



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-103-106

Патоморфологические изменения при остром экспериментальном панкреатите и способы их коррекции и профилактики*

Стяжкина С. Н., Кирьянов Н. А., Михайлов А. Ю., Васильев А. Д., Жуйкова А. А., Акимов А. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ижевск, 426043, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, Россия)

Pathomorphological changes in acute experimental pancreatitis and methods of their correction and prevention*

S. N. Styazhkina, N. A. Kiryanov, A. Yu. Mikhailov, A. D. Vasiliev, A. A. Zhuikova, A. A. Akimov

Federal state budgetary educational institution of higher education "Izhevsk state medical Academy" of the Ministry of health of the Russian Federation (281, Kommunarov, Izhevsk, 426034 Russian Federation)

Для цитирования: Стяжкина С. Н., Кирьянов Н. А., Михайлов А. Ю., Васильев А. Д., Жуйкова А. А., Акимов А. А. Патоморфологические изменения при остром экспериментальном панкреатите и способы их коррекции и профилактики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 103–106. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-103-106

For citation: Styazhkina S. N., Kiryanov N. A., Mikhailov A. Yu., Vasiliev A. D., Zhuikova A. A., Akimov A. A. Pathomorphological changes in acute experimental pancreatitis and methods of their correction and prevention. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 103–106. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-103-106

Стяжкина Светлана Николаевна, профессор кафедры факультетской хирургии, д.м.н.

Кирьянов Николай Александрович, заведующий кафедрой патологической анатомии, профессор, д.м.н.

Михайлов Александр Юрьевич, ассистент кафедры общей хирургии, к.м.н.

Васильев Александр Дмитриевич, студент

Жуйкова Алина Андреевна, студент.

Акимов Антон Александрович, аспирант кафедры факультетской хирургии

Svetlana N. Styazhkina, Professor of the department of faculty surgery, MD, PhD

Nikolai A. Kiryanov, Professor, Head of chair of pathological anatomy, MD, PhD

Alexander Yu. Mikhailov, assistant professor of the department of general surgery, MD, PhD

Aleksandr D. Vasiliev, student

Alina A. Zhuikova, student

Anton A. Akimov, PhD student of the department of faculty surgery

✉ *Corresponding author:*

Васильев Александр Дмитриевич
Aleksandr D. Vasiliev
sasha133133@list.ru

* **Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.**

* **Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.**

Резюме

Цель исследования — изучение деструктивных процессов ткани поджелудочной железы, экстрапанкреатических изменений при экспериментальном остром деструктивном панкреатите (ЭОДП) с применением комбинации иммунокорректирующего препарата, ингибитора протеаз, нестероидного противовоспалительного средства.

Материалы и методы. Моделирование ЭОДП осуществлено на белых крысах ежедневным пероральным введением 1,5мл 40% раствора этанола на протяжении 90 дней, с последующим (после 60 дня) добавлением жировой диеты. Сформированы 3 группы (основная № 1, группы сравнения № 2 и № 3). Группа № 1 фармакологической поддержки не получала. Группе сравнения № 2 ежедневно внутривенно в хвостовую вену вводилось 1000 КИЕ апротинина в 1мл 0,9% р-ра NaCl, перорально азоксимера бромид 0,1 мг. Группе сравнения № 3 ежедневно вводились диклофенак 0,1мл 0,1% внутримышечно в область бедра, 1000 КИЕ апротинина в 1мл 0,9% р-ра NaCl внутривенно

в хвостовую вену. Выведение из эксперимента осуществлялось на 60-й и 90-е дни, проводилась патоморфологическая оценка изменений клеток поджелудочной железы, парапанкреатических структур, почек, брюшины, брыжейки, надпочечников.

