

Коррекция сосудистых расстройств при панкреатитогенном шоке

А.В. Ераносян

Республиканский научно-практический центр судебной медицины

375025 Ереван, ул. М. Герац, 5

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

В настоящее время острый панкреатит (ОП) в структуре острых заболеваний органов брюшной полости занимает третье место, уступая лишь острому аппендициту и острому холециститу [6, 28]. При этом около 1/3 случаев ОП протекает с тяжелыми деструктивными поражениями поджелудочной железы, и несмотря на применение современных комплексных методов диагностики и лечения, с неменяющейся на протяжении многих десятилетий высокой летальностью, достигающей до 20–50 % при тяжелых формах [3, 12, 13, 16, 23, 26].

Одним из грозных осложнений ОП является панкреатитогенный шок [2, 18, 27], в патогенезе которого имеют значение как панкреатические, так и внепанкреатические факторы: боль, гиповолемия в результате секвестрации крови брюшной полостью, ферментная токсемия и вызванный ею ДВС-синдром, приводящие к тяжелым расстройствам микроциркуляции и нарушению перфузии тканей [7–9, 19, 22]. При этом поджелудочная железа превращается в мощный источник биологически активных веществ, в первую очередь серотонина, гистамина и миокарддепрессирующего фактора, которые уже на системном уровне ухудшают гемодинамику тканей, что замыкает порочный круг развития панкреатитогенного шока [5, 20].

По современным представлениям, процессы, обуславливающие развитие эндотоксического шока при ОП (ферментная токсемия), включают внутриклеточной активацией лизосомальных ферментов (гидролаз) ацинарных клеток и их колокализацией с пищеварительными ферментами зимогена, что ведет к активации трипсиногена и последующему аутокаталитическому расплавлению поджелудочной железы [12, 15, 17, 24, 25].

Ранее проведенными исследованиями показано, что особенностями микроциркуляторных расстройств при панкреатитогенном шоке, вызванным экспериментальным ОП, являются выраженная дилатация сосудов не только объемного, но и резистивного звеньев микроциркуляторного русла (МЦР)

(артериолы и прекапилляры) с последующим присоединением венозного полнокровия, а также функциональная несостоятельность местных регулирующих сосудистый тонус (вазомотию) и сосудистую проницаемость факторов – тканевых базофилов и эозинофильных гранулоцитов, истощение которых обуславливает дальнейшее развитие патологического процесса [4, 5].

Общезвестно, что тканевые базофилы являются одним из основных механизмов местной регуляции МЦР, воздействующие на сосудистый тонус посредством биогенных амин, высвобождаемых из их гранул – гистамина и серотонина, которые являются медиаторами воспаления и обладают мощным влиянием на вазомотию и сосудистую проницаемость [2, 10]. В этой связи мы задались целью исследовать влияние двух препаратов на местные регуляторы вазомотию для возможной коррекции расстройств МЦР при панкреатитогенном шоке, развивающемся при экспериментальном ОП.

Для достижения поставленной цели были использованы препараты двух разных групп, применяемые в современной медицине для коррекции и лечения разных патогенетических звеньев патологического процесса при ОП:

- гордокс – стандартный антиферментный препарат, оказывающий ингибирующее действие на трипсин, каликреин и другие ферменты, широко используемый в медицине для лечения острого и хронического панкреатита.
- тиосульфат натрия – препарат, обладающий выраженным дезинтоксикационным, десенсибилизирующим, противошоковым, антиферментным и улучшающим трофику тканей эффектами.

Материал и методы

Для решения поставленных задач воспроизведен ОП у крыс путем охлаждения селезеночного сегмента

поджелудочной железы (2/3 органа) хлорэтилом [11]. Эксперимент выполнен на белых крысах-самцах (81) массой 200–250 г. 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. Животные были распределены на следующие группы: интактные (контроль для всех остальных групп); ОП спустя 1, 3, 6 ч после повреждения железы, что соответствует геморрагическому панкреонекрозу, а также спустя 24, 72 ч, что соответствует стадии паренхимного некроза железы и начала репаративных процессов (контроль для леченых животных); ОП+гордокс, ОП+тиосульфат натрия спустя 1, 3, 6, 24, 72 ч после повреждения железы и последующего лечения. Препараты вводились внутривенно непосредственно во время операции и спустя 2 ч после повреждения железы. Объектом исследования послужили тканевые базофилы брыжейки тонкой кишки крыс и органы-мишени при шоках разного генеза – легкие и почки. Пленчатые препараты брыжейки тонкой кишки крыс фиксировали в холодном ацетоне, часть препаратов брыжейки окрашивали по Паппенгейму и пикро-Маллори II, часть использовали для выявления в тканевых базофилах серотонина по Falk и Owman и гистамина по Thunberg. Проводили количественное определение указанных биогенных аминов, которое выражали в условных единицах флюоресценции (Еф). Кусочки органов фиксировали в 10% забуференном по Лилли формалине и заливали в парафин. Парафиновые срезы легких и почек толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Паппенгейму и пикро-Маллори II.

