

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ПАНКРЕАТИТОГЕННОМ ШОКЕ

А.В.Ераносян

*/Республиканский научно-практический центр судебной медицины/
375025 Ереван, ул.М.Гераци, 5*

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреатитогенный шок, тканевые базофилы, гистамин, серотонин

Острый панкреатит (ОП) – полиэтиологическое заболевание со сложным и неполностью выясненным патогенезом, нередко сопровождающееся тяжелым, иногда катастрофически протекающими осложнениями. Разнообразие клинических проявлений ОП, неспецифичность многих лабораторных данных обуславливают высокую частоту диагностических ошибок, достигающих, по данным ряда авторов, 20–50% [2,10,20].

Трудностями диагностики и отсутствием единой концепции патогенеза и лечения объясняется высокая и неменяющаяся на протяжении 3 десятилетий летальность от ОП – до 12% при обычных и до 50% и более при тяжелых деструктивных и осложненных формах [16,17,25,28].

В настоящее время принято считать, что действие многочисленных этиологических факторов реализуется через повреждение мембран и органоидов экзокринных панкреатитов и "уклонение" высокоагрессивных ферментов поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин, эластаза, коллагеназа, фосфолипаза А2) в интерстициальную ткань железы и оттуда в лимфу и кровь [6,10,11,27]. При этом роль "пускового" фактора аутокаталитических процессов большинство авторов отводят трипсину [5,15,24,27]. Трипсин активирует калликреин-кининовую и свертывающую системы крови, вызывая глубокие расстройства микроциркуляции с нарушением реологических свойств крови и развитие ДВС [9–11,21]. В результате нарушения кровообращения и гипоксии поджелудочная железа превращается в мощный источник биологически активных веществ – серотонина, гистамина, миокарддепрессующего фактора, которые в свою очередь ухудшают гемодинамику уже на системном уровне [9,23].

Ферментная токсемия, выраженная гиповолемия, нарушение перфузии тканей становятся основой развития одного из грозных ранних осложнений ОП – панкреатитогенного шока, являющегося наиболее частой причиной смерти больных в первые 24–48 часов от начала забо-

левания. Шок, по данным разных авторов, наблюдается в 24–100% случаев [3,6,26].

Исходя из специфичности факторов, вызывающих панкреатитогенный шок, можно предполагать о наличии своеобразной реакции микроциркуляторного русла (МЦР) и механизмов регуляции тканевого гомеостаза — тканевых базофилов и эозинофильных гранулоцитов.

Имеется много спорного и неясного в отношении реакции различных звеньев МЦР при панкреатитогенном шоке. Так, по мнению ряда авторов, развивается ранняя и продолжительная вазоконстрикция на уровне артериол, что характерно для шока разного генеза [12,14]. Другие исследователи убедительно доказывают отсутствие вазоконстрикции и, наоборот, наличие первоначальной вазодилатации всего МЦР [4,8,22,30].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния различных звеньев МЦР и его регуляторных механизмов при панкреатитогенном шоке.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 34 белых крысах-самцах массой 200–250 г. Экспериментальную модель ОП у крыс воспроизводили охлаждением селезеночного сегмента поджелудочной железы (2/3 органа) хлорэтилом [13].

Для стандартизации условий опыта в течение 18–24 ч до воспроизведения панкреатита животные не получали пищи, вода давалась в неограниченном количестве. Забой животных производили путем декапитации спустя 1, 3, 6, 24 ч после повреждения поджелудочной железы. Сроки забоя животных обусловлены тем, что, как известно [7], при данной модели ОП наблюдается определенная стадийность развития патологического процесса: начинаясь с отечной стадии (1 ч эксперимента), ОП переходит в геморрагическую стадию (3–6 ч) с выраженными явлениями панкреатитогенного шока, и к 24 ч развивается некротическая стадия панкреатита с распространенным жировым некрозом.