Результаты и их обсуждение. При гистологическом исследовании поджелудочной железы на 60 день эксперимента в основной группе отмечался выраженный отек, паравазальная нейтрофильная инфильтрация, очаги субтотального некроза, в группах сравнения № 2, № 3 патоморфологические изменения менее выражены, отсутствовали зоны некроза. При гистологическом исследовании тканей, на 90 день некроз поджелудочной железы сохранялся, наблюдались экстрапанкреатические осложнения в почках, кишечнике, брюшине, брыжейке, надпочечниках; патологические изменения в тканях группы № 2 менее выражены.

Выводы. Комбинация фармакологических препаратов оказывает существенное влияние на деструктивные процессы в поджелудочной железе, развитие экстрапанкреатических осложнений. Одним из основных путей формирования эндогенной недостаточности представляется энтерогенный путь, минимально зависимый от фармакологической коррекции.

Ключевые слова: острый панкреатит, фармакокоррекция, ингибитор протеаз, патоморфологические изменения

Summary

Aim of the research: The research aims to study destructive processes of pancreatic tissue, extrapancreatic lesion in experimental sharp destructive pancreatitis (ESDP) with immune-correcting medication, protease inhibitor, non-steroidal anti-inflammatory agent.

Materials and methods. Modelling of ESDP was carried out on laboratory rodents and involved peroral use of 1.0–1.5 ml of proof spirit 40% during 90 days, with the follow-up (after 60 days) introduction of fad nutrition. The research engaged three groups: group 1 was treatment group (index group) and groups 2 and 3 were experimental groups. The group 1 did not get any pharmacological treatment. Group No.2 got daily intravenous dose of 1.0 1000 KIU of aprotinin into the tail vein and peroral azoximer bromide of 3 mg. Group 3 was treated with daily intramuscular injection of diclofenac of 0.1 ml 2.5% into femoral region and intravenous dose of 1.0 1000 KIU of aprotinin. Removal from the experiment was made in 60th and 90th days with the pathomorphological study of lesion in cells of pancreas, parapancreatic structures, kidneys, peritoneum, mesentery.

Research results and discussion. In histopathological examination of tissues of pancreas the overt edema, paravasal neutrophil infiltration, focal areas of subtotal necrosis were observed on the 60th day of experiment in treatment (index) group 1, whereas groups 2 and 3 showed less evident pathomorphological lesion and pancreatic necrosis was of focus nature. In histopathological examination of tissues on the 90th day, the pancreatic necrosis was retained and extrapancreatic complications in kidneys, intestines, peritoneum and mesentery were observable in groups 1 and 2. Pathomorphological lesion was less overt in group 3.

Conclusions. Combination of pharmacological medication has a significant impact on destructive processes in pancreas and the development of extrapancreatic complications. One way to develop endogenous impairment is enterogenous that is less responsive to medical treatment.

Keywords: sharp pancreatitis, pharmacological medication, protease inhibitor, pathomorphological lesion

Введение

Острый панкреатит (ОП) – одно из самых тяжелых заболеваний в ургентной хирургии, составляя 32–389 человек на 1 млн населения, занимает 2 место и уступает только острому аппендициту [1]. В последние годы увеличивается количество больных с деструктивными формами острого панкреатита, составляя 14–55%. Это люди трудоспособного возраста, т.к. большая часть приходится на возрастную группу 30–50 лет [1,2,3,4]. Летальность от тяжелых форм ОП остается на одном и том же уровне за последние 30 лет, и составляет 18–25% [5]. Многообразие клинических форм и осложнений ОП, предполагает значительный спектр существующих вариантов лечения [6]. При отсутствии

гнойных осложнений в течении острого некротического панкреатита, тактика лечения остаётся преимущественно консервативной. Перспективным является поиск эффективных, патогенетически обоснованных терапевтических мероприятий [7].

