

Роль поджелудочной железы в развитии реакции ограниченного протеолиза

В.Г.ВИСКУНОВ, В.Н.ФЕДОРЕНКО, С.И.ПРОЦЕНКО

Pancreas role in limited proteolysis progress

V.G.VISKUNOV, S.I.PROTSENKO, V.N.FEDORENKO

Новосибирский государственный медицинский университет
НИИ региональной патологии и патоморфологии Сибирского отделения РАМН
Городская поликлиника № 18, г. Новосибирск

Анализ обширного материала показывает, что ограниченный протеолиз служит пусковым механизмом многих биологических процессов и реакций организма, обеспечивая быстрый физиологический ответ на поступающий извне сигнал. Участие протеолитических ферментов в регуляции физиологических процессов связано с протеолизом двух типов: полной деградацией белковых молекул и ограниченным протеолизом. Ферменты, участвующие в реакциях ограниченного протеолиза функционируют по типу лавинообразных, каскадных активаторов. Протеолитические ферменты относятся к эстеропротеазной системе (ЭПС), объединяющей ряд сериновых протеаз. ЭПС контролирует концентрацию всех основных биорегуляторов, определяющих метаболизм организма [2]. Своеобразным стартером ЭПС является трипсин, высокая концентрация которого в крови проявляется всегда, когда возникают повышенные требования к обмену веществ [4]. Трипсин в концентрациях, превышающих физиологические пределы, вызывает развитие необратимого гемодинамического шока, по существу являясь ядом для организма. Доказательством этого является геморрагический панкреонекроз, где энзимная токсемия приводит к полиорганной недостаточности и летальному исходу [5, 6]. По данным ряда авторов [8], механизмы формирования панкреатита носят многофакторный характер, в том числе и под действием протеиназ [7, 9]. Представления об эндогенном трипсине, как инициальном шоковом факторе порождает ряд важнейших практических вопросов: для профилактики и лечения шоковых состояний важно нейтрализовать трипсинемию, что может сделать излишней погоню за обезвреживанием множества различных токсических субстанций крови. Главным действующим фактором, приводящим к летальному исходу в условиях острой и хронической полиорганной недостаточности, является геморрагический – нарушение свертывающей системы крови (ДВС-синдром) [1]. При знакомстве с литературой мы обратили внимание на сходство действия на гладкую мускулатуру экспериментальных животных трипсина и яда змей, относящихся к группе, воздействующей на свертывающую систему крови.

Исходя из этого, нами проведена сравнительная характеристика ферментов панкреатического сока и яда гадюки обыкновенной. Местное язвенно-некротическое повреждение с последующим токсическим действием сериновых протеаз и активацией процесса внутрисудистой коагуляции приводит к появлению многочисленных тромбов в микроциркуляторном русле всего организма с развитием некроза и геморрагического синдрома. Морфологическая картина при гипертрипсинемии (геморрагический панкреонекроз) и отравлении змеиным ядом оказалась практически идентичной. Клиническая картина при остром геморрагическом панкреатите, проявляющаяся выраженной токсемией и гемодинамическими расстройствами, во многом соответствует отравлению змеиным ядом [3].

Логическим заключением проведенного анализа являются следующие предположения:

- при получении модели острого экспериментального панкреатита (ОЭП) у лабораторных животных как при введении трипсина, так и яда гадюки обыкновенной, клиническая и морфологическая картина должна быть идентичной;
- действие сандостатина должно быть эффективно при обеих моделях ОЭП;
- противозмеиная сыворотка должна быть эффективной при ОЭП, вызванным трипсином.

Материалы и методы

Для исследования использовались однополые белые крысы линии Vistar весом 200-250 гр.