Объектом исследования служили легкие и почки подопытных животных (органы-"мишени" при шоках разного происхождения), а также брыжейка тонкой кишки крыс, как универсальная модель исследования МЦР. Кусочки органов фиксировали в 10% забуференном по Лилли формалине и заливали в парафин. Пленчатые препараты брыжейки фиксировали в холодном ацетоне, окрашивали по Паппенгейму и пикро-Маллори II. В тканевых базофилах брыжейки производили количественное определение гистамина [29] и серотонина [18]. Парафиновые срезы легких и почек толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по Паппенгейму и пикро-Маллори II.

На пленчатых препаратах брыжейки тонкой кишки крыс, окрашенных по Паппенгейму, производили морфометрический анализ всех звеньев МЦР — артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров и

венул. Определяли количество функционирующих микрососудов на 1 мм^2 площади брыжейки, а также их диаметр (мкм), используя метод сканирования брыжеечных "окон" и сетки равномерно распределенных случайных чисел [1]. Кроме того, производили подсчет тканевых базофилов с учетом соотношения их дегранулирующих форм, а также количества эозинофильных гранулоцитов — носителей гистаминазной активности, на 1 мм^2 брыжейки.

Цифровой материал подвергнут статистической обработке с использованием критериев Фишера-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В отечной стадии ОП (1 ч) в легких обнаруживается меж- и внутриальвеолярный отек, выраженное расширение и полнокровие капилляров и венул, определялись эритроцитарные экстравазаты и множественные фибриновые микротромбы. Имелись также множественные мелкоочаговые ателектазы (рис. 1).

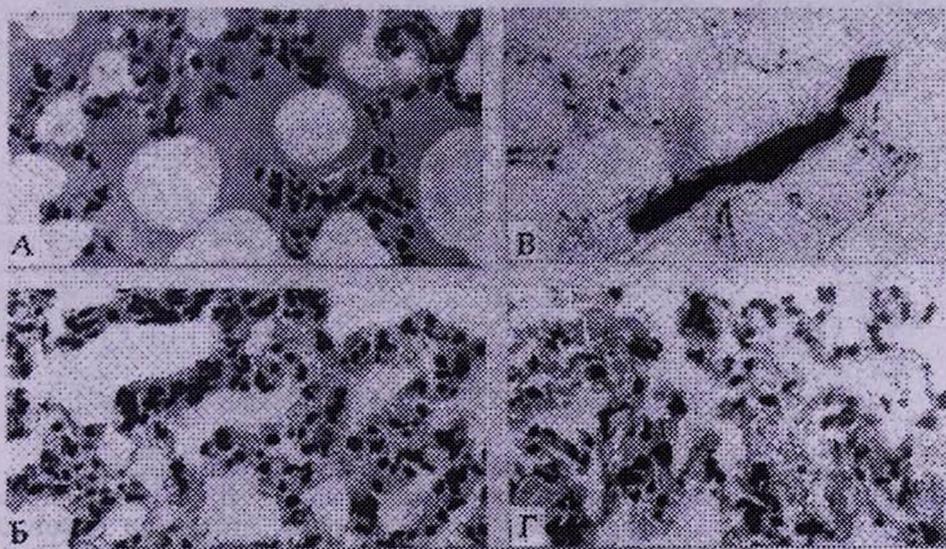


Рис. 1. Легкие крыс в отечной стадии острого панкреатита.

А, В — внутри- и межальвеолярный отек; Б — фибриновый микротромб; Г — внутриальвеолярные кровоизлияния.

Окраска: А, В, Г — гематоксилин и эозин; Д — пикро-Маллори II; увеличение $\times 128$

В геморрагической стадии ОП (3–6 ч) в легких нарастало застойное полнокровие, эритроцитарные стазы, сладж в капиллярах. Микротромбоз принимал более распространенный характер. К концу этой стадии замечались признаки очагового лизиса микротромбов.