Одной из основных причин летальности при ОП является прогрессирующая полиорганная недостаточность, особенно у лиц с наличием сопутствующей патологией, развитие эндогенной интоксикации и осложнений при ОП. Важную роль играет синдром кишечной недостаточности, зависящий от тяжести поражения поджелудочной железы, явления парапанкреатита [8,9]. Развитие полиорганной недостаточности усугубляется сопровождающейся

при ОП иммуносупрессией, что обуславливает повышенную частоту развития деструктивных форм заболевания, приводит к повышению летальности [10] Работа посвящена анализу развития

панкреатического деструктивного процесса и экстрапанкреатических осложнений при экспериментальном остром деструктивном панкреатите (ЭОДП) при фармакологической коррекции.

Материалы и методы

В эксперименте было выбрано 40 особей белых лабораторных крыс женского пола в возрасте 3х месяцев, массой 200–220 г. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества. (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Всем особям ежедневно на протяжении 60 дней вводился 40% раствор этанола в объеме 3 мл перорально. Лабораторные крысы были разделены на 3 группы: группа № 1 (10 крыс) – основная, не получающая фармакологической поддержки; группа сравнения № 2 (15 особей), с ежедневным введением 1 мл 1000 КИЕ аprotинина внутривенно и азоксимера бромида 0,1 мг перорально; группа сравнения № 3 (15 особей), с ежедневным введением диклофенака 0,1 мл 0,1% внутримышечно и 1 мл 1000 КИЕ аprotинина внутривенно. По истечению 60 дней 5 особей из каждой группы лабораторных крыс были

выведены из эксперимента под эфирным наркозом посредством декапитации. Производился забор ткани поджелудочной железы для дальнейшего гистологического исследования с окраской гематоксилин-эозином.

На последующие 30 дней оставшиеся в эксперименте лабораторные крысы были переведены на жировую диету, при этом введение препаратов продолжалось в том же объеме. Использовалась следующая схема жировой диеты: 443 ккал / 100 г, белки 17%, углеводы 60%, 16% жиры [11]. По истечению 30 дней (90 день от начала эксперимента) крысы были выведены из эксперимента под эфирным наркозом посредством декапитации. Производился забор тканей почек, кишечника, брюшины, брыжейки для последующего гистологического исследования с окраской гематоксилин-эозином на световом микроскопе с 400-кратным увеличением.

Результаты

При гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы, на 60 день эксперимента (Рис. 1. *на цветной вклейке в журнал*) патоморфологические изменения можно увидеть у всех 3х групп, но выраженность данных различна. Субтотальный некроз был выявлен только у группы № 1, хотя признаки воспалительного процесса наблюдались во всех группах, выраженность их минимальна в гистологическом препарате группы № 2; переполнение цитоплазмы гранулами зимогена наблюдается во всех группах; застой секрета в выводящих протоках, деформация ацинусов наиболее выражена в основной группе № 1 и в группе сравнения № 3, у группы сравнения № 2 они также присутствуют, хотя и в меньшей степени чем у других групп.

При проведении гистологического исследования на 90 день эксперимента были отмечены различные патоморфологические изменения в тканях лабораторных крыс. Так, изменения в почках (Рис. 2.) в ходе эксперимента возникли во всех группах, при этом деструктивные изменения наиболее были выражены в группах № 2 и № 3 в виде явлений белковой дистрофии дистальных и проксимальных канальцев, кровоизлияниями в почечную ткань (группа № 3) и очагами некроза (группа № 2); у основной группы № 1 обнаружилась белковая дистрофия дистальных и проксимальных канальцев.

Наиболее сильные деструктивные изменения в стенке кишечника (Рис. 3.) были выражены при гистологическом исследовании группы № 3 – тотальное разрушение слизистой оболочки. При исследовании ткани кишечника у лабораторных крыс из группы № 2 отмечено повреждение эпителия слизистой оболочки.

При исследовании состояния брюшины (Рис. 4.) у группы № 2 отмечена небольшая лейкоцитарная инфильтрация; в группе № 3 инфильтрация носила больший характер.

Гистологическое состояние брыжейки (Рис. 5.) во всех трех группах также различно. Существенные деструктивные процессы выражены в ткани брыжейки группы № 3 – очаги жирового некроза. В основной № 1 и группе сравнения № 2 отмечена умеренная инфильтрация ткани брыжейки, также в группе № 1 выявлен васкулит.