1-я серия опытов (15 животных). Контрольная группа. Животным вводили в ткань поджелудочной железы по ходу общего желчного протока физиологический раствор в количестве 1 мл. 2-я серия опытов (2 группы по 15 животных). Создание модели ОЭП путем введения трипсина (50 мг/кг) или яда гадюки обыкновенной (0,5 мг/кг) в ткань поджелудочной железы (ПЖ) (рис. 1, 2). 3-я серия опытов (4 группы по 15 животных). Выполнялось введение сандостатина в дозе 0,25 мг/кг веса при ОЭП, моделированном введением трипсина, либо яда (рис. 3, 4). Препарат вводили либо за 10-15 минут до начала эксперимента (2 группы), либо после

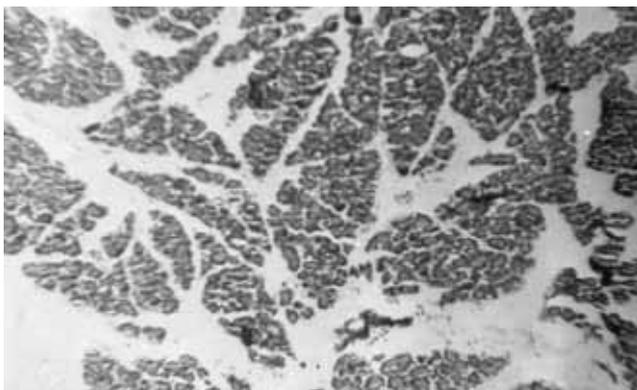


Рис. 1. Поджелудочная железа. ОЭП, полученный введением трипсина. Геморрагический некроз. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 400.

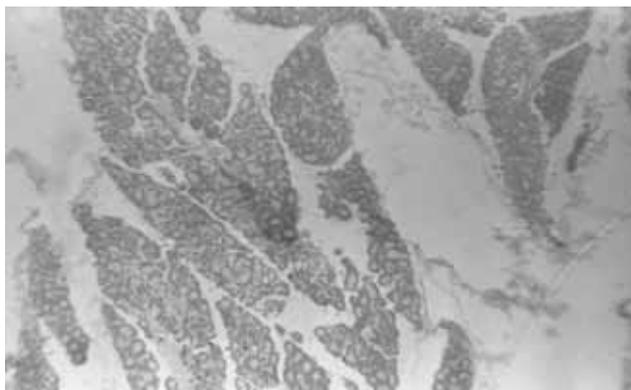


Рис. 2. Поджелудочная железа. ОЭП, полученный при введении яда. Геморрагический некроз. Окраска гематоксилином-эозином. Ув.400

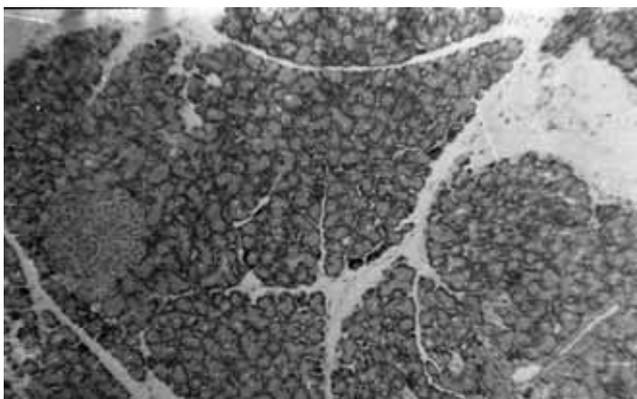


Рис. 3. Поджелудочная железа. ОЭП, полученный при введении яда. Лечение сандостатином. Отек стромы, умеренно выраженная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином-эозином, Ув. 400.

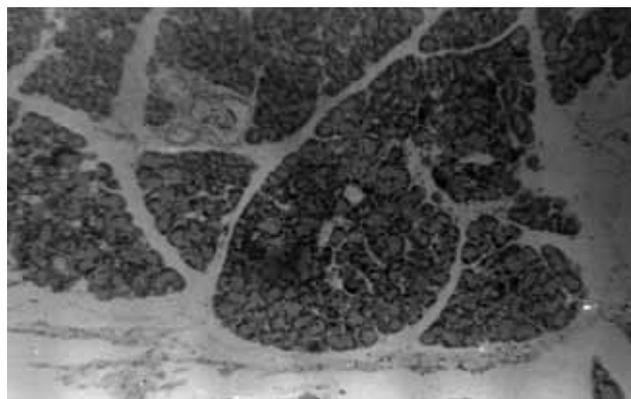


Рис. 4. Поджелудочная железа. ОЭП, полученный при введении трипсина. Лечение специфической противозмеиной сывороткой. Отек стромы, кровоизлияния, умеренно выраженная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином-эозином, Ув. 400