В некротической стадии ОП (24 ч) в просвете бронхов всех калибров содержался воспалительный экссудат. В зонах ателектаза легочной ткани формировались пневмонические фокусы. Стенки артериол и мелких артерий были в состоянии плазматического пропитывания.

Отечная стадия ОП характеризовалась застойным полнокровием почек. В геморрагической стадии микроциркуляторные расстройства резко нарастали и сопровождались распространенным микротромбозом клубочковых и перитубулярных капилляров. Наблюдалось выраженное полнокровие сосудов юкстамедуллярной зоны и прямых вен пирамид (рис. 2). Спустя 6 ч после повреждения поджелудочной железы микротромбы подвергались лизису. Некротическая стадия характеризовалась развитием серозного гломерулита и тяжелыми дистрофическими изменениями эпителия проксимального отдела нефрона.

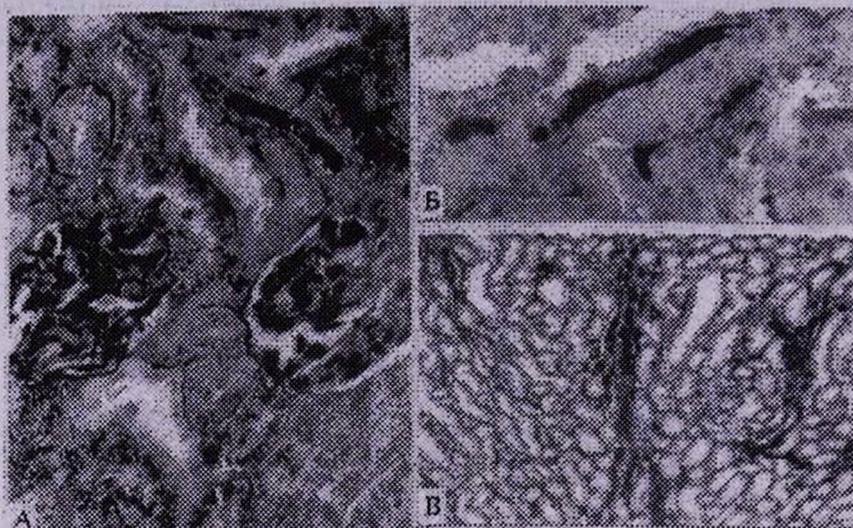


Рис.2. Почки крыс в геморрагической стадии острого панкреатита. А — микротромбоз клубочковых капилляров; Б — микротромбоз перитубулярных капилляров; В — эритроцитарные агрегаты и фибриновые микротромбы в сосудах юкстамедуллярной зоны.

Окраска: пикро-Маллори II; увеличение: А,Б — $\times 320$, В — $\times 128$

Таким образом, изменения микроциркуляции легких и почек в отечной и геморрагической стадиях ОП свидетельствуют о развитии ДВС, а структурные изменения в указанных органах — о развитии "шокового легкого" и "шоковой почки".

Как показали результаты морфометрического исследования разных звеньев МЦР брыжейки тонкой кишки крыс, уже спустя 1 ч после повреждения поджелудочной железы (отечная стадия) наблюдается расширение диаметра артериол и прекапилляров при неизменном их ко-

личестве на 1 мм² брыжейки (табл. 1, 2). При этом количество капилляров, посткапилляров и венул увеличивалось достоверно без существенного расширения их просвета. В этой стадии определяется незначительное полнокровие и плазматизация отдельных капилляров. В геморрагической стадии ОП расширение артериального колена МЦР сохраняется с достоверным увеличением количества артериол к 3 ч, а прекапилляров — к 6 ч эксперимента. Сосуды венозного колена МЦР увеличены в количестве, однако существенного расширения их просвета не наблюдалось. При этом нарастали расстройства микроциркуляции, проявляющиеся резким полнокровием микрососудов, контуры которых приобретали четкообразный вид, увеличивалось количество запустевших и плазматизированных сосудов с фрагментацией кровотока, эритроцитарными стазами, сладжем и единичными микротромбами в микрососудах. В некротической стадии ОП отмечалось как расширение диаметра всех звеньев МЦР, так и увеличение их количества, что свидетельствует о паретическом состоянии микрососудов.

