

Влияние пути венозного оттока от панкреатического трансплантата на эндокринную функцию поджелудочной железы

С.Э.ВОСКАНЯН, В.С.ДЕГТЯРЕВ, И.Н.КОРСАКОВ, Е.В.НАЙДЕНОВ

Effect of ways venous drainage from pancreatic graft on the endocrine function of the pancreas

S.E.VOSKANYAN, V.S.DEGTYAREV, I.N.KORSAKOV, E.V.NAYDENOV

Государственный научный центр Российской Федерации
Федерального медицинского биофизического центра

Сахарный диабет I типа остается одним из наиболее тяжелых эндокринных заболеваний человека, распространенность которого имеет отчетливую тенденцию к увеличению [3, 6]

Несмотря на успехи последних лет в трансплантации аллогенных панкреатических островков, данную процедуру нельзя считать достаточно надежным способом достижения устойчивой нормогликемии у больных сахарным диабетом I типа, трансплантация сегмента поджелудочной железы (ПЖ) остается «золотым стандартом» лечения тяжелых форм этого заболевания [8, 9]. Наиболее часто применяемым способом организации венозного оттока от трансплантированного сегмента ПЖ является формирование дренажа в системный кровоток, как правило, в подвздошную вену [5, 7, 8].

Печень является ключевым органом поддержания углеводного гомеостаза, ответственным как за постпрандиальную утилизацию глюкозы, так и за ее продукцию, а также основным местом приложения гормональных регуляторов углеводного гомеостаза – инсулина и глюкагона [5]. В связи с этим, поддержание адекватной концентрации инсулярных гормонов в портальной крови представляется необходимым для обеспечения углеводного гомеостаза.

Цель исследования – изучение влияния пути венозного оттока от аутоотрансплантированного сегмента ПЖ на концентрацию инсулина в периферической крови.

Материалы и методы

Группы экспериментальных животных. Исследование выполнено на 48 беспородных собаках, которые были разделены на 3 группы: в первой группе (12 животных) изучалась эндокринная секреция желудочной доли ПЖ после проксимальной резекции ПЖ; во второй группе (18 животных) изучалась эндокринная секреция аутоотрансплантированного на подвздошные сосуды (формирование венозного оттока в кавальную систему) сегмента ПЖ; в третьей группе (18 животных) – эндосекреция аутоотрансплантированного на

брыжеечные сосуды сегмента ПЖ (венозный отток в кавальную систему).

Методика изучения эндокринной функции ПЖ. Эндокринная функция ПЖ изучалась путем выполнения внутривенного теста на толерантность к глюкозе (ВТТГ), который выполнялся за 5-6 суток до вмешательства и через 45 суток после вмешательства.

До начала эксперимента животные содержались в условиях голода при свободном доступе к воде в течение 24 часов. Для выполнения ВТТГ 40% раствор глюкозы вводился в бедренную вену в дозе 0,5 г глюкозы/кг массы тела животного в течение 3-4 минут. Кровь на анализ забиралась из контрлатеральной бедренной вены.

Анестезия. Индукция анестезии осуществлялась внутримышечным внутривенным введением 2% раствора ксилазина (Interchemie Werken "de Adelaar" BV, Нидерланды) в дозе 0,15-0,20 мл на кг массы тела животного. После индукции анестезии выполнялось выделение бедренного сосудисто-нервного пучка с последующей катетеризацией бедренной вены. Поддержание анестезии проводилось внутривенным введением тиопентала-натрия в дозе 10 мг/кг массы тела животного/ч. Выполнялась интубация трахеи и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) воздухом с частотой дыхания 18 в 1 минуту и дыхательным объемом, обеспечивающим пиковое давление на вдохе 17 см водного столба. Во время вмешательства осуществлялась внутривенная инфузия изотонического раствора хлорида натрия со скоростью 5 мл/кг массы тела животного в час. Послеоперационное обезболивание осуществлялось в течение 1 суток раствором ксилазина. Выведение животных из эксперимента осуществлялось внутривенным введением 10 мл 2% раствора ксилазина в соответствии с требованиями Хельсинкской конвенции по гуманной эвтаназии [1, 4]. Профилактика острого послеоперационного панкреатита осуществлялась путем внутривенного введения октреотида во время вмешательства со скоростью 5 мкг/ч (первые 2-е суток после вмешательства октреотид вводился в дозе 1 мкг/кг массы тела животного в сутки). В послеоперационном периоде животным обеспечивался сво-

бодный доступ к воде, свободный доступ к пище обеспечивался со 2-х суток послеоперационного периода, первые десять суток после вмешательства животные получали ферментный препарат (Креон 10000 (Solvay Pharmaceuticals) по 1 таблетке в день, препарат добавлялся в корм после извлечения из капсулы).

