

© Максим'юк В.В., 2012

УДК 616.37-002.1

## **ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГЕНЕРАЛІЗАЦІЇ ПАНКРЕАТИЧНОЇ ЛІПАЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ**

**В.В.Максим'юк**

*Кафедра хірургії (зав. – проф. І.Ю.Полянський) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

---

**Резюме.** В експерименті вивчені зміни активності панкреатичної ліпази в крові ворітної, нижньої порожнистої та стегнової вен. Установлено, що перебіг експериментального гострого панкреатиту впродовж перших трьох діб характеризується вираженою активацією панкреатичної ліпази та її системною генералізацією, що створює умови для реалізації дистанційного ліполітичного ушкодження органів і тканин.

**Ключові слова:** ліпаза, гострий панкреатит.

---

Одним з важливих механізмів розвитку гострого панкреатиту (ГП) та подальшого деструктивного ураження тканин підшлункової залози (ПЗ) є внутрішньоацинарна активація її ферментів [1-3]. Невід'ємною складовою такого аутокаталітичного процесу є наростання трипсиніндукованої активності фосфоліпази А, яка володіє вираженою мембранотоксичною дією. Ураження мембран ацинарних клітин робить їх проникними для активованої панкреатичної ліпази, яка реалізує свій місцевий патологічний вплив шляхом гідролізу внутрішньоклітинних гліцеридів з утворенням жирних кислот. Це призводить до розвитку жирового некрозу ПЗ, що супроводжується вивільненням тканинної ліпази і, як наслідок, потенціює місцеву ушкоджувальну дію ліполітичних ферментів. Окрім цього, при розвитку ГП відбувається активне надходження панкреатичної ліпази в системний кровотік, що може стати причиною ураження багатьох органів і систем, зокрема, підшкірно-жирової клітковини та кісткового мозку [4-7]. Проте, незважаючи на численні дослідження

патогенетичної ролі панкреатичної ліпази при ГП, шляхи її розповсюдження, а також механізми системного альтераційного впливу вивчені недостатньо. Подібні дані можуть поглибити сучасні уявлення про патогенез ГП, а також сприяти розробленню нових методів його діагностики і лікування та профілактики ускладнень.

**Мета дослідження:** дослідити в експерименті нові ланки патогенезу ГП шляхом вивчення активності ліпази в різних ланках венозного русла.

**Матеріал і методи.** Об'єктом експериментальних досліджень були 63 статевозрілі сірі кролі масою 8-10 кг, у яких перед ініціацією ГП виконували катетеризацію стегнової, ворітної та нижньої порожнистої вен. Експериментальний ГП моделювали за власною методикою, суть якої полягає у відтворенні протокової гіпертензії шляхом перев'язування вивідної біліопанкреатичної протоки з наступним введенням у тканини ПЗ розчину медичної жовчі з трипсином. Збір крові проводили до моделювання ГП, а також на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му і 14-ту доби з моменту його ініціації. Одночасно

аналізували морфологічні прояви ГП. Активність ліпази крові визначили колориметричним методом за P.Fassati et al. [8].

При виконанні досліджень дотримувалися положень Гельсінської декларації з прав людини, Ванкуверської конвенції про біомедичні дослідження (1979, 1994). Статистичне оброблення одержаних результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703) та програми Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001). Статистичну залежність між величинами перевіряли шляхом визначення критерію Ст'юдента.

**Результати дослідження та їх аналіз.** Установлено, що на 24-ту год перебігу ГП визначався набряк ПЗ з наявністю окремих субкапсулярних вогнищевих крововиливів. Через 72 год з часу ініціації ГП констатували наростання набряку ПЗ та прилеглих тканин, місцеву гіперемію очеревини, збільшення кількості вогнищевих крововиливів, появу стеатонекрозів та геморагічного перитонеального ексудату. На 5-7 доби експерименту виявлялися вірогідні ознаки прогресуючого поширеного геморагіч-

ного панкреонекрозу: виражений набряк ПЗ з наявністю поширених вогнищ геморагічної імбібіції місцевих тканин, дифузних крововиливів і стеатонекрозів.