Изучение проницаемости стенок микрососудов проводили с помощью внутривенного введения коллоидного угля (туши) за 30 минут до забоя. На пленчатых препаратах брыжейки тонкой кишки крыс в 10 “окнах” подсчитывали количество меченных тушью микрососудов с последующим их распределением по степеням проницаемости.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась по критериям Фишера - Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Ранее проведенными исследованиями была обнаружена следующая закономерность содержания биогенных аминов (БА) в тканевых базофилах (ТБ): на пике шоковых реакций (3 ч после повреждения) у крыс с ОП в ТБ возрастало содержание БА, в частности – серотонина и гистамина, что свидетельствовало о захвате их ТБ из перитонеального экссудата, при этом проницаемость сосудистой стенки повышалась только для плазмы крови. Позднее, в стадию паренхимного некроза (6–24 ч), происходил выброс БА из

ТБ, сопровождающийся резким повышением проницаемости сосудистой стенки не только для плазмы крови, но и для частиц коллоидного угля, т. е. в послешоковом периоде имеется срыв местного регуляторного аппарата МЦР – в частности ТБ (табл. 1, 2).

На фоне применения гордокса происходил обратный процесс: в шоковый период наблюдался выброс серотонина из ТБ, а в послешоковом периоде содержание его нормализовалось. В отношении гистамина наблюдалась несколько запоздалая реакция ТБ: в разгаре шока происходил выброс гистамина, в конце шока – накопление его в ТБ с последующим повторным снижением по сравнению с нормой. Такая динамика содержания БА в ТБ на фоне применения гордокса сопровождалась повышенной сосудистой проницаемостью для плазмы крови. Хотя длительность этого процесса была более, чем у нелеченых животных, степень проницаемости сосудов при этом была ниже под влиянием гордокса (табл. 1, 2).

Применение тиосульфата натрия как бы стабилизировало содержание БА в ТБ, и в течение всего эксперимента количество их колебалось в близких к норме пределах. Положительный эффект тиосульфата натрия проявлялся также в том, что протективное влияние на МЦР ТБ сохранялось, и резкого спада (истощения) не происходило, что отражалось на уменьшении отека тканей. Положительный эффект тиосульфата натрия на местные механизмы регуляции МЦР очевиден.

Как известно из данных литературы и наших ранее проведенных исследований, при экспериментальном ОП в геморрагической стадии развивается выраженный эндотоксический шок или панкреатитогенный шок, морфологическим субстратом которого является поражение МЦР в виде отека, кровоизлияний и развития ДВС-синдрома [4, 5]. Тяжелые расстройства микроциркуляции и метаболические сдвиги способствуют повреждающему влиянию ферментов и токсических продуктов на паренхиматозные органы. Геморрагическая стадия сопровождается повреждением дыхательной и выделительной систем в виде “шоковой” легочной и “шоковой” почки.

В отечной стадии ОП на фоне применения гордокса патоморфологическая картина в легких мало отличалась от таковой у нелеченых крыс, т. е. сохранялись меж- и внутриальвеолярный отек, застойное полнокровие, эритроцитарные экстравазаты и множественные фибриновые микротромбы, хотя распространенность их была несколько меньшей, чем при ОП (рис.). В геморрагической и начале некротической стадий картина несколько улучшалась по сравнению с ОП, имея в виду уменьшение интерстициального и альвеолярного отека, однако развитие пневмонических очагов и сохранность фибриновых депозитов как в сосудах, так и на межальвеолярных перегородках, свиде-

Таблица 1

Содержание серотонина в тканевых базофилах брыжейки тонкой кишки крыс при лечении ОП гордоксом и тиосульфатом натрия ($M \pm m$).