Следовательно, характерным отличием реакции МЦР при панкреатитогенном шоке от "классического" [12,13] является ранняя дилатация резистивного звена микроциркуляции и массивное раскрытие функционирующих капилляров.

Таблица 1

Количество микрососудов брыжейки тонкой кишки крыс на 1мм² при остром панкреатите

Группа животных	Артериолы	Прекапилляры	Капилляры	Посткапилляры	Венулы
Интактные (n=7)	0,035±0,02	0,15±0,07	1,6±0,6	0,4±0,13	0,12±0,04
ОП-1ч (n=7)	0,08±0,03 p>0,2	0,4±0,1 p>0,05	5,4±0,9 p<0,02	2,1±0,4 p<0,01	0,36±0,08 p<0,02
ОП-3ч (n=7)	0,18±0,04 p<0,01	0,53±0,2 p>0,05	9,0±0,4 p<0,01	2,2±0,4 p<0,01	0,45±0,12 p<0,05
ОП-6ч (n=6)	0,09±0,03 p>0,1	0,54±0,14 p<0,05	6,2±1,3 p<0,02	2,8±0,7 p<0,05	0,64±0,08 p<0,001
ОП-24ч (n=7)	0,19±0,07 p<0,01	0,28±0,08 p>0,2	5,9±0,7 p<0,001	4,1±1,0 p<0,01	0,74±0,1 p<0,001

Исследование одного из регуляторов местного гомеостаза — тканевых базофилов показало, что в динамике эксперимента их общее количество на 1мм² площади брыжейки достоверно не менялось (табл. 3). Процентное соотношение дегранулирующих форм, выявило достоверное их уменьшение в некротической стадии ОП. В то же время количество эозинофильных гранулоцитов, носителей гистаминазной активности, на

1мм² брыжейки тонкой кишки крыс в динамике эксперимента прогрессивно уменьшалось, достигая минимальных величин в некротической стадии ОП (табл. 3).

Таблица 2

Диаметр микрососудов брыжейки тонкой кишки крыс при остром панкреатите (мкм)

Группа животных	Артериолы	Прекапилляры	Капилляры	Посткапилляры	Венулы
Интактные (n=7)	9,2±0,1	5,2±0,5	3,2±0,4	8,2±0,7	19,4±1,3
ОП-1ч (n=7)	13,1±1,4 p<0,05	6,7±0,3 p<0,05	3,5±0,2 p>0,5	8,5±0,3 p>0,5	20,1±1,9 p>0,5
ОП-3ч (n=7)	10,3±1,3 p>0,2	8,2±1,2 p<0,01	3,4±0,06 p>0,5	8,3±0,4 p>0,5	21,4±1,6 p>0,2
ОП-6ч (n=6)	14,7±1,5 p<0,02	9,3±0,5 p<0,01	4,3±0,3 p>0,05	10,2±0,6 p>0,05	26,7±2,2 p<0,02
ОП-24ч (n=7)	15,6±2,6 p<0,05	11,8±1,6 p<0,001	4,8±0,4 p<0,02	10,3±0,5 p<0,05	24,1±1,0 p<0,02

Исследование одного из регуляторов местного гомеостаза — тканевых базофилов показало, что в динамике эксперимента их общее количество на 1мм² площади брыжейки достоверно не менялось (табл. 3). Процентное соотношение дегранулирующих форм, выявило достоверное их уменьшение в некротической стадии ОП. В то же время количество эозинофильных гранулоцитов, носителей гистаминазной активности, на 1мм² брыжейки тонкой кишки крыс в динамике эксперимента прогрессивно уменьшалось, достигая минимальных величин в некротической стадии ОП (табл. 3).

