

19 ТОМ

2014 1

ISSN 1995-5464



ОРГАН МЕЖДУНАРОДНОЙ
ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
[ANNALS OF SURGICAL HEPATOLOGY]

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ



ВМДАР

Острый панкреатит: морфологические аспекты течения заболевания

Фирсова В.Г.¹, Паршиков В.В.¹, Кузнецов С.С.¹, Бугрова М.Л.¹, Яковлева Е.И.¹

¹ Нижегородская государственная медицинская академия; 603005, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1, Российская Федерация

² ГБУЗ НО "Городская больница №35"; 603089, г. Нижний Новгород, ул. Республиканская, 47, Российская Федерация

Цель. Изучение ультраструктурных изменений в поджелудочной железе при различных клинических вариантах острого панкреатита.

Материал и методы. Провели морфологическое исследование поджелудочной железы у 11 пациентов с острым панкреатитом тяжелого течения на гистологическом и ультраструктурном уровнях. В работе использовали материал интраоперационной биопсии поджелудочной железы в разные фазы болезни, а также данные аутопсий.

Результаты. В начальный период заболевания у человека реализуются различные механизмы гибели клеток поджелудочной железы: некроз и апоптоз. Преобладающие некрозы ассоциированы с крайне тяжелой течением и быстрым прогрессирующим поворотом в неолетальность. В течении острого панкреатита может происходить смена апоптоза на некроз. Клинически это выражается в нарастании системной воспалительной реакции, тяжести состояния больного. Деструктивный процесс в поджелудочной железе не завершается длительно время. Через 2,5 мес от начала болезни большинство островных клеток еще значительно повреждено, что необходимо учитывать при планировании терапии.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о морфологической гетерогенности больных острым панкреатитом не только с точки зрения объема деструкции, но и с точки зрения различий в типах клеточной смерти. Необходимо дальнейшее исследование для уточнения роли апоптоза и некроза при деструктивном панкреатите, их влияния на тяжесть, развитие осложнений и исход заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, деструктивный панкреатит, панкреонекроз, некроз, апоптоз.

Acute Pancreatitis: Morphological Issues in Development of the Disease

Firsova V.G.¹, Parshikov V.V.¹, Kuznetsov S.S.¹, Bugrova M.L.¹, Yakovleva E.I.¹

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy; 10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

² Nizhny Novgorod Municipal Hospital No 35; 47, Republicanstaya str., Nizhny Novgorod, 603089, Russian Federation

Aim. To study ultrastructural pancreatic parenchyma changes in different types of acute pancreatitis.

Materials and Methods. Morphological including histological and ultrastructural examination of pancreas was performed in 11 patients with severe acute pancreatitis. Intraop biopsy samples at different disease stages, as well as autopsy material were used in this study.

Results. Different mechanisms of pancreatic cells death are involved at the initial stage of the disease, i.e. necrosis and apoptosis. Predominant necrosis is usually associated with extremely severe course of the disease and rapid multiorgan failure progression. Apoptosis can alternate into necrosis in the natural course of acute pancreatitis, manifesting clinically in aggravation of systemic inflammation and severity of symptoms. Destructive process in the pancreas is sustained for a long period of time. After 2.5 months from the onset of the disease the majority of acinar cells still demonstrate substantial signs of damage, which should be taken into account in treatment plans.

Conclusion. Presented findings are indicative of morphological heterogeneity in acute pancreatitis, encompassing both – volume of tissue destruction and different types of cell death involved. Further studies are required to elucidate particular roles of necrosis and apoptosis in destructive pancreatitis, their input into severity of the disease, development of complications and clinical outcomes.

Key words: acute pancreatitis, destructive pancreatitis, pancreonecrosis, necrosis, apoptosis.

Введение

Острый панкреатит, согласно симпозиуму в Атланти (1992), был определен как острый воспалительный процесс поджелудочной железы, в который могут также вовлекаться перипанкреатические ткани и (или) другие органы и системы [1]. Широкая распространенность, значительное число неблагоприятных для здоровья и жизни исходов болезни явились причинами давнего интереса морфологов, патофизиологов и клиницистов к данной проблеме. В многочисленных работах разносторонне исследуются этиология, патогенез, диагностика, прогнозирование, лечение острого панкреатита.