Способ проксимальной резекции ПЖ. Выполнялась срединная лапаротомия с аппаратной коррекцией доступа влево. В операционную рану выводилась двенадцатиперстная кишка (ДПК) с ПЖ. Рассекался передний листок mesoduodenum у дуоденального края ПЖ, выполнялась мобилизация тела и правой доли ПЖ, при этом ствол и дуоденальные ветви краниальных и каудальных панкреатодуоденальных сосудов сохранялись. Рассекалась дубликатура большого сальника, определялось место слияния селезеночной и краниальной брыжеечной вен. ПЖ рассекалась на уровне слияния краниальной брыжеечной и селезеночной вен. Мобилизованная часть ПЖ удалялась. Дефекты брыжейки ДПК ушивались одиночными швами. Накладывался анастомоз протока желудочной доли ПЖ с первой петлей тощей кишки по типу конец в бок с изолированным швиванием протока. Выполнялась спленэктомия. Лапаротомная рана ушивалась послойно наглухо.

Способ забора трансплантата для сегментарной аутоперитонеальной трансплантации поджелудочной железы. Выполнялась срединная лапаротомия с коррекцией доступа подъемниками реберных дуг. В операционную рану выводилась двенадцатиперстная кишка с ПЖ. Рассекалась дубликатура большого сальника, определялось место слияния селезеночной и краниальной брыжеечной вен. ПЖ рассекалась на уровне слияния краниальной брыжеечной и селезеночной вен. Селезеночные артерия и вена выделялись на указанном уровне. Селезеночные сосуды выделялись у места слияния селезеночной и левой желудочно-сальниковой вен. После визуализации и выделения селезеночных сосудов на указанных выше уровнях полностью мобилизовывался связочный аппарат ПЖ. Селезеночные сосуды пересекались на проксимальном и дистальном уровнях, проксимальные концы селезеночных сосудов перевязывались. В случае, если левая желудочно-сальниковая артерия отходила от селезеночной артерии между анастомозами, она пересекалась и перевязывалась. Выполнялась консервация сегмента ПЖ кустодиолом. Охлажденный до 6-8°C кустодиол вводился в проксимальный конец селезеночной артерии трансплантата под давлением 60-80 см водного столба в течение 10 минут. Выполнялась спленэктомия. Выполнялась панкреатэктомия.

Способ сегментарной аутоперитонеальной трансплантации ПЖ с организацией венозного оттока от трансплантата в систему нижней полой вены. После забора и консервации трансплантата осуществлялась визуализация правых подвздошных сосудов, внутренние подвздошные сосуды пережимались на расстоянии 1,5 см от бифуркации

(слияния наружной и внутренней подвздошных вен) и пересекались. Формировались анастомозы внутренних подвздошных артерий и вен с проксимальными концами селезеночных сосудов трансплантата по типу «конец в конец». Накладывался анастомоз протока трансплантата с дистальной петлей подвздошной кишки.

Способ сегментарной аутоперитонеальной трансплантации поджелудочной железы с организацией венозного оттока в систему воротной вены. После забора и консервации трансплантата визуализировался ствол нижней брыжеечной артерии, после чего выделялась левая ободочная артерия, выделялась дистальная часть нижней брыжеечной вены, последняя пересекалась на уровне нижней горизонтальной ветви ДПК, проксимальный конец вены лигировался, пересекалась левая ободочная артерия на уровне 1,0-1,5 см дистальнее места ее отхождения от каудальной брыжеечной артерии, дистальный ее конец лигировался. Формировался анастомоз по типу «конец в конец» между селезеночной веной трансплантата и дистальным концом каудальной брыжеечной вены, после чего формировался анастомоз между дистальным концом селезеночной артерии панкреатического трансплантата и левой ободочной артерией конец в конец. Проксимальная культя селезеночной артерии лигировалась. Формировался панкреатозентероанастомоз с первой петлей тощей кишки.

Способ определения концентрации инсулина в крови. Образцы венозной крови забирались из бедренной вены в пробирку, содержащую 0,1 мл 10% раствора цитрата натрия, и 600 АТрЕд Апротинина на мл крови, кровь незамедлительно центрифугировалась при температуре 4°C, при 2000g, после чего плазма хранилась при температуре -40°C до проведения анализа. Концентрации инсулина и глюкагона определялись методом иммуноферментного анализа с использованием готовых наборов Cusabio в соответствии с инструкцией. Базальная концентрация гормонов определялась как среднее значение двух тестов, образцы для которых забирались с интервалом 10 минут.