Анализ структуры надпочечников (Рис. 6.) выявил следующие изменения: в основной группе № 1 и группе сравнения № 2 были выявлены изменения в виде вакуолизации клеток пучковой зоны коркового вещества надпочечников. При оценке структуры надпочечников группы сравнения № 3 вакуолизация цитоплазмы клеток распространялась уже на всю толщу коркового вещества.

Обсуждение

Модель ЭОДП показала свою информативность, эффективность, с успехом предоставив возможность рассмотреть процесс развития ОП и формирования экстрапанкреатических осложнений,

а также позволяет апробировать эффективную схему консервативного лечения острого панкреатита.

Несмотря на положительное влияние комплекса препаратов в нивелировании некротической

трансформации панкреатоцитов в основной группе, в группе № 3, отмечены значительные экстрапанкреатические изменения полиорганного характера, протекающего по типу «фатального каскада». Так со стороны органов выделения отмечены дистрофия канальцев и клубочков и кровоизлияния в ткань почек, органов пищеварения – выраженная деструкция слизистой оболочки толстого кишечника, воспалительная инфильтрация брюшины и брыжейки (вплоть до некроза жировой ткани брыжейки). Существенные изменения отмечены в тканях надпочечников группы № 3 – множественные очаги вакуолизации клеток по всей толще коркового вещества надпочечников. В группе сравнения № 2 отмечены менее выраженные деструктивные изменения панкреатоцитов чем в других группах, белковая дистрофия канальцев

почек (с очагами некроза), слущивание эпителия ворсин толстого кишечника, умеренная инфильтрация тканей брыжейки и незначительная у тканей брюшины.

Комбинация фармакологических препаратов оказывает существенное влияние на деструктивные процессы в поджелудочной железе и развитие экстрапанкреатических осложнений. Одним из основных путей формирования эндогенной недостаточности представляется энтерогенный путь, минимально зависимый от фармакологической коррекции.

Преобладающими в развитии неблагоприятных исходов при ОП является нарастающая полиорганная недостаточность, требующая индивидуального аналитического подхода в каждом клиническом случае.

