

А. С. КАНАЯН, А. Л. ПАПОВЯН, А. М. АПИКЯН, Г. М. ГОЛОВЛЕВА

ПОЧЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ПАНКРЕАТИТЕ

Проведен морфофункциональный анализ состояния почек в динамике экспериментального панкреатита. Показано, что морфологические изменения почек протекают стадийно и коррелируют с тяжестью и характером патологического процесса в поджелудочной железе. Наиболее выраженные функциональные нарушения почек соответствуют морфологической картине «шоковой почки» и проявляются в стадии геморрагического панкреонекроза. В фазе хронического панкреатита при гистохимическом и иммуноморфологическом исследовании обнаружена мембранозная трансформация почечных клубочков.

Локальные и системные повреждения, развивающиеся при остром панкреатите, обуславливают ряд осложнений, которые ухудшают течение и прогноз этого заболевания. Одним из таких, причем частых, осложнений является почечная недостаточность [7, 10, 15, 16]. Развитие острой почечной недостаточности при панкреатите более чем в 50% случаев приводит к летальному исходу [3, 6, 9, 11, 17]. Значительно чаще встречаются более легкие формы поражения почек, что наблюдается в 50—80% всех панкреатитов [14]. Частое вовлечение почек в патологический процесс при остром панкреатите позволило ряду исследователей выделить такие понятия, как «панкреатическая нефропатия» [13], «панкреаторенальный синдром» [5, 16]. Однако до настоящего времени специфичность и патогенетические механизмы поражения почек при остром панкреатите недостаточно выяснены, а состояние почек при хроническом панкреатите не отражено в литературе.

Целью настоящего исследования явилось изучение ряда функциональных и морфологических показателей почек в динамике экспериментального панкреатита для установления взаимосвязи между морфофункциональным состоянием почек и характером патологического процесса в поджелудочной железе.

Материал и методы

Острый панкреатит вызывали у 80 беспородных белых крыс массой 180—200 г охлаждением селезеночного сегмента поджелудочной железы хлорэтилом [4]. Забой животных производили декапитацией спустя 1, 3, 6, и 24 часа, на 3, 7, 14 и 30-е сутки после повреждения поджелудочной железы. Контролем служили 13 интактных крыс с соответствующей массой тела. Для гистологического исследования почки подопытных и контрольных животных фиксировали 10% забуференным формалином Лилли и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, на фибрин по Граму-Вейгерту и по Маллори (фосфорновольфрамовым гематоксилином), ставили ШИК-реакцию. Для иммуноморфологических исследований почки от части животных на 14 и 30-е сутки эксперимента (по 6 крыс

на каждый срок) заливали в парафин по А. С. Глейберману [1], после чего ставили иммунофлуоресцентную реакцию связывания гетерогенного комплемента [12]. В сыворотке животных всех групп определяли содержание мочевины с помощью «Биотест» (Lachema, ЧССР). Кроме того, было проведено определение суточного диуреза.

Результаты и их обсуждение

Поджелудочная железа спустя 60 мин после охлаждения отечна и полнокровна. При этом значительная масса структурных элементов почек остается интактной, хотя имеются распространенное полнокровие, стаз в капиллярах, единичные микротромбы. Наблюдается плазматическое пропитывание стенок артериол и отдельных артерий. Цитоплазма эпителия проксимального отдела нефрона несколько набухшая. Через 3 часа в брюшной полости подопытных животных обнаруживается $4,3 \pm 0,24$ мл густого геморрагического экссудата. В этом периоде эксперимента имеются картина геморрагического некроза селезеночного сегмента поджелудочной железы и «стекловидный» отек дуоденального отрезка органа. В почках при этом наблюдаются выраженное полнокровие, стазы в капиллярах, особенно интенсивные в юкстамедуллярной зоне. Выявляется рассеянный микротромбоз, в том числе и в клубочковых капиллярах (рис. 1а). Замечаются дистрофические изменения эпителия проксимальных канальцев в виде зернистой и вакуольной дистрофии, наблюдается «отшнуровка» апикального отдела цитоплазмы эпителиальных клеток в просвет канальца. Повышается сосудистая проницаемость, что проявляется наличием белковой жидкости в полости капсулы отдельных клубочков и периваскулярным отеком. Описанные изменения структурных элементов почек с сочетанными микроциркуляторными расстройствами соответствуют картине так называемой «шоковой почки». Именно в этой фазе эксперимента отмечается существенное повышение содержания мочевины в сыворотке крови (табл.). К шести часам после повреждения поджелудочной железы в почках выявляются полнокровие, стаз, мелкоочаговые кровоизлияния в коре. В этом и последующих сроках эксперимента рассеянные микротромбы обнаружить не удавалось. Во всех слоях почек обнаруживаются мелкие артерии в состоянии плазматического пропитывания с отложением фибрина в их стенках. Фибрин выявляется и на мембранах клубочковых капилляров, и в мезангии.