Статистическая обработка и способ представления результатов. Результаты представлены в виде «медиана (межквартильный интервал)». Статистическая значимость различий определялась для независимых групп с помощью U-критерия Манна-Уитни, для зависимых групп с помощью критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc.)

Результаты и их обсуждение

Проксимальная резекция ПЖ приводила к снижению выраженности роста концентрации инсулина в плазме крови в ответ на внутривенное введение глюкозы: максимальная концентрация, достигавшаяся через 15 минут после введения, составляла 433 (372-

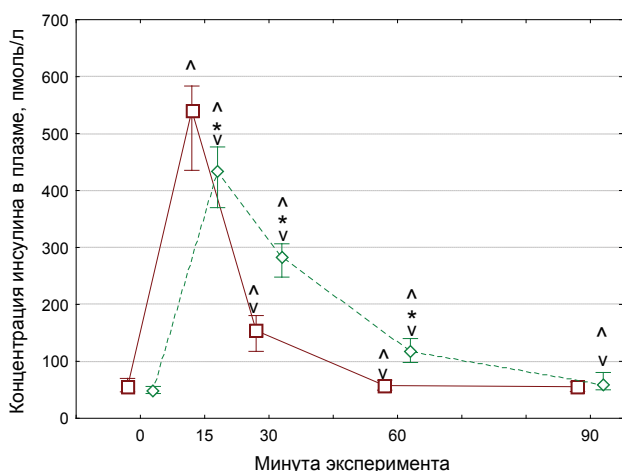


Рис. 1. Динамика концентрации инсулина в плазме крови после внутривенного введения раствора глюкозы в группе животных, подвергнутых проксимальной резекции ПЖ. □ - до вмешательства; ◇ - после вмешательства; * - $p < 0,01$ по сравнению со значениями, полученными до вмешательства, U критерий Манна-Уитни; v - $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим значением, ^ - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, критерий Вилкоксона; маркер - медиана; ⊥ - 25 и 75 проценти.

476) пмоль/л, против 540 (436-583) пмоль/л у тех же животных до вмешательства ($p < 0,05$); снижение концентрации инсулина было более медленным: на 30 и 60 минуте после введения концентрация инсулина у животных, подвергнутых резекции ПЖ была значимо выше. На 90 минуте эксперимента концентрация инсулина значимо не отличалась (рис. 1).

Панкреатэктомия с аутотрансплантацией ПЖ на брыжеечные сосуды приводила к снижению концентрации инсулина натошак, а также выраженности ответа β – клеток ПЖ на внутривенное введение глюкозы: концентрация инсулина через 15 минут после ее введения была значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у интактных животных: 241 (212-287) пмоль/л против 457 (355-570) пмоль/л, через 30 минут она оставалась практически неизменной, значимо ($p < 0,001$) превышая показатели, полученные до выполнения вмешательства, на 60 и 90 минутах наблюдалось снижение концентрации пептида, которая, тем не менее, оставалась выше как исходных значений, так и значений, полученных до выполнения панкреатэктомии с аутотрансплантацией сегмента ПЖ ($p < 0,001$) (рис. 2).

У животных, подвергнутых панкреатэктомии с аутотрансплантацией ПЖ на подвздошные сосуды, плазменная концентрация инсулина была выше таковой, наблюдавшейся у интактных собак как натошак, так и после внутривенного введения глюкозы на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,01$) (рис. 3).

При сравнении динамики концентрации инсулина у животных, перенесших проксимальную резекцию ПЖ (группа 1), панкреатэктомию с аутотрансплантацией сегмента ПЖ и формированием венозного оттока от него в кавальную (группа 2) или порталную (груп-