Сроки эксперимента	Серотонин, Еф	P	P ₁
Интактные (n=7)	58,1±2,0	—	—
ОП – 1ч (n=7)	59,0±5,4	>0,5	—
ОП+гордокс – 1ч (n=5)	63,7±2,6	>0,5	>0,2
ОП+тиос. Na – 1ч (n=3)	47,8±13,2	>0,2	>0,2
ОП – 3ч (n=7)	74,2±4,4	<0,01	—
ОП+гордокс – 3ч (n=5)	42,6±6,0	<0,05	<0,01
ОП+ тиос. Na – 3ч (n=3)	68,3±12,2	>0,5	>0,5
ОП – 6ч (n=6)	37,0±1,3	<0,001	—
ОП+гордокс – 6ч (n=5)	50,4±3,9	>0,1	<0,02
ОП+ тиос. Na – 6ч (n=3)	61,2±12,5	>0,5	>0,1
ОП – 24 ч (n=7)	19,7±4,4	<0,001	—
ОП+гордокс – 24ч (n=6)	68,8±2,9	<0,02	<0,001
ОП+ тиос. Na – 24ч (n=3)	54,7±4,6	>0,5	<0,001
ОП – 72 ч (n=6)	33,8±3,1	<0,001	—
ОП+гордокс – 72ч (n=5)	62,0±4,0	>0,2	<0,001
ОП+ тиос. Na – 72ч (n=3)	57,0±4,5	>0,5	<0,01

Примечание. P – по отношению к интактным крысам; P₁ – по отношению к ОП.

Таблица 2

Содержание гистамина в тканевых базофилах брыжейки тонкой кишки крыс при лечении ОП гордоксом и тиосульфатом натрия ($M \pm m$).

Сроки эксперимента	Гистамин, Еф	P	P ₁
Интактные (n=7)	28,7±3,2	—	—
ОП – 1ч (n=7)	30,2±1,2	>0,5	—
ОП+гордокс – 1ч (n=5)	29,8±2,0	>0,5	>0,5
ОП+тиос. Na – 1ч (n=3)	38,2±2,1	<0,05	<0,02
ОП – 3ч (n=7)	34,2±4,1	>0,2	—
ОП+гордокс – 3ч (n=5)	21,9±2,1	>0,1	<0,05
ОП+ тиос. Na – 3ч (n=3)	38,4±7,7	>0,2	>0,5
ОП – 6ч (n=6)	23,1±1,3	>0,1	—
ОП+гордокс – 6ч (n=5)	35,4±2,9	>0,1	<0,01
ОП+ тиос. Na – 6ч (n=3)	32,6±0,8	<0,02	<0,001
ОП – 24 ч (n=7)	18,1±2,5	<0,02	—
ОП+гордокс – 24ч (n=5)	22,4±3,3	>0,1	>0,2
ОП+ тиос. Na – 24ч (n=3)	26,9±4,1	>0,5	>0,05
ОП – 72 ч (n=6)	20,1±2,5	<0,05	—
ОП+гордокс – 72ч (n=5)	19,2±1,2	<0,02	>0,5
ОП+ тиос. Na – 72ч (n=3)	21,7±3,0	>0,1	>0,5

Примечание. P – по отношению к интактным крысам; P₁ – по отношению к ОП.

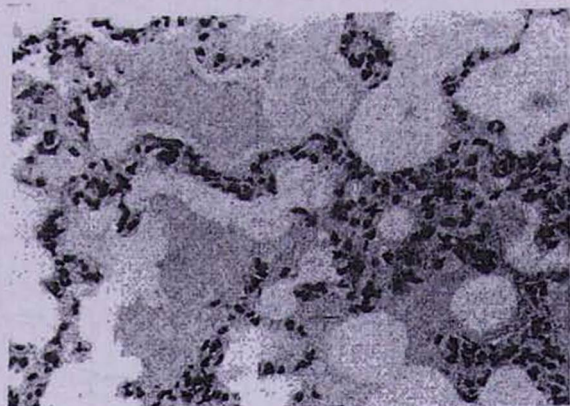
гетельствовало о возможном тормозящем влиянии гордокса на репаративные процессы и, вследствие этого, активацию аутомикрофлоры.