Через 24 часа после повреждения поджелудочной железы в результате гемолиза внесосудистых эритроцитов и формирования коагуляционного некроза паренхимы железы геморрагический панкреонекроз переходит в стадию «паренхимного» некроза с распространенными по брюшной полости стеатонекрозами. Эта фаза панкреатита характеризуется генерализованным повышением сосудистой проницаемости и выраженной эндогенной интоксикацией. Соответствующим образом меняется и характер почечных повреждений. Так, наблюдается резкий отек паранефральной клетчатки и капсулы почек, отечность листков капсулы Шумлянского и стромы пирамид. В полости капсулы клубоч-

ков выявляется обильный белковый экссудат, богатый фибрином и гликопротеинами. В описанных клубочках капиллярные петли коллабированы, а клеточные элементы клубочковой капсулы набухшие, кубической формы. Наблюдается отложение фибрина и гликопротеинов

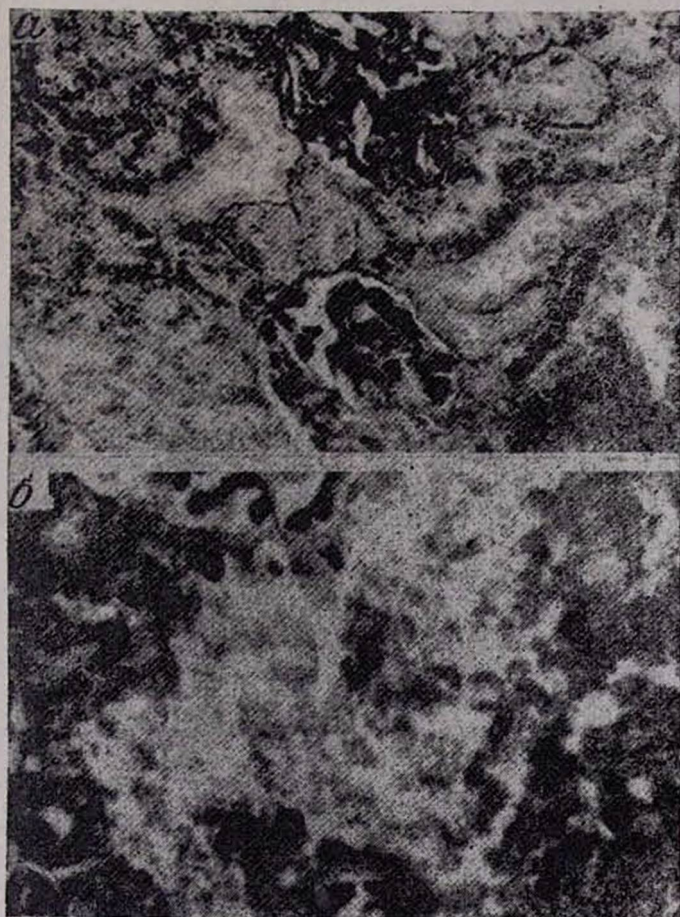


Рис. 1. а. Множественные микротромбы в клубочковых капиллярах почки в стадии геморрагического панкреонекроза. Окраска по Граму-Вейгерту. Об. $\times 40$, ок. $\times 3,2$. б. Очаг тубулорексиса с тубулярным некрозом в стадии паренхимного некроза поджелудочной железы. Окраска гематоксилин-эозином. Об. $\times 40$, ок. $\times 10$.