Литература | References

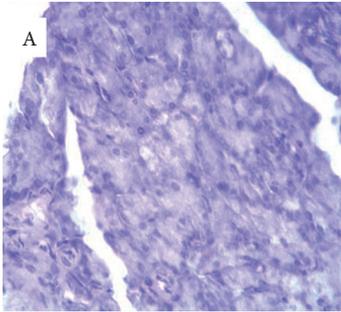
1. Острый панкреатит. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2019. С. 6.
Acute pancreatitis. Clinical recommendation MH RF. 2019. P. 6.
2. Рахимов Р. Р. Комплексный подход к диагностике и лечению инфицированного панкреонекроза / Р. Р. Рахимов // Пермский медицинский журнал. – 2016. – XXXIII, № 6. – С. 36–41.
Rakhimov R. R. Complex approach to diagnostics and management of infected pancreatonecrosis. Permian medical journal. 2016; XXXIII(6):36–41.
3. Munigala S., Yadav D. Case –fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population shows little change. *Pancreatologie*. 2016;16 (4): 512–550.
4. Seidi W., Sterel H., Depisch D. Die bilivre Pankreatitis neue Behandlungskonzepte. *Ada chir. Austriaca*. 2017, vol.21, no.4, pp. 225–259.
5. Багненко С. Ф., Гольцов В. Р., Савелло В. Е., Вашетко Р. В. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / Вестник хирургии им. Грекова. 2015. Т. 174, № 5. С. 86–92.
Bagnenko S. F., Golcov V. R., Savello V. E., Vashetko R. V. Classification of acute pancreatitis: current status of problem. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015, Vol.174, no. 5, pp. 86–92.
6. Родоман Г. В. Возможности коррекции системных нарушений при лечении больных с острым некротическим панкреатитом. // Родоман Г. В., Шалаева Т. И., Барганджия А. Б. / Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016 № 11
Rodoman G. V. Systemic disorders management in patients with acute pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016, no. 11.
7. Ермолов А. С. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита / А. С. Ермолов, Д. А. Благовестнов, М. А. Рогаль, Д. А. Омелянович // Хирургия. – 2016. № 10. С. 11–15.
Ermolov A. S. Long-term results of severe acute pancreatitis management. *The surgery*. 2016, no.10, pp. 11–15
8. Романов Э. И. Факторы летального исхода при панкреонекрозе / Э. И. Романов, П. С. Зубеев, М. К. Рыжков, А. А. Бодров // Вестник хирургии им. Грекова. 2014. Т. 173. № 4. С. 39–42.
Romanov E. I. Risk factors of fatal outcome in pancreatonecrosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2014, Vol.173, no.4, pp.39–42
9. Лызикив А. Н. Морфологические особенности экстрапанкреатического поражения внутренних органов при остром ферментативном парапанкреатите / А. Н. Лызикив, В. М. Майоров, З. А. Дундаров, Ю. Н. Авижец // Проблемы здоровья и экологии. 2014. № 1 (39) С. 61–66.
Lyzikov A. N. Morphological features of extrapancreatic lesion of internal organs in acute enzymatic parapancreatitis. *Problems of health and ecology*. 2014;1(39):61–66.
10. Акимов А. А. Острый панкреатит в молодом возрасте / The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium" / А. А. Акимов, С. Н. Стяжкина, А. А. Валинуров и др. 2018. Vol. 20. № 4. С. 18–21.
Akimov A. A. et al. Acute pancreatitis in young age/ The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium». 2018, Vol. 20, no. 4, pp.18–21.
11. Ковшик Г. Г., Храпова М. В., Душкин М. И. Особенности липидного и глюкозного обмена гипертензивной линии крыс НИСАГ. // Сибирский научный медицинский журнал. 2013. Т. 33. № 4. С. 5–11.
Kovshik G. G., Khrapova M. V., Dushkin M. I. Peculiarities of lipid and glucose metabolism in hypertensive rats of starin ISIAH. *Siberian scientific medical journal*. 2013, Vol. 33, no.4, pp. 5–11.

К статье

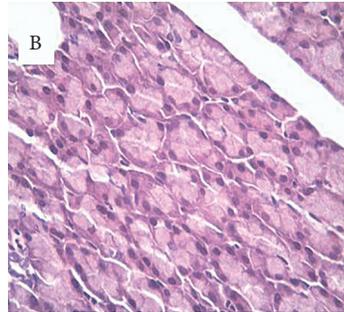
Патоморфологические изменения при остром экспериментальном панкреатите и способы их коррекции и профилактики (стр. 103–106)

To article

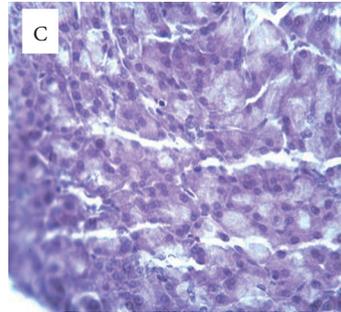
Pathomorphological changes in acute experimental pancreatitis and methods of their correction and prevention (p. 103–106)



А – основная группа № 1. Некроз ткани железы, лейкоцитарная инфильтрация стромы органа. Выраженная деформация ацинусов с застоем секрета в выводящих протоках. Переполнение цитоплазмы панкреатоцитов гранулами зимогена.

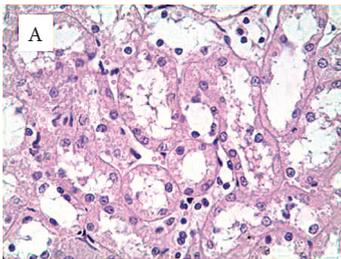


В – группа сравнения № 3. Лейкоцитарная инфильтрация стромы органа. Застой секрета в выводящих протоках железы. Цитоплазма панкреатоцитов полна гранул зимогена.