В почках на фоне применения гордокса нарушение внутрипочечного кровотока в ранних стадиях ОП выражено в значительно меньшей степени, чем у неслученных крыс – фибриновые микротромбы выявлялись лишь в единичных перитубулярных капиллярах. В геморрагической и некротической стадиях ОП при этом отмечалась тенденция к восстановлению внутрипочечной гемодинамики – полнокровие слабо выражено, восстанавливалась целостность щеточной каймы и базальных мембран проксимального отдела нефрона. К концу эксперимента почки незначительно отличались от интактных.

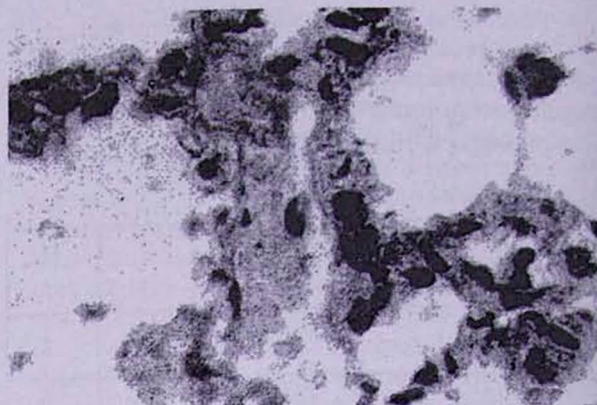
Таким образом, влияние гордокса на внутриорганный микроциркуляторный кровоток значительно уменьшает объем и глубину поражения почек при панкреатито-

генном шоке, и хотя задерживает развитие микроциркуляторных расстройств и дистрофических изменений в легких, тем не менее приводит к формированию “шокового” легкого.

При применении тиосульфата натрия на ранних стадиях ОП в легких отмечается только незначительно выраженное полнокровие купных сосудов, нераспространяющееся на МЦР. Тем самым предотвращается развитие “шокового” легкого и поздних легочных осложнений ОП – пневмонии, ателектаза, пневмосклероза и эмфиземы. Применение тиосульфата натрия при ОП выявило защитное действие и на МЦР почек животных с предотвращением развития картины “шоковой” почки на ранних стадиях панкреатита и соответственно поздних почечных осложнений ОП.



А



Б

Рис. Легкие при ОП+гордокс спустя 3ч.

А – Меж- и внутриальвеолярный отек. Б – Полнокровие и сладжирование эритроцитов в венуле. Окраска – гематоксилин – эозин. А – $\times 400$; Б – $\times 1000$.

Таким образом, установлено, оказалось, что из двух примененных препаратов наиболее благоприятное влияние на МЦР оказывал тиосульфат натрия, чем и объяснялось снижение степени проницаемости сосу-

дистой стенки и предотвращение перехода отечной стадии ОП в геморрагическую и развития ранних и поздних легочных и почечных осложнений ОП.

Поступила 01.12.02

Անոթային խանգարումների կարգավորումը պանկրեատիտոզեն շոկի ժամանակ

Ն.Վ. Երանոսյան

Ենթաստամոքսային գեղձի փայծաղային հատվածի ստեղծմամբ առաջացված սուր պանկրեատիտի փորձարարական մոդելի վրա ուսումնասիրվել են որոշորային և մատրիտի տիդուսիայի ժամանակ հյուսվածքային տեղային կարգավորիչների վրա՝ մասնավորապես պարարտ քիմիկատներում հիստամինի և սերոտոնինի պարունակությունը, ինչպես նաև շոկային օրգանների՝ թոքերի և երիկամների վիճակի վրա:

Գորոշորային օգտագործումը, չնայած որոշակիորեն հետաձգում էր միկրոցիրկուլյացիայի խանգարումների, սակայն չէր կանխանխարգելում «շոկային թոքի» զարգացումը: Գորոշորային դրական ազդեցությունը միկրոցիրկուլյացիայի վրա արտահայտվում էր անոթների թափանցելիության իջեցմամբ

և «շոկային երիկամի» զարգացման կանխարգելմամբ:

Նատրիումի տիդուսիայի օգտագործումը սուր պանկրեատիտի ժամանակ կայունացնում էր կենսագենային ամինների պարունակությունը պարարտ քիմիկատներում՝ այսինքն տեղային կարգավորիչների խափանում տեղի չէր ունենում, որով և բացատրվում էր անոթների թափանցելիության նվազումը և «շոկային թոքի ու երիկամի» զարգացման կանխարգելումը:

Այսպիսով, մատրիտի տիդուսիայի ունեղ ավելի բարենպաստ կարգավորիչ ազդեցություն միկրոցիրկուլյատոր հունի վրա՝ կանխարգելով սուր պանկրեատիտի այտուցային փուլի հետնազգիկ անցումը:

Vascular disorders correction in pancreatitogenic shock

H.V. Yeranosyan

The influence of gordox and thiosulfat Na on microcirculation in chloethyl-induced experimental acute pancreatitis was studied. Serotonin (5-HT) and histamin contents in mast cells and morphological changes of shock target organs – lungs and kidneys were studied.