Тем не менее целый ряд ключевых вопросов до настоящего времени не имеет ответа [2–4]. Представление о деструктивном панкреатите как о последовательном развитии некроза паренхимы поджелудочной железы, а затем локального и системного воспаления фактически приводит к постулированию однотипности протекающих патологических процессов при этом заболевании, тяжесть которого будет определяться объемом деструкции. Такой подход не позволяет объяснить многообразие клинических вариантов острого панкреатита, а именно развитие тяжелых форм при относительно небольшом объеме погибшей ткани поджелудочной железы, образование у одних больных ограниченного жидкостного скопления, а у других – обширной перипанкреатической флегмоны при схожих предпосылках возникновения внутреннего панкреатического свища и пр.

Моделирование заболевания в эксперименте предоставляет важную информацию о сути происходящих процессов [5–9]. Однако при этом не учитывается влияние множества факторов, таких как анатомо-функциональные особенности поджелудочной железы, ее состояние до развития

некроза, преморбидный фон пациента, характер и сроки проводимой терапии или оперативного пособия. Остается недостаточно раскрытым, что происходит в поджелудочной железе в самый ранний период развития заболевания, какова динамика воспаления и повреждения, какие процессы ответственны за отчетливую фазовость течения. Данные рандомизированных исследований по сравнительно эффективности лекарственных препаратов, методов эфферентной терапии, различных видов хирургического пособия часто носят противоречивый характер, что отражает выраженную гетерогенность пациентов даже в категории тяжелых. Это определяет неоднозначность лечебной тактики и является важнейшей с практической точки зрения проблемой.

Изложенное определяет необходимость изучения ультраструктурных изменений в поджелудочной железе при различных клинических вариантах острого панкреатита, в том числе *in vivo*.

Материал и методы

В исследование были включены 11 пациентов, обследованных за период с 2010 по 2012 г., с диагнозом "острый панкреатит тяжелого течения". Возраст больных варьировал от 23 до 81 года (средний возраст – 52 года), женщины было 4, мужчин 7. Развитие полной или частичной ПОН в 1-е сутки болезни отмечено у 8 больных. Летальный исход заболевания наступил в 9 наблюдениях, в том числе в 7 – в течение 1–2 нед заболевания на фоне прогрессирующей ПОН и в 2 – в поздние сроки от гнойно-септических осложнений. Образцы для морфологического исследования забирали во время оперативного вмешательства в разные фазы течения заболевания, а также при аутопсии. Интравенозную биопсию выполняли иглой 18 G с измененной длиной биопсийного окна 4–14 мм. Гистологи-

Фурсова Виктория Глебовна – канд. мед. наук, врач-хирург, заместитель-руководитель ГБУЗ НО "Городская больница №35". **Паршиков Владимир Вячеславович** – доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Корсакова Нижегородской государственной медицинской академии. **Казнетов Сергей Станиславович** – доктор мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии той же академии, зам. заведующего патоморфологическим отделением областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. **Бугрова Марина Леонидовна** – канд. биол. наук, доцент, зам. отдела электронной микроскопии Центральной научно-исследовательской лаборатории Института прикладной и фундаментальной медицины Нижегородской государственной медицинской академии. **Яковлева Евгения Ивановна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии Центральной научно-исследовательской лаборатории Института прикладной и фундаментальной медицины той же академии.

Для корреспонденции: Фурсова Виктория Глебовна – г. Нижний Новгород, 603163, ул. Г. Лопатина, 12/2–31.
Тел.: 8-904-922-51-95. E-mail: victoria.fursova@mail.ru

Fursova Victoria Glebovna – Cand. of Med. Sci., Surgeon, Anesthesiologist and Resuscitologist, Surgical Department, Nizhny Novgorod Municipal Hospital No 35. **Parshikov Vladimir Vyacheslavovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Chair of Hospital Surgery, Nizhny Novgorod State Medical Academy. **Kaznetsov Sergey Stanislavovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Chair of Pathological Anatomy, the same Academy. **Bugrova Marina Leonidovna** – Cand. of Biol. Sci., Docent, Head of Electronic Microscopy Department, Central Scientific Research Laboratory, Institute of Applied & Fundamental Medicine, the same Academy. **Yakovleva Evgeniya Ivanovna** – Cand. of Biol. Sci., Senior Researcher, the same Department.