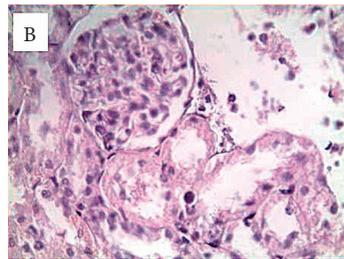


С – группа сравнения № 2. Лейкоцитарная инфильтрация стромы органа. Деформация ацинусов с застоем секрета в выводящих протоках. Переполнение цитоплазмы панкреатоцитов гранулами зимогена.

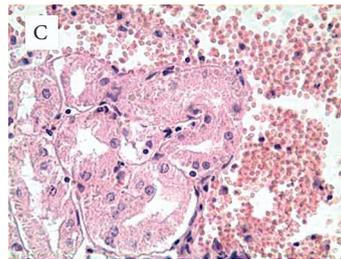
Рисунок 1. Поджелудочная железа. 60 день эксперимента. Ув ×400. Окраска гематоксилином и эозином.



А – основная группа № 1. Белковая дистрофия проксимальных и дистальных канальцев.

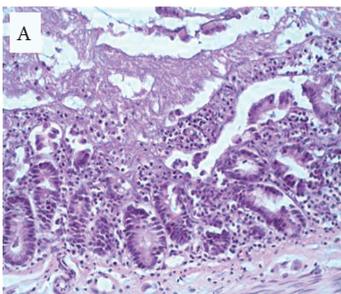


В – группа сравнения № 2. Белковая дистрофия проксимальных и дистальных канальцев с очагами некроза эпителиоцитов.

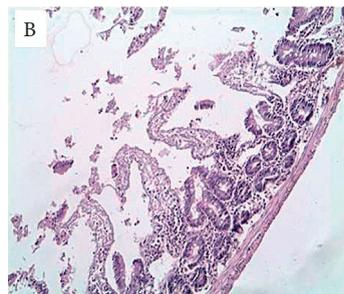


С – группа сравнения № 3. Белковая дистрофия проксимальных и дистальных канальцев, очаги геморрагий.

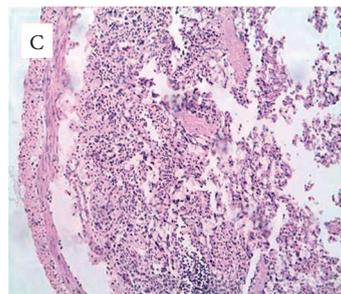
Рисунок 2. Почка. 90 день эксперимента. Ув ×400. Окраска гематоксилином и эозином.



А – основная группа № 1. Поверхностные изъязвления слизистой оболочки кишечника, интенсивная лейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя.



В – группа сравнения № 2. Слущивание эпителиальных клеток ворсин (оголение ворсин), лимфоцитарная инфильтрация подслизистого слоя.

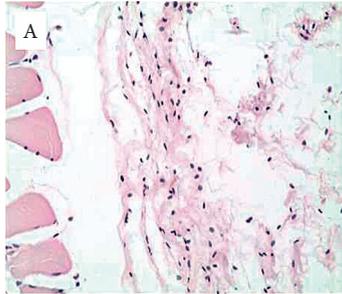


С – группа сравнения № 3. Интенсивная деструкция слизистой оболочки кишечника и инфильтрация лейкоцитами с развитием энтерита.

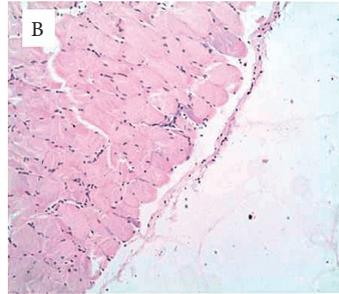
Рисунок 3. Стенка толстого кишечника. 90 день эксперимента. Ув. ×400. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 4.