Содержание биогенных аминов в тканевых базофилах менялось независимо от степени их дегрануляции (табл. 4). В разгар панкреатитогенного шока (ОП 3—6 ч) содержание гистамина и серотонина в тканевых базофилах возрастало, что, по-видимому, свидетельствовало о накоплении в них избыточного количества аминов, содержащихся в перитонеальном экссудате. Однако в некротической стадии ОП содержание гистамина и серотонина резко снижалось, что свидетельствовало о несостоятельности дальнейшей аккумуляции биогенных аминов тканевыми базофилами и выходе их из тканевых базофилов путем гранулолиза (рис. 3).

Количество тканевых базофилов и их дегранулирующих форм и эозинофилов на 1мм^2 брыжейки тонкой кишки крыс при остром панкреатите

Группа животных	Тканевые базофилы		Эозинофилы
	общее количество	дегранулирующие формы (%)	
Интактные (n=7)	$47,6 \pm 5,0$	$78,7 \pm 3,2$	$44,3 \pm 4,6$
ОП-1ч (n=7)	$35,3 \pm 2,9$ $p > 0,05$	$68,9 \pm 6,6$ $p > 0,2$	$29,3 \pm 4,3$ $p < 0,05$
ОП-3ч (n=7)	$50,3 \pm 4,6$ $p > 0,5$	$61,6 \pm 10,0$ $p > 0,1$	$29,9 \pm 3,5$ $p < 0,05$
ОП-6ч (n=6)	$60,0 \pm 5,0$ $p > 0,1$	$63,9 \pm 8,7$ $p > 0,1$	$24,4 \pm 4,5$ $p < 0,02$
ОП-24ч (n=7)	$65,8 \pm 12,2$ $p > 0,2$	$40,2 \pm 7,2$ $p < 0,001$	$21,1 \pm 1,5$ $p < 0,001$

Еф

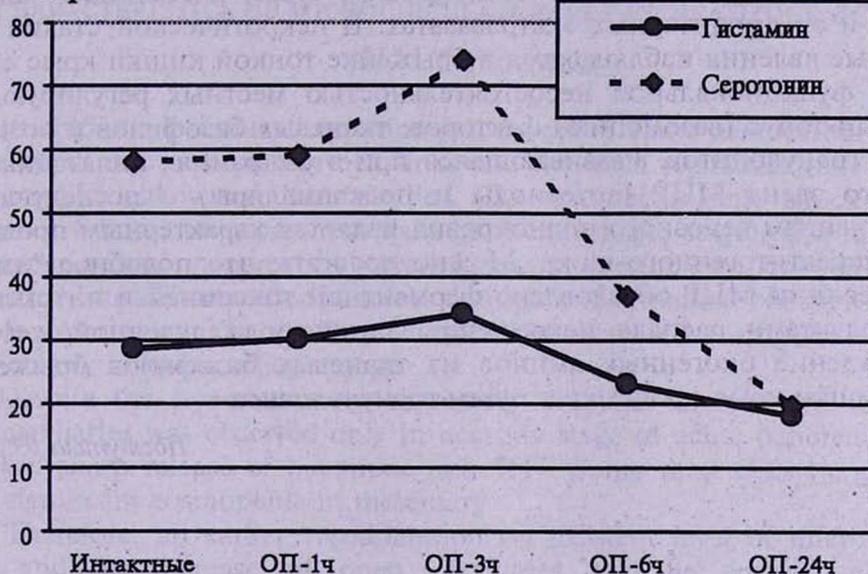


Рис. 3. Изменение содержания биогенных аминов в тканевых базофилах брыжейки тонкой кишки крыс в динамике острого панкреатита

Содержание гистамина и серотонина в тканевых базофилах брыжейки тонкой кишки крыс при остром панкреатите (Еф)