интрапанкреатического введения трипсина и яда, соответственно, (2 группы). 4-я серия опытов (4 группы по 15 животных): выполнялось моделирование ОЭП трипсином и змеиным ядом, но в отличие от третьей серии, в качестве лечения использована противозмеиная сыворотка в дозе 150 АЕ/кг. Сыворотку вводили за 10-15 минут до введения трипсина или змеиного яда (2 группы), либо после сразу после (2 группы). 5-я серия опытов (2 группы по 15 животных). Преследовалась цель доказательства основополагающей роли ПЖ при развитии необратимого протеолиза. Трипсин (в дозе 100 мг/кг) и змеиный яд (в дозе 4 мг/кг) вводили под париетальную брюшину раздельно. 6-я серия опытов (2 группы по 15 животных). При введении трипсина под париетальную брюшину использовали профилактически сандостатин в дозе 0,5 мг/кг и противозмеиную сыворотку – 300 АЕ/кг. 7-я серия опытов (2 группы по 15 животных). При введении яда под париетальную брюшину профилактически вводилась противозмеиная сыворотка и сандостатин в дозах, аналогично 6 серии экспериментов.

Результаты и их обсуждение

1-я серия опытов. Во время наблюдения за животными при открытом животе происходило рассасывание введенного физиологического раствора в течение

1-1,5 часов, при отсутствии какой либо реакции со стороны ПЖ (т. е. места введения) и, тем более, не наблюдали каких-либо изменений со стороны висцеральных органов. 2-я серия опытов. При введении в ткань ПЖ трипсина, либо змеиного яда в ПЖ, органах брюшной и плевральной полостях развивалась аналогичная картина. В месте инъекции развивался серозный отек ПЖ, далее, через 1-2 мин., появлялась геморрагическая имбиция ПЖ с распространением на всю ткань органа. Одновременно с появлением геморрагических изменений в ПЖ на фоне диффузного отека стенки двенадцатиперстной кишки (ДПК) появлялись и участки очаговой геморрагической имбиции ее стенки. Затем, на протяжении 8-10 минут, гиперемия и участки точечных кровоизлияний определялись в области брыжейки и стенки толстой кишки. Через 12-15 мин в брюшной полости появлялся и прогрессивно нарастал геморрагический выпот с амилазной активностью до 1400-2000 ед. Видимые изменения печени проявлялись через 20-30 минут от начала ОЭП и заключались в изменении цвета от вишневого до темно-фиолетового, иногда с наличием точечных желтоватых краплений по поверхности печени. В конце 2-3 часа от начала ОЭП регистрировались многочисленные локальные изменения тонкой

кишки на всем протяжении; в то же время ПЖ приобрела черную окраску. При последующем наблюдении с 2 часов 30 минут до 3 часов 30 минут нарастали некробиотические изменения в кишечнике, печени, наступала гибель животного. При морфологическом исследовании всех органов брюшной и плевральной полостей получена идентичная картина с превалированием внутрисосудистого стаза, тромбоза, отека ткани с некрозами и множественными кровоизлияниями (рис. 1, 2). 3-я серия опытов. В органах брюшной полости наблюдались отек, гиперемия различной интенсивности, без дальнейшего некробиотического процесса, причем характер изменений внутренних органов к концу третьего часа имел тенденцию к регрессу. Во всех случаях ранней летальности не наблюдали. При релапаротомии через 24 часа отмечено визуальное отсутствие патологических изменений внутренних органов брюшной и плевральной полостей. В ПЖ отмечалась умеренная инфильтрация до 1 см диаметром, иногда с незначительной имбибицией.

