на изучении регуляторной функции нейтрофилов, механизма их аккумуляции в легких при системном воспалении. Обнаружена экспрессия комплекса адгезивных молекул и их рецепторов на мембране лейкоцитов для провоспалительных субстанций, включая медиаторы, цитокины, иммуноглобулины. Отмечается центральная роль мембран нейтрофилов в процессах адгезии, диапедеза и хемотаксиса, активации их функции [3].

В результате диффузного воспалительного повреждения альвеол и легочных капилляров возникает гипоксемическая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся некардиогенным отеком легких.

В последних исследованиях доказана важная роль в инициации воспалительного процесса в легких в ответ на экзо- и эндогенные стрессовые факторы клеток эпителия нижних дыхательных путей, которые участвуют в экспрессии и секреции иммунных молекул: цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, фактора активации тромбоцитов [4].

Считается, что именно з (ICAM-1) играют важную роль в аккумуляции полиморфноядерных лейкоцитов в легких, повышении их активности, а в дальнейшем при участии b2-интегринов — и трансмиграции их в экстравазаты [5]. В норме ICAM-1 только в незначительном количестве присутствуют в эндотелиальных клетках. При ОРДС, в частности септической этиологии, концентрация их возрастает. В процессе повреждения альвеоло-капиллярной мембраны большое значение имеют протеазы и оксидативные субстанции, которые продуцируются активированными лейкоцитами и макрофагами.

Увеличение адгезии между пневмоцитами и лейкоцитами с макрофагами вызывает повреждение альвеолярного барьера в легких. Большинство авторов сходятся во мнении, что именно нейтрофилы индуцируют гибель клеток эндотелия альвеоло-капиллярной мембраны [6]. В результате повреждения альвеоло-капиллярной мембраны, повышения ее проницаемости, богатый белками и фибрином экссудат проникает в легочный интерстиций и альвеолы, что является основой для образования гиалиновых мембран.

Дальнейшее течение ОРДС во многом обусловлено местными расстройствами гемостаза в легких. Как известно, процессы гемостаза и воспаления взаимосвязаны, в первую очередь это касается ткани легких. Осаждение фибрина является важной особенностью легочной инфекции или тяжелого воспаления. Механизм, который способствует этому процессу, можно представить таким образом: бронхоальвеолярный тканевой фактор вызывает генерацию тромбина и локальную депрессию фибринолиза (активатора урокиназы и плазминогена).

Внесосудистое осаждение фибрина способствует дисфункции легкого и острой воспалительной реакции. Кроме того, транзитный фибрин в альвеолярном пространстве подвергается ремоделированию, ведущему к ускоренному легочному фиброзу, подобному тому, который происходит при заживлении раны или десмоплазии, связанной с твердыми новообразованиями. При остром повреждении легких осаждение фибрина в альвеолах способствует последовательным изменениям эндогенной коагуляции и механизмов фибринолиза. Проконгулянтный эффект усиливается ингибцией фибринолитической активности в альвеолярном пространстве.

Иницирование проконгулянтной реакции происходит в результате локальной суперэкспрессии тканевого фактора, связанного с фактором VII. Снижение фибринолитической активности происходит в результате ингибирования урокиназного активатора плазминогена (uPA) или ингибирования плазмينا антиплазминами. Локальное увеличение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в значительной степени ответственно за этот фибринолитический дефект. Недавно были идентифицированы механизмы, с помощью которых эпителиоциты легкого регулируют экспрессию uPA, рецепторов uPAR и PAI-1 на уровне посттранскрипций. Эти механизмы заключаются во взаимодействии между мРНК-связанными протеинами. Регулирующие механизмы,

по-видимому, предполагают множественную белок-мРНК интеракцию, а статус фосфорилирования протеинов, по-видимому, определяет образование комплексов фибрина или его диссоциацию. uUPA способен к стимуляции его собственной супрессии в эпителиоцитах легкого так же, как uPAR и PAI-1. Это и другие аналогичные наблюдения привели к имплементации антикоагулянтов или фибринолитических стратегий для профилактики СОПЛ и ОРДС. Успех новых фибринолитических стратегий в плане блокирования плевральной флокуляции свидетельствует, что подобный подход мог бы использоваться для предотвращения ускоренного легочного фиброза, который может развиваться при многих формах ОРДС.