Группа животных	Гистамин	Серотонин
Интактные (n=7)	28,7±3,2	58,1±2,0
ОП-1ч (n=7)	30,2±1,2 p>0,5	59,1±5,4 p>0,5
ОП-3ч (n=7)	34,2±4,1 p>0,2	74,0±4,4 p<0,01
ОП-6ч (n=6)	23,1±1,3 p>0,1	37,0±1,3 p<0,001
ОП-24ч (n=7)	18,1±2,5 p<0,02	19,7±4,4 p<0,001

Таким образом, в геморрагической стадии экспериментального ОП развивается тяжелый эндотоксический шок, сопровождающийся глубокими расстройствами гемоциркуляции в шоковых органах-"мишенях", проявляющимися в застойном полнокровии, стазе, рассеянном микротромбозе и эритроцитарных экстравазатах. В некротической стадии ОП идентичные явления наблюдаются в брыжейке тонкой кишки крыс с поломом и функциональной несостоятельностью местных регулирующих сосудистый тонус (вазомоцию) факторов: тканевых базофилов и эозинофильных гранулоцитов. Развивающаяся при этом ранняя дилатация резистивного звена МЦР (артериолы и прекапилляры) с последующим присоединением венозного полнокровия является характерным проявлением панкреатитогенного шока. Можно полагать, что подобное "извращение" реакции МЦР обусловлено ферментной токсемией и интоксикацией продуктами распада некротизированной поджелудочной железы. Высвобождение биогенных аминов из тканевых базофилов брыжейки тонкой кишки крыс происходит путем гранулолизиса.

Поступила 03.12.98

Հ.Վ.Երանոսյան

Ենթաստամոքսային գեղձի փայծաղային հատվածի սառեցմամբ առաջացված սուր պանկրատիտի փորձարարական մոդելի հիման վրա ուսումնասիրվել են միկրոցիրկուլյատոր հունի բոլոր օղակները և հյուսվածքային փոխարկման տեղային կարգավորիչները: Պանկրեատիտոզեն շոկը զարգանում է ենթաստամոքսային գեղձը վնասելուց 3-6 ժամ հետո (սուր պանկրեատիտի հենոռագիկ փուլ):

Ողջ փորձի ընթացքում միկրոցիրկուլյատոր հունի զարկերակային բաժնի անոթների տրամագիծը մեծանում է նրանց աննշան քանակական փոփոխությունների դեպքում:

Հենոռագիկ փուլում մազանոթների քանակը կտրուկ աճում է ավելի քան 5 անգամ՝ նրանց անփոփոխ տրամագծի դեպքում:

Չնայած փորձի սկզբից միջընդերքի անոթների արյունալեցմանը, միկրոցիրկուլյատոր հունի երակային բաժինը արձագանքում է տրամագծի լայնեցմամբ միայն ենթաստամոքսային գեղձի վնասումից 24 ժամ անց, որը պայմանավորված է հյուսվածքային բազոֆիլներից հիստամինի և սերոտոնինի զանգվածային արտազատմամբ՝ առավելապես գրանուլոլիզիսի միջոցով և արտահայտված է ուղիղալեյնային առկայությամբ:

Այսպիսով, պանկրեատիտոզեն շոկի ընթացքում միկրոցիրկուլյատոր փոփոխությունների առանձնահատկություններն են արտերիոլային բաժնի վաղ և կայուն վազոդիլատացիան և բաց մազանոթների կտրուկ աճը:

CHARACTERISTICS OF MICROCIRCULATION IN PANCREATITOGENIC SHOCK

H.V.Yeranossian

In chlorethyle-induced experimental model of acute pancreatitis in rats the state of all microcirculatory bed links and the local regulators (mast cells and eosinophile leukocytes) were studied. The pancreatitogenic shock developed within 3-6 hours after pancreas damage (hemorrhagic stage). During this stage of experimental pancreatitis arteriolar and precapillary diameter increase appeared immediately after pancreas damage and remained constant during the whole experiment. The quantity of capillaries increased during the experiment, particularly in haemorrhagic stage.