на мембранах клубочковых капилляров, в мезангии и париетальном листке капсулы Шумлянского. Обнаруживаются отдельные некротизированные клубочки. Тяжелые дистрофические изменения претерпевает эпителий проксимального отдела нефрона, где на фоне зернистой либо вакуольной дистрофии эпителиальных клеток имеются очаги тубулорексиса и тубулярного некроза (рис. 1 б). Ядра эпителиальных клеток гипохромные, контурируются нечетко. Щеточная кайма фрагментирована. Дистрофические изменения развиваются и в эпителии дистального отдела нефрона. Повреждения почек, имеющие место на протяжении первых 24 часов эксперимента, а именно «шоковая почка», приво-

дят к резкому ослаблению их выделительной функции, что находит свое отражение в значительном уменьшении суточного диуреза (табл.). Необходимо отметить, что несмотря на существенные структурные изменения почечной паренхимы в этой фазе эксперимента содержание мочевины в сыворотке восстанавливается до уровня нормы.

Таблица

Показатели функционального состояния почек при экспериментальном панкреатите у крыс

Группы животных	Сроки экспериментов	Мочевина сыворотки в мг % ($M \pm m$)	n	P	Суточный диурез в мл ($M \pm m$)	n	P
Интактные		$44,5 \pm 0,25$	5	—	$25,0 \pm 0,4$	13	—
ПАНКРЕАТИТ	1 час	$57,2 \pm 2,7$	5	$<0,01$	—	—	—
	3 часа	$70,5 \pm 2,6$	5	$<0,001$	—	—	—
	6 часов	$54,3 \pm 3,7$	5	$<0,05$	—	—	—
	24 часа	$41,9 \pm 2,1$	9	$>0,2$	$15,3 \pm 0,5$	13	$<0,001$
	3-е сут.	$29,2 \pm 2,3$	10	$<0,001$	$18,3 \pm 1,0$	13	$<0,001$
	7-е сут.	$25,8 \pm 2,3$	5	$<0,001$	$22,4 \pm 1,8$	13	$>0,2$
	14-е сут.	$41,9 \pm 2,4$	5	$>0,2$	$13,7 \pm 0,6$	13	$<0,001$
	30-е сут.	$31,6 \pm 0,4$	5	$<0,001$	$24,0 \pm 1,2$	13	$>0,5$

Примечание. P — по отношению к интактным крысам, n — количество животных.

На 3-и сутки после повреждения поджелудочной железы в ней за-
тихают деструктивные процессы и наблюдается становление репара-
тивных, направленных как на инкапсуляцию очага некроза, так и реге-
нерацию экзо- и эндокринной паренхимы органа. В почках при этом
отмечается регрессия отека капсулы и стромы, хотя в отдельных клу-
бочках еще сохраняется белковый экссудат. Замечается тенденция к
нормализации структуры канальцевого аппарата—ядра проксимально-
го отдела нефрона контурируются четко, в цитоплазме эпителия повы-
шается содержание РНК и гликогена. Микроциркуляторные расстрой-
ства выражены в минимальной степени. При этом наблюдается также
тенденция к нормализации суточного диуреза, объем которого, однако,
еще не достигает контрольного уровня (табл.). В последующем в ста-
дии формирования псевдокисты поджелудочной железы (7-е сутки
эксперимента) в результате инкапсуляции некротических масс и ослаб-
ления интоксикации имеет место относительное восстановление струк-
туры почек с нормализацией суточного диуреза. Морфологическая кар-
тина почек на 14-е сутки эксперимента существенно не отличается от
интактной почки. При этом вновь происходит снижение суточного диу-
реза, которое, по всей вероятности, обусловлено внепочечными факто-
рами. На 30-е сутки в поджелудочной железе отмечается обострение
воспалительно-некротических процессов, развивающихся на иммунной
основе. Рецидив панкреатита сопровождается повторными микроцир-
куляторными расстройствами в почках и развитием дистрофических
процессов в канальцевом эпителии, особенно проксимального отдела

нефрона. В полости капсулы клубочков вновь выявляется белковый экссудат, хотя и менее обильный, чем в первые сутки эксперимента. Наблюдается утолщение мембран клубочковых капилляров и листков капсулы Шумлянско-го вследствие отложения на указанных структурах фибрина и гликопротеинов (рис. 2 а, б). Здесь же и в мезангии обнаруживаются иммунные комплексы, связывающие гетерогенный комплемент (рис. 2 в). Отдельные клубочки в состоянии некроза обладают диффузным специфическим свечением. По-видимому, некроз этих клубочков обусловлен иммунопатологическими процессами, в пользу чего может свидетельствовать диффузное отложение иммунных комплексов. В соединительнотканых структурах почки обнаруживаются очаги мукоидного набухания, фибриноидных превращений. Стенки артериол и мелких артерий в состоянии плазматического пропитывания. Невзирая на наличие описанных структурных изменений в почечной ткани, суточный диурез соответствует контрольному уровню, что может свидетельствовать о высоких компенсаторных возможностях почек.