For correspondence: Fursova Victoria Glebovna – Apt. 3, 12/2, G. Lopatina str., Nizhny Novgorod, 603163, Russian Federation. Phone: +7-904-922-51-95. E-mail: victoria.fursova@mail.ru

ческие препараты окрашивали гематоксилином и эозином, изучали с помощью световой микроскопии. Для электронно-микроскопического анализа приготовления препаратов проводили стандартным способом [10]. Материал фиксировали в 2,5% растворе глютарового альдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) с дополнительной фиксацией в 1% растворе тетроксиде осмия (OsO_4), заливали в смесь эпон с арадитом. Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме UC7 Leica, контрастировали уранилцитратом и цитратом свинца, просматривали на трансмиссионном микроскопе Morgagni 268D (FEI).

● Результаты

В начальную фазу развития острого панкреатита при гистологическом исследовании наблюдали зоны некроза ткани поджелудочной железы, занимающие от 20 до 96% площади препарата (рис. 1). Вокруг участков деструкции формировались воспалительные клеточные инфильтраты, а также отмечались различные формы поврежденной ацинарных клеток. Выраженность воспалительной реакции и число панкреатоцитов с необратимыми формами повреждения варьировали. Клеточные инфильтраты были представлены мононуклеарами и сегментоядерными лейкоцитами. У самой тяжелой категории больных с развитием и персистенцией ПОН ($n = 8$) в 7 наблюдениях площадь некроза в препаратах составила более 70%. Наличие обширных некротических зон сочеталось с интенсивным перифокальным воспалением (рис. 2). У 1 пациента с ранней ПОН и летальным исходом в течение первой недели заболевания площадь некроза была менее 20%, а перифокальная воспалительная реакция была крайне скудной (рис. 3). У всех больных определялись расстройства микроциркуляции в виде тромбозов, сладжа, эритроцитозия эритроцитов (рис. 4). Через 2 нед от начала заболевания в гистологической картине присутствовали все основные патоморфологические феномены некроза, воспаления, фиброза. Имели место и участки сохранной паренхимы поджелудочной железы (рис. 5). В 2 наблюдениях в динамике отмечали увеличение площади некроза в препаратах по сравнению с начальной фазой, что клинически соответствовало ухудшению в состоянии пациентов, нарастанию ПОН. В поздние сроки заболевания у пациента, погибшего от гнойно-септических осложнений, в аутопсийном материале на фоне выраженного фиброза сохранялись участки некроза, занимающие до 15% площади препарата (рис. 6).

Исследование ультраструктуры поджелудочной железы при тяжелой панкреатите с быстрым развитием и прогрессированием ПОН, ранним летальным исходом выявило изменения клеток ПЖ в виде вакуолизации или уплотнения цито-

плазмы, отека и пикноза ядер, набухания и редукции органелл, что соответствовало некрозу клетки (рис. 7, 8). У больного без признаков ПОН на момент госпитализации при сроке заболевания менее 12 ч в биоптатах преобладали панкреатоциты в целом с сохранной структурой. Ацинарные клетки находились в разных фазах секреторного цикла, содержали 1 или 2 ядра с хорошо выраженным ядрышком, комплекс Гольджи с признаками гиперплазии (рис. 9, а). В некоторых клетках находились ядра с плотной карноплазмой. Гравулярный эндоплазматический ретикулум, локализованный в базальной части панкреатоцитов, был представлен близко расположенными цистернами. Последние в ряде клеток были расширены, иногда вплоть до образования вакуолей. Только в отдельных полях зрения отмечалась потеря параллельного расположения цистерн. В некоторых клетках наблюдались вакуоли с гомогенным слабоосмофильным содержимым, аналогичным гранулам пролактома (рис. 9, б). Митохондрии имели выстинутую форму и плотный матрикс. В апикальной части клеток присутствовало значительное число гомогенных гранул. Центральная ацинарная проток была заполнена слабоосмофильным гомогенным материалом, ультраструктура эпителия межацинарных протоков была сохранена. Признаки дистрофии обнаруживались лишь в отдельных клетках в виде просветления цитоплазмы, набухания митохондрий с частичной деструкцией крист, расширения ядерных пор, появления миелиноподобных структур, накопления липидов и вторичных лизосом (рис. 9, в).