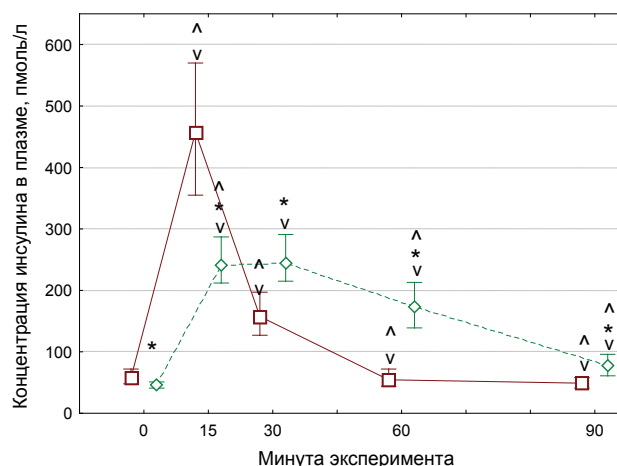


Рис. 2. Динамика концентрации инсулина в плазме крови после внутривенного введения раствора глюкозы в группе животных, подвергнутых панкреатэктомии с аутотрансплантацией сегмента и организацией венозного оттока в порталную систему. □ - до вмешательства; ◇ - после вмешательства; * - $p < 0,05$ по сравнению со значениями, полученными до вмешательства, U критерий Манна-Уитни; v - $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением, ^ - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, критерий Вилкоксона; маркер - медиана; ⊥ - 25 и 75 проценти.

па 3) системы, выявлены более высокая, по сравнению с группами 1 и 3 концентрация инсулина в группе 2, натошак, а также через 15 и 90 минут после введения глюкозы ($p < 0,05$). Концентрация инсулина в группе 2 также превышала таковую в группе 1 через 30 и 60 минут (рис. 4).

В группах 1 и 3 концентрация инсулина натошак значимо не различалась, в то же время, ее повышение после введения глюкозы в группе 3 было менее выраженным, а снижение более медленным: на 15 минуте концентрация инсулина была значимо ниже, чем в группе 1, на 30 минуте значимо не отличалась, а на 60 минуте была значимо выше ($p < 0,05$).

Закключение

В исследовании выявлено снижение базальной и стимулированной углеводной нагрузкой продукции инсулина в результате проксимальной резекции ПЖ и панкреатэктомии, в сочетании с АТПЖ с формированием венозного оттока в систему воротной вены. При этом, в последней группе нарушения эндокринной функции ПЖ были более выражены. В группе животных, подвергнутых панкреатэктомии с АТПЖ с формированием венозного оттока от трансплантата в кавальную систему, напротив, выявлены более высокие значения концентрации инсулина в плазме крови как натошак, так и под углеводной нагрузкой. Результаты исследования свидетельствуют о способности ауто-трансплантированного сегмента ПЖ, при условии формирования венозного оттока в порталную систему, обеспечить поддержание углеводного гомеостаза на приемлемом уровне в условиях более низкой нагрузки на эндокринный аппарат трансплантата.

Список литературы

1. *Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Западнюк Б.В.* Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев 1983; 384.
2. *Прохоров А.В.* Хирургическое лечение сахарного диабета. Трансплантация поджелудочной железы (обзор). Медицинский журнал 2004; 1: 34-40.
3. *Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В.* Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет 2011; 1: 15-18.
4. *Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В.* Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина 1989; 272.
5. *Cherrington A.D.* Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. Diabetes. 1999 May; 48(5): 1198-214.
6. *Geiss L.S., Pan L., Cadwell B. et al.* Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997-2003. Am. J. Prev. Med. 2006. 30 (5): 371-377.
7. *Gruessner A.C.* 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Rev Diabet Stud. 2011; 1: 6-16.
8. *Meloche R.M.* Transplantation for the treatment of type 1 diabetes. World J Gastroenterol 2007; 47: 6347-6355.
9. *Vardanyan M., Parkin E., Gruessner C., Rodriguez Rilo H.L.* Pancreas vs. islet transplantation: a call on the future. Curr Opin Organ Transplant 2010; 1: 124-130.

Поступила 03.05.2012 г.

Информация об авторах

1. Восканян Сергей Эдуардович – к.м.н., руководитель Центра хирургии и трансплантологии Государственного научного центра Российской Федерации Федерального медицинского биофизического центра, г. Москва; e-mail: voskanyan_se@mail.ru
2. Дегтярев Виктор Сергеевич – врач-хирург хирургического отделения Центра хирургии и трансплантологии Государственного научного центра Российской Федерации Федерального медицинского биофизического центра, г. Москва; e-mail: vsdegtiarev@yandex.ru
3. Корсаков Иван Николаевич – заведующий лабораторией Новых хирургических технологий Центра хирургии и трансплантологии Государственного научного центра Российской Федерации Федерального медицинского биофизического центра, г. Москва; e-mail: ikorsakov@yandex.ru
4. Найденов Евгений Владимирович – врач хирургического отделения Центра хирургии и трансплантологии Государственного научного центра Российской Федерации Федерального медицинского биофизического центра, г. Москва; e-mail: naydyonov@pochta.ru