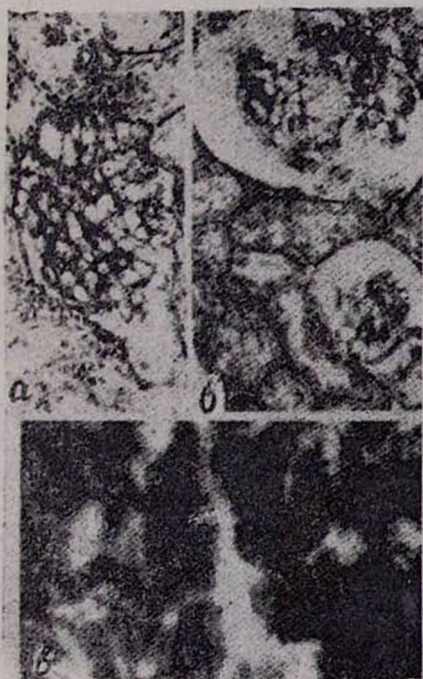


Рис. 2. Мембранозная трансформация почечных клубочков в фазе обострения хронического панкреатита. а. Отложение ШИК-позитивного материала на мембранах клубочковых капилляров и в мезангии. ШИК-реакция. Об. $\times 40$, ок. $\times 3,2$. б. Отложение фибрин-позитивного материала на мембранах клубочковых капилляров и в мезангии. Окраска по Граму-Вейгерту. Об. $\times 40$, ок. $\times 3,2$. в. Иммунные комплексы в мезангии и на мембранах клубочковых капилляров. Реакция связывания гетерогенного комплемента по Klein P., Burkholder P. Об. $\times 100$, ок. $\times 10$.

Таким образом, фаза геморрагического панкреонекроза (1—3 часа), осложненная панкреатитогенным шоком, сопровождается структурными и функциональными повреждениями почек. Структурные изменения последних характеризуются выраженными микроциркуляторными расстройствами с рассеянным микротромбозом, охватывающим и клубочковые капилляры, а также очаговой деструкцией апикальных отделов эпителия проксимальных канальцев. Описанная картина является морфологическим субстратом «шоковой» почки [2]. На наш взгляд, расстройства почечного кровотока при «шоковой почке» обуславливают нарушения фильтрационного процесса, что на-

ходит свое отражение в увеличении концентрации мочевины в сыворотке крови и снижении суточного диуреза в течение первых 24 часов экспериментального панкреатита. Следовательно, в основе ранних морфофункциональных нарушений почек при остром панкреатите лежит циркуляторная гипоксия. Кроме того, тубулярный аппарат почек подвергается дополнительному токсическому воздействию при выведении из организма продуктов распада тканей поджелудочной железы и панкреатических протеиназ. Именно этим и можно объяснить возникновение тубулярного некроза в почках в фазе паренхимного некроза поджелудочной железы. Однако, несмотря на такую морфологическую картину, наблюдаемую в почках, имеет место нормализация содержания мочевины в сыворотке крови. В последующем, когда полностью сформирован коагуляционный некроз поджелудочной железы и в ней значительно активизируется процесс осумкования некротических тканей, наблюдается тенденция к восстановлению суточного диуреза, а содержание мочевины сыворотки по-прежнему находится в пределах физиологической нормы. При микроскопическом исследовании также установлена тенденция к восстановлению структуры почки. Следовательно, ранние и наиболее существенные функциональные проявления почечной недостаточности имеют (в условиях нашего эксперимента) преходящий характер и проявляются при состоянии, соответствующем «шоковой» почке. Эти данные согласуются с результатами клинических исследований, которые также свидетельствуют о преходящем нарушении почечных функций при остром панкреатите [8]. Повторная атака панкреатита, наблюдаемая нами на 30-е сутки эксперимента, вновь сопровождается повреждением почечных структур. В этом сроке эксперимента обнаружен качественно новый процесс в клубочковом аппарате почек. Наблюдаемые здесь мембранозные изменения в виде отложения фибрина, гликопротеинов и иммунных комплексов на мембранах клубочковых капилляров и в мезангии, по всей вероятности, являются следствием длительного поступления в кровь продуктов распада некротических тканей поджелудочной железы. Кроме непосредственного влияния на клубочковый аппарат указанных продуктов, возможен и иммунопатологический механизм повреждения, обусловленный действием гетерологичных иммунных комплексов, содержащих антиген к тканям поджелудочной железы. Однако, поскольку описанные изменения охватывают мелкие, разрозненные участки почечной паренхимы, они не влияют на интенсивность почечных процессов.