На 4-е сутки болезни у этого же пациента в большинстве клеток хроматин конденсировался в периферической зоне ядра, ядерная мембрана была деформирована, сморщена, то есть имелись признаки начинающегося апоптоза (рис. 9, г). В цитоплазме наблюдалось увеличение цистерн, заполненных пролактоном, формирование вакуолей больших размеров со среднеосмофильным материалом (рис. 9, д). Число гранул гомогенов было значительно уменьшено, а в нескольких полях зрения определялся некроз. В интерстиции находились единичные нейтрофилы и эритроциты, липидные капли и детрит. В повторных биоптатах на 15-е и 17-е сутки ин "сохранены", но находившиеся в состоянии апоптоза панкреатоциты не выявлялись. Преобладал некроз клеток со множеством макрофагов, сегментоядерных лейкоцитов и фибробластов (рис. 9, е, ж). Через 2,5 мес от начала заболевания большинство ацинарных и межацинарных протоковых клеток были еще значительно изменены, находились в состоянии отека, вакуолизации. В ряде клеток наблюдалось сохранение некоторой активности: определялся зернистый эндоплазматический ретикулум, множество гранул

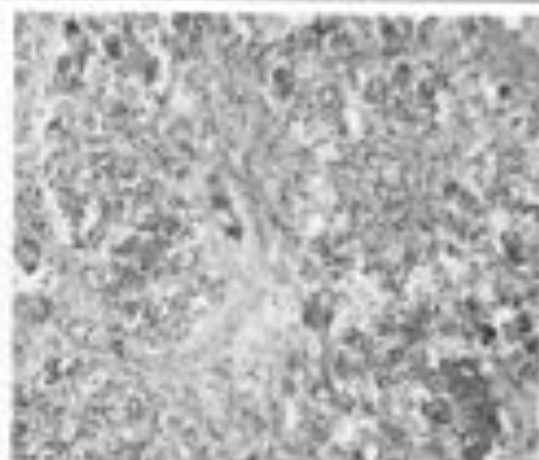


Рис. 1. Микрофото. Интратрансформационная биопсия поджелудочной железы. Ранняя фаза течения острого панкреатита. Некроз более 90% площади препарата. $\times 400$

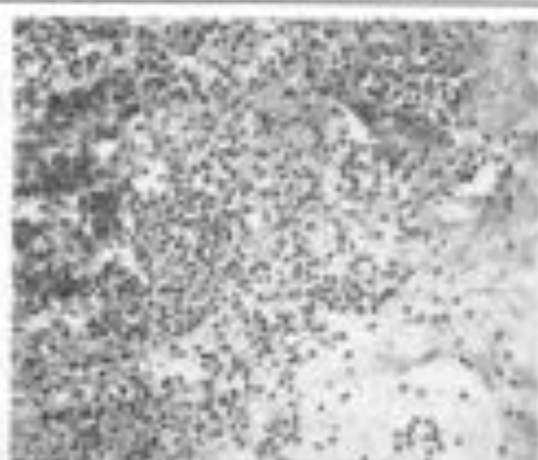


Рис. 2. Микрофото. Интратрансформационная биопсия поджелудочной железы. Ранняя фаза течения острого панкреатита. Некроз более 90% площади препарата. Выявленные perifокальные воспалительные реакции (стрелка). $\times 100$

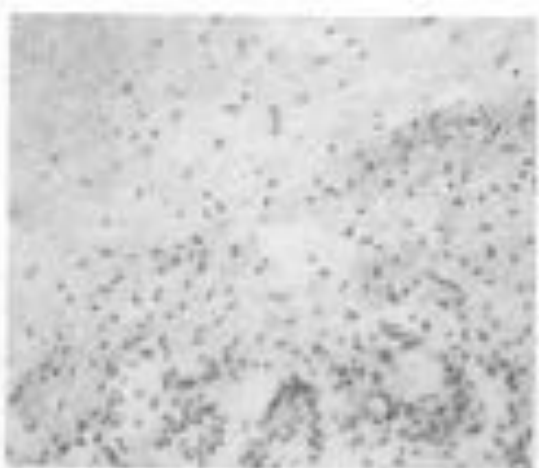


Рис. 3. Микрофото. Интратрансформационная биопсия поджелудочной железы. Прогрессирующая ПСОП, летальный исход в раннюю фазу заболевания. Перифокальная воспалительная реакция не выражена. $\times 200$



Рис. 4. Микрофото. Интратрансформационная биопсия поджелудочной железы. Ранняя фаза течения острого панкреатита. Расстройства микроциркуляции: полицитемия, сгусток, интраваскулярные эритроциты (стрелка). $\times 100$