В результате патологических процессов легкие при ОРДС становятся тяжелыми, происходит их опеченение, снижается комплайнс, увеличиваются зоны с сохраненной перфузией, но с отсутствующей вентиляцией. Таким образом, возрастает шунтирование крови в малом круге кровообращения, значительно возрастает энергетическая цена дыхания, что требует проведения инвазивной искусственной вентиляции легких. В дальнейшем при неблагоприятном течении ОРДС прогрессирует пневмофиброз. Клиническое течение СОПЛ/ОРДС во многом определяется способностью легкого вновь восстанавливать поврежденный альвеолярный эпителий функциональными клетками. Смерть может стать исходом заболевания, когда фиброзные изменения преобладают над восстановительными процессами, поскольку это приводит к снижению легочного комплайнса и нарушениям газообмена в легких [2].

За последнее десятилетие смертность от ОРДС снизилась с 60% до 30-40% во многом в связи с тем, что появились новые данные по выявлению причин данного состояния.

Диагностика ранних проявлений ОРДС должна учитывать характер фактора агрессии, признаки, подтверждающие альтерацию легких, и, в частности, структур аэрогематического барьера, нарушение оксигенирующей функции легких, развитие некардиогенного отека легких, отсутствие признаков левожелудочковой недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Fishel R. S., Are C., Barbul A. Vessel injury and capillary leak// Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 88-93.
- 2 Shimabukuro D. W., Sawa T., Gropper M. A. Injury and repair in lung and airways// Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31 (Suppl. 8). – P. 524–531.
- 3 Seely A. J., Pascual J. L., Christou N. V. Science review: Cell membrane expression (connectivity) regulates neutrophil delivery, function and clearance// Crit Care. – 2003. – Vol. 7 (4). – P. 291–307.
- 4 Beck-Schimmer B., Schimmer R. C., Pasch T. Role of Epithelial ICAM-1 in Endotoxin-Induced lung Injury. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency medicine/ Ed. J. L. Vincent. – Springer, 2003. – P. 3–10.
- 5 Bernard J. R., Artigas A., Brigham K. L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination// Am J Res Crit Care Med. – 1994. – Vol. 149. – P. 818–824.
- 6 Bernard J. R., Luce J. M., Sprung C. L. et al. High dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome// N Engl J Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 1032–1036.

Б.Т. МҰЗДҰБАЕВА

*Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті
Анестезиология және жандандыру кафедрасы (ұлкендер)*

СЕПСИС КЕЗІНДЕГІ ЖЕДЕЛ РЕСПИРАТОРЛЫ ДИСТРЕСС-СИНДРОМНЫҢ ПАТОГЕНЕЗИ

Түйін: Осы мақалада сепсис кезіндегі жедел респираторлы дистресс- синдромының этиопатогенезі туралы баяндалады. Патогенезінде альвеоло – капиллярлы мембрананы зақымдайтын, кардиогенді емес өкпе ісінуіне әкелетін, шунттауды жоғарылататын және ауыр гипоксемияға әкелетін өкпенің қабыну процесіне көңіл бөлінген. Әсіресе, өкпедегі жергілікті гемостаздың бұзылуына көп көңіл бөлінген.

Түйінді сөздер: жедел респираторлық дистресс-синдром, өкпе зақымдалуы, кардиогенді емес өкпе қабынуы

В.Т. MUZDUBAYEVA

*Kazakh medical university of continuous education
Department of anaesthesiology and resuscitation science (adult)*

PATHOGENESIS OF SEPTIC ACUTE RESPIRATORY SYNDROME

Resume: In the article is discussed pathogenesis and aetiology of acute respiratory distress syndrome with sepsis. In the pathogenesis attention is given to the inflammatory process in lungs, which damage the alveolar-capillary membrane and leads to the noncardiac swell of the lungs, increasing shunting and severe hypoxemia. Special attention is attending to disorder of local haemostasis in the lungs.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, lung damage, non-cardiogenic pulmonary edema.