The usage of gordox though delayed microcirculatory disorders, didn't prevent the "shock lung" development. The positive influence of gordox on microcirculation was expressed by increase in the vascular pervention and

prediction of "shock kidney".

Thiosulfat Na stabilized biogen amins content in mast cells, so exhaustion of local regulators didn't develop, it decreased the vascular pervented and predicted "shock lung and kidney".

Thus, thiosulfat Na had a more positive corrective influence on the microcirculatory bed and prevented transformation of edematous stage of acute pancreatitis into hemorrhagic one.

Литература

- Богер М.М. Панкреатиты. Новосибирск, 1984.
 Виноградов В.В., Воробьева Н.Ф. Тучные клетки. Новосибирск, 1973.
 ДиМагно Ю.П. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998, 5, с. 88.
 Ераносян А.В. Мед. наука Армении, 1999, XXXIX, 1, с. 59.
 Канаян А.С., Кочарян А.Ж., Ераносян А.В. В сб. "Новые приложения морфометрии в патанатомии". Харьков, 1990, с.90.
 Пермяков Н.К., Титова Г.Н. Острый панкреатит. Сб. научных трудов. М., 1986.
 Проценко В.А., Богадельников И.В., Харченко В.З. и др. Шок: патогенез и экспериментальная терапия. Киев, 1988.
 Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В. Острый панкреатит. М., 1983.
 Саруханян О.В., Кушкян А.М., Канаян А.С. и др. Острый панкреатит (мет. реком. для студ. и вр.). Ереван, 1995.
 Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микрогемодиализации. Л., 1985.
 Симаворян П.С. Некоторые аспекты патофизиологии панкреатитов. Дисс. докт. Ереван, 1973.
 Acioli J.M., Isole M., Kawasaki S. Surg., 1997 Nov, 10 (5); 909-17.
 Banerjee A.C., Kaul A., Bache E. Postgrad. Med. J., 1995, 71(838), 472.
 De Beaux A. C., Palmer K.R., Karter D.C. Gut., 1995 Jul., 37(1), 121(6).
 Celinski K., Kleinrok Z., Pokora J. et al. J. Physiol. Pharmacol., Jun. 1995, 46(2):163.
 Derwenis Ch. G. with pancr. group. Pancreatol., 1, 3, 2001, p. 201.
 Exley A.K., Teese T., Holleday M.R. et al. Gut, 1992 Aug; 33(8); p 1126.
 Karimgani I., Porter K.A., Langerin R.E., Banks R.A. Gastroenterol., 1992 Nov 109(5); p. 1636.
 Krol R., Schratt W., Foitzik T. Dig. Dis. Sci., 1994 Dec., 39(12), p. 26.
 Lefer A. Fed. Proc., 1978, 37, 13, p. 2734.
 Li J.P., Chang T.M., Chey W.Y. AGP- Gastroint. and Liver Physiol., 280, 1, 4, G-595.
 Menger M.D., Plusczyk Th., Vollmar B. J. of Hep. Bil. Panc. Surg., 8, 1 3/2001, p. 187.
 Padillo F., Rufian S., Bruceno J. Rev. Esp. Enferm. Dig., 1995 Jan., 87(1): 32.
 Steer L.M. Ann. Ital. Chir., 1995 Apr., 66(2), p. 159.
 Steer L.M. Gastroenterol., 1999, 13, 2, Jul. ISSN 1521.
 Talamini G., Basi C., Falkoni M. Int. J. Pancreatol., 1996 Feb., 15(3):15(24).
 Vollmar B., Waldner H., Vierl M. et al. Res. Exp. Med., (Berl), 1992; Apr. 2001. 192(4); p. 269.
 Vujic D., Stanojic A., Petrovic M. et al. Pancreatol., 1995.