Итак, морфофункциональные изменения почек при экспериментальном панкреатите имеют фазовое течение, что обусловлено стадийностью патологического процесса в поджелудочной железе.

ԵՐԻԿԱՄԱՅԻՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ
ՊԱՆԿՐԵԱՏԻՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Փորձարարական պանկրեատիտի դինամիկայում կատարվել է երկկամ-
նորի մորֆոֆունկցիոնալ վերլուծություն: Փորձերի արդյունքները ցույց են
տվել, որ երկկամներում ձևաբանական փոփոխությունները ընթանում են ա-
տիճանաբար և կախված են ենթաստամոքսային գեղձի ախտաբանական պրոցե-
սի ծանրությունից և բնույթից: Երկկամների ամենացայտուն ֆունկցիոնալ
խախտումները համապատասխանում են «շոկային երկկամի» ձևաբանական
պատկերին և ի հայտ են գալիս հետադարձի պանկրենոէկրոզի փուլում:

Հիստոքիմիական և իմունոմորֆոլոգիական հետազոտությունների ժա-
մանակ խրոնիկ պանկրեատիտի սրացման փուլում հայտնաբերված է երկկա-
մային կծիկների մեմբրանային տրանսֆորմացիա:

A. S. KANAYAN, A. L. PAPOVIAN, A. M. APIKIAN, G. M. GOLOVLYOVA

RENAL DISTURBANSES IN EXPERIMENTAL PANCREATITIS

The morphofunctional analysis of the state of the kidneys is carried
out in experimental pancreatitis. It is shown that morphofunctional chan-
ges in the kidney take place by stages and are correlated with the gravity
and character of the pathologic proces in the pancreas. The most expressed
functional disturbances correspond to the morphologic picture of the
"shock kidney" and are observed in the stage of hemorrhagic pancrea-
titis. In chronic pancreatitis the histochemical and immunomorphologic
studies reveale membranous transformation of renal glomerule.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Глейberman А. С. Бюлл. эксп. биол. мед., 1976, 8, стр. 1018.
2. Пермяков Н. К. Основы реанимационной патологии. М., 1979.
3. Поздняков В. Т. Врач. дело, 1964, 1, стр. 77.
4. Симаворян П. С. Дисс. докт. Ереван, 1973.
5. Чаплинский В. В., Гнатышак А. Н. Острый панкреатит. М., 1972.
6. Dammann H. Med. Klin., 1978, 73, 28/29, 1029.
7. Fray Ch. Am. J. Surg., 1965, 109, 6, 747.
8. Gjessing J. Brit. Med. J., 1972, 4, 359.
9. Gordon G., Calne R. Brit. Med. J., 1972, 3, 801.
10. Greutzfeld W., Scheler F., Quellhorst E., Schmidt H. Arch. Klin. Med., 1967
213, 197.
11. Jacobs M., Daggett J., Cliveta J., Vasu M., Lawson D., Warshaw A., Nerd G.,
Bartlett M. Ann. Surg., 1977, 185, 1, 43.
12. Klein P., Burkholder P. Schweiz. Ztschr. Allg. Path., 1959, 22, 729.
13. Otto H. Med. Klin., 1965, 60, 46, 1848.
14. Sommer H., Kasper H. Med. Clin., 1975, 70, 15, 645.
15. Wanke M., Pfrinder H., Franke P., Gyrözing K. -H., Bokelmann D. Med. Welt
(Stuttg.), 1970, 21, 1238.
16. Wense G., Köhlmeier R. Klin. Med., 1967, 22, 370.
17. Werner M., Hayes D., Lucas Ch., Rosenberg I. Am. J. Surg., 1974, 127, 2, 185.