При морфологическом исследовании выявлено abortивное течение воспалительной реакции в висцеральных органах (рис. 3). В 4-ой серии опытов получены клиничко-морфологические данные, идентичные второй серии (рис. 4). В 5-ой серии опытов характер изменений был преимущественно местного действия с развитием обширного геморрагического отека, с переходом в гнойно-воспалительный процесс (процесс переваривания тканей), в то время как со стороны висцеральных органов изменения были вторичного интоксикационного характера. Результатом 6-ой серии явилось снижение летальности до 18,2% (2 случая). В 7-ой серии летальность составила 27,2% (3 случая).

Выводы

1. Полученная модель острого экспериментального панкреатита с использованием кристаллического трипсина и змеиного яда (2 серия опытов) соответствует первично-ацинозному геморрагическому панкреонекрозу, является аналогом неуправляемого протеолиза с развитием гемодинамического шока, полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома.

2. При анализе 3-й и 4-й серий экспериментов доказана эффективность и положительное влияние сандостатина и противозмеиной сыворотки на характер морфофункциональных изменений при геморрагическом панкреонекрозе не только ПЖ, но всех висцеральных органов.

3. Анализ 5-7-й серии экспериментов доказывает значительную (определяющую) роль ПЖ в развитии патологических процессов организма, протекающих с развитием гемодинамических нарушений при ответе на повреждение как трипсином, так и змеиным ядом.

4. Действие трипсина и змеиного яда, как инициального шокового фактора с последующим развитием необратимого гемодинамического шока, практически

одинаково и обусловлено развитием неуправляемого протеолиза.

5. Универсальность протеолиза, как реакции организма на повреждение, при огромном количестве заболеваний и синдромов, протекающих с гемодинамическим шоком, ДВС-синдромом и полиорганной недостаточностью позволяют резко расширить применение препаратов, способных к управлению протеолизом и, в частности, противозмеиной сыворотки.

6. Проведенные исследования являются перспективными не только в плане расширения возможностей применения сандостатина и сыворотки против яда гадюки обыкновенной, но и в плане понимания сущности многих патологических процессов и роли ПЖ в их развитии.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М: Медицина 1988; 528.
2. Веремеенко К.Н. и др. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровья 1988; 200.
3. Двинанинова Н.А. Вискунов В.Г. Тайна панкреатической драмы. Новосибирск: ЦЭРИС 2000; 170.
4. Мешалкин Е.Н., Сергиевский В.С. и др. Трипсиноз в реакциях организма на повреждение. Новосибирск: Наука 1982; 80.
5. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др., Острый панкреатит. Москва: Издательство ИЦССХ им. А.И.Бакулева РАМН 2000; 59.
6. Савельев В.С. Филимонов М.И. Гельфанд Б.Р. и др. Оценка эффективности современных методов лечения деструктивного панкреатита. Анналы хир. гепатологии 1996; 1: 58-61.
7. Rittenbury M.S., Hanback L.D. Snake antivenin. Effect on survival time in experimentally induced hemorrhagic pancreatitis. Arch. Surg. 1969; 99: 2: 179-184.
8. Seelig R., Ehermann V., Tschahargane C., Seelig H.P. The serum complement system – a mediator of acute pancreatitis. Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol. 1975; 365: 3:193-199.
9. Steer L.M. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis. Ann. Ital. Chir. 1995; 66: 26: 159-163.

Поступила 09.09.10 г.

Информация об авторах

1. Вискунов Владимир Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета; e-mail: sibbasic@gmail.com
2. Федоренко Виталий Никитович – врач-хирург, младший научный сотрудник ЦНИЛ Новосибирского государственного медицинского университета; e-mail: rogerf@rambler.ru
3. Проценко Светлана Ивановна – кандидат медицинских наук, врач-хирург Городской поликлиники № 18, г. Новосибирск; e-mail: poliklinika_18@online.sino.ru