Despite the hyperaemia in mesentery diameter increase of venules and postcapillaries was observed only in necrotic stage of acute pancreatitis due to marked sharp release of histamine and 5HT from mast cells by granulolysis and significant eosinopenia in mesentery.

Therefore, an earlier vasodilatation on resistant level of microcirculatory bed and an increase of open capillaries are the specific changes of microcirculation in the pancreatitogenic shock.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Автандилов Г.Г., Яблунанский Н.И., Губенко В.Г.* Системная стереометрия в изучении патологического процесса. М., 1981.
2. *Бельй И.С., Десятерик В.И., Вахтангишвили Р.Ж.* Деструктивный панкреатит. Киев, 1986.
3. *Богер М.М.* Панкреатиты. Новосибирск, 1984.
4. *Бойко Ю.Г., Прокопчик Н.И., Басинский В.А. и др.* Здравоохранение Белоруссии, 1989, 6, с.13.
5. *Бэнкс П.А.* Панкреатит. М., 1982.
6. *Канаян А.С.* Патологическая анатомия и патогенез панкреатита. Автореф. дисс. докт. М., 1985.
7. *Канаян А.С.* Арх. патол., 1984, 4, с.64.
8. *Оборин А.Н.* Вестн. хир., 6, 1985, т.134, с.145.
9. *Проценко В.А., Богадельников И.В., Харченко В.З. и др.* Шок: патогенез и экспериментальная терапия. Киев, 1988.
10. *Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В.* Острый панкреатит. М., 1983.
11. *Саруханян О.В., Кушкян А.М., Канаян А.С. и др.* Острый панкреатит (мет. реком. для студ. и вр.). Ереван, 1995.
12. *Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С.* Клинические аспекты микрогемодиализации. Л., 1985.
13. *Симаворян П.С.* Некоторые аспекты патофизиологии панкреатитов. Дисс. докт. Ереван, 1973.
14. *Шутеу Ю., Бэндилэ Т., Кафрицэ А. и др.* Шок: терминология и классификация. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение. Бухарест, 1981.
15. *Acioli J. M., Isobe M., Kawasaki S.* Surg., 1997 Nov., 10(5), p. 909.
16. *Banerjee A.C., Kaul A., Bache E.* Postgrad. Med. J., 1995, 71(838), 472.
17. *de Beaux A.C., Palmer K.R., Karter D.C.* Gut., 1995 Jul., 37(1), 121(6).
18. *Falk B., Owman Ch.* Acta. Univ. Ludesnis, 1965, 11, 2, p.5.
19. *Foitzic T., Fernandez M., Castillo C.* Ann. Surg., 1995 Aug., 222(2), p. 179.
20. *Jacobsen H., Henriksen F.* Ugesca-Leader, 1995 Oct., 2, 157(40): 5534.
21. *Krol R., Kusmierski S.* Przegl.Lek., 1997, 54(1):67-9.
22. *Klar E., Schratt W., Foitzik T.* Dig.Dis.Sci., 1994 Dec., 39(12), p. 26, 39.
23. *Lefer A.* Fed. Proc., 1978, 37, 13, p. 2734.
24. *Nakae Y., Naruse S., Kutagawa M.* Pancreas, 1995 Apr., 10(3):306-13.
25. *Padillo F., Rufian S., Bruceno J.* Rev. Esp. Enferm. Dig., 1995 Jan., 87(1): 32-7.
26. *Rubin E., Farber J.L.* Essential Pathology. N.Y., 1990.
27. *Steer L.M.* Ann. Ital. Chir., 1995 Apr., 66(2), p. 159-63.
28. *Talamini G., Bassi C., Falconi M.* Int. J. Pancreatol., 1996 Feb., 15(3):15(24).
29. *Thumberg R.* Exp. Cell. Res., 1967, 47, 1-2, p.108.
30. *Warshaw A.L., Knoefel W.T., Kollias N.* Surgery, 1994 Nov., 116(5): 904-13.