При вивченні активності ліпази крові в різних ланках венозного русла (таблиця) установлено, що до моделювання ГП величина цього показника у крові стегнової вени становила  $113,3 \pm 39,28$  Од/л, у крові ворітної вени –  $136,09 \pm 21,96$  Од/л, нижньої порожнистої –  $155,5 \pm 10,24$  Од/л. При цьому наведені величини вірогідно між собою не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Через 24 год з часу ініціації ГП спостерігали різке зростання активності ліпази у крові всіх досліджених ланок венозного русла – в середньому втричі ( $p < 0,001$ ). При цьому активність ліпази крові нижньої порожнистої вени сягала  $545,07 \pm 34,94$  Од/л і була вірогідно вищою, ніж у крові стегнової та ворітної вен ( $426,43 \pm 41,06$  і  $434,1 \pm 39,47$  Од/л відповідно,  $p < 0,05$ ).

На 72-гу год розвитку експериментального ГП рівень активності амілази крові у всіх венозних руслах в середньому вдвічі перевищував вихідні показники ( $p < 0,001$ ), проте був вірогід-

Таблиця

**Активність ліпази венозної крові в різні терміни перебігу гострого панкреатиту в експерименті (Од/л)**

Час з моменту моделювання панкреатиту	Активність ліпази крові (Од/л)		
	Стегнова вена	Ворітна вена	Нижня порожниста вена
	a	b	c
Контроль (до моделювання), n=63	$113,30 \pm 39,28$	$136,09 \pm 21,96$	$155,50 \pm 10,24$
Панкреатит 24 год, n=63	$426,43 \pm 41,06$ $P_{1-2} < 0,001$	$434,10 \pm 39,47$ $P_{1-2} < 0,001$	$545,07 \pm 34,94$ $P_{1-2} < 0,001$ , $P_{c-a,b} < 0,05$
Панкреатит 72 год, n=57	$210,43 \pm 21,71$ $P_{1,2-3} < 0,001$	$228,81 \pm 24,95$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,001$	$295,10 \pm 19,81$ $P_{1,2-3} < 0,001$ , $P_{c-a} < 0,01$ , $P_{c-b} < 0,05$
Панкреатит 5 діб, n=44	$77,70 \pm 19,79$ $P_{2,3-4} < 0,001$	$84,81 \pm 24,77$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$	$96,9 \pm 17,41$ $P_{1-4} < 0,01$ $P_{2,3-4} < 0,001$
Панкреатит 7 діб, n=39	$70,35 \pm 11,42$ $P_{2,3-5} < 0,001$	$73,43 \pm 9,73$ $P_{2,3-5} < 0,001$	$72,74 \pm 16,48$ $P_{1,2,3-5} < 0,001$
Панкреатит 14 діб, n=25	$57,35 \pm 17,21$ $P_{2,3-6} < 0,001$	$55,43 \pm 11,32$ $P_{1-6} < 0,05$ $P_{2,3-6} < 0,001$	$70,09 \pm 15,37$ $P_{1,2,3-6} < 0,001$

Примітка: наведено тільки статистично вірогідні відмінності.

но нижчим, ніж на 24-ту год перебігу захворювання ( $p < 0,001$ ). При цьому активність ліпази крові нижньої порожнистої вени становила  $295,1 \pm 19,81$  Од/л і вірогідно перевищувала такий показник у крові стегнової та ворітної вен ( $210,43 \pm 21,71$  і  $228,81 \pm 25,95$  Од/л відповідно;  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно).

На 5-ту і 7-му доби перебігу експериментального ГП тенденція до подальшого зниження рівня активності ліпази зберігалася – у крові всіх вен у порівнянні з 3-ю добою була вірогідно нижчою в середньому втричі, а в порівнянні з першою добою – аж у 5 разів.

Рівень активності ліпази крові стегнової, ворітної та нижньої порожнистої вен як на 5-ту, так і на 7-му добу вірогідно між собою не відрізнявся ( $p < 0,001$ ). Разом з тим, активність ліпази крові нижньої порожнистої вени у вказані терміни була вірогідно нижчою, ніж до ініціації ГП ( $p < 0,001$ ), у той час як аналогічні показники в крові стегнової і ворітної вен вірогідно між собою не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

На 14-ту добу експерименту активність ліпази крові в різних венозних руслах вірогідно між собою не відрізнялася (у стегновій вені –  $57,35 \pm 17,21$ , у ворітній –  $55,43 \pm 11,32$ , у порожнистій –  $70,09 \pm 15,37$  Од/л;  $p > 0,05$ ). При цьому рівень ліпаземії у крові ворітної та нижньої порожнистої вен був вірогідно нижчим, ніж до моделювання ГП ( $p < 0,05$  і  $p < 0,001$  відповідно).