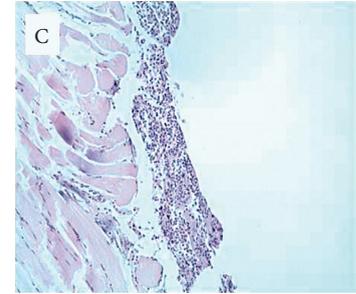
Брюшина. 90 день эксперимента. Ув. ×400. Окраска гематоксилином и эозином.



А – основная группа № 1. Отек и интенсивная инфильтрация лейкоцитами брюшины.



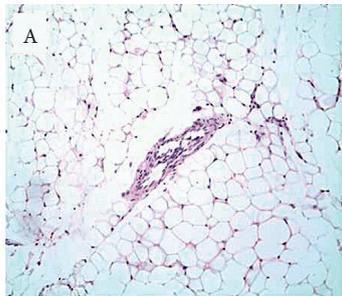
В – группа сравнения № 2. Незначительная лейкоцитарная инфильтрация брюшины.



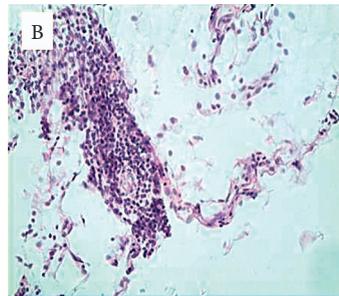
С – группа сравнения № 3. Умеренная воспалительная инфильтрация брюшины.

Рисунок 5.

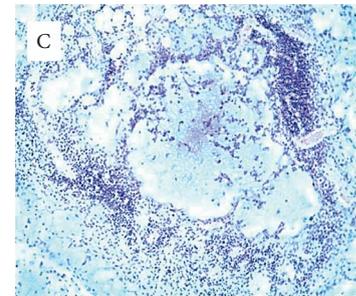
Брыжейка. 90 день эксперимента. Ув. ×400. Окраска гематоксилином и эозином.



А – основная группа № 1. Васкулиты в ткани брыжейки.



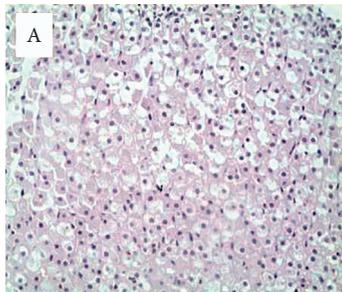
В – группа сравнения № 2. Умеренная инфильтрация лейкоцитами ткани брыжейки.



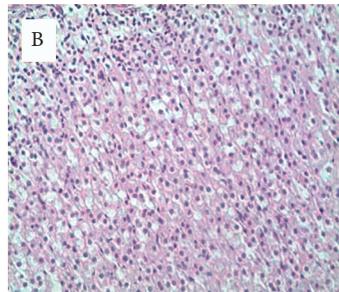
С – группа сравнения № 3. Умеренная инфильтрация лейкоцитами ткани брыжейки. Очаги жирового некроза брыжейки с массивной лейкоцитарной инфильтрацией.

Рисунок 6.

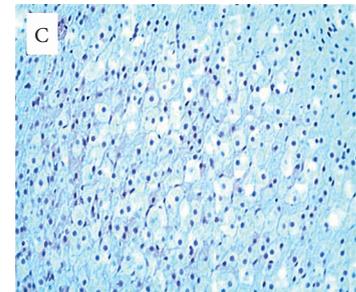
Надпочечник. 90 день эксперимента. Ув. ×400. Окраска гематоксилином и эозин.



А – основная группа № 1. Повышенная вакуолизация клеток пучковой зоны коркового вещества.



В – группа сравнения № 2. Повышенная вакуолизация клеток пучковой зоны коркового вещества.



С – группа сравнения № 3. Повышенная вакуолизация клеток коркового слоя.