Аналіз наведених результатів свідчить, що при експериментальному ГП зростання активності ліпази крові спостерігається впродовж перших 3 діб. При цьому рівень ліпази крові нижньої порожнистої вени вірогідно вищий, ніж у крові стегнової та ворітної вен. На нашу думку, це є свідченням генералізації панкреа-

тичної ліпази шляхом її транслокації з ПЗ у ворітну вену з наступним транзитом через печінку та потраплянням у нижню порожнисту вену, легені та системний кровотік.

При подальшому прогресуванні експериментального ГП з розвитком поширеного некротичного ураження ПЗ (5-14 доби експерименту) виявлена вірогідна тенденція до зниження активності ліпази крові у досліджених ланках венозного русла. На 14-ту добу активність ліпази крові у ворітній та порожнистій венах знижується нижче вихідного рівня ( $p < 0,05$  і  $p < 0,001$  відповідно). Вважаємо, що такі зміни свідчать про те, що розвиток поширеного некротичного ураження ПЗ супроводжується зменшенням активності ліпази в її тканинах, і, як наслідок, зниженням ліпаземії в центральному та периферійному відділах венозного русла.

**Висновки та перспективи наукового пошуку.** 1. Перебіг експериментального гострого панкреатиту впродовж перших трьох діб характеризується вираженою активацією панкреатичної ліпази та її системною генералізацією, що створює умови для реалізації дистанційного ліполітичного ушкодження органів і тканин. 2. Аналіз одержаних результатів підтверджує необхідність розроблення нових методів лікування гострого панкреатиту, спрямованих на попередження реалізації місцевої та дистанційної патологічної дії активованих ферментів підшлункової залози, зокрема, панкреатичної ліпази. 3. Перспективним є подальше вивчення особливостей розвитку місцевого аутокаталітичного процесу та ферментемії при гострому панкреатиті, що може бути основою для з'ясування нових ланок патогенезу та обґрунтування ефективних методів лікування цієї патології.

## Література

1. Агаев Б.А. Комплексное лечение острого панкреатита / Б.А.Агаев, З.Е.Джафарли // *Хирургия*. – 2010. – № 4. – С. 63-66.
2. Бескосный А.А. Критерии прогноза тяжелого течения острого панкреатита / А.А.Бескосный, С.А.Касумьян // *Анн. хирург. гепатол.* – 2003. – № 2. – С. 24-32.
3. Kimura W. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats / W.Kimura, J.Mossner // *International J. of Pancreatol.* – 1996. – Vol. 20, № 3. – P. 177-184.
4. Козлов А.В. Методы определения активности липазы / А.В.Козлов, М.Д.Балыбина, Е.Н.Ребякова // *Terra medica*. – 2008. – № 2. – С. 3-10.
5. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis / G.Wang, C.Gao, D.Wei [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 12. – P. 1427-1430.
6. Chang J.W.Y. Diagnosing acute pancreatitis: amylase or lipase? / J.W.Y.Chang, C.H.Chung // *Hong Kong J. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 20-25.
7. Lowenfels A. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology and prognosis / A.Lowenfels, P.Maisonneuve, T.Sullivan // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 97-103.
8. Kinetic colorimetric assay of lipase in serum / P.Fassati, M.Ponti, P.Paris [et al.] // *Clin. Chem.* – 1992. – Vol. 38. – P. 211-215.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЛИПАЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

**Резюме.** В эксперименте изучены изменения активности панкреатической липазы в крови воротной, нижней полой и бедренной вен. Экспериментальный острый панкреатит в течение первых трех суток характеризуется выраженной активацией панкреатической липазы и ее системной генерализацией, что создает условия для дистанционного липолитической повреждения органов и тканей.

**Ключевые слова:** липаза, острый панкреатит.

**PATHOGENETIC ASPECTS OF PANCREATIC LIPASE SPREADING IN EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS**

**Abstract.** Changes of the activity of pancreatic lipase in the blood of the portal femoral veins and the inferior vena cava have been studied in an experiment. It has established that the course of experimental acute pancreatitis during the first three 24-hour periods is characterized by a marked activation of pancreatic lipase and its systematic spreading, creating conditions for implementing remote lipolytic damage of organs and tissues.

**Key words:** lipase, acute pancreatitis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 02.10.2011 р.

Рецензент – д. мед. н. І.В.Шкварковський (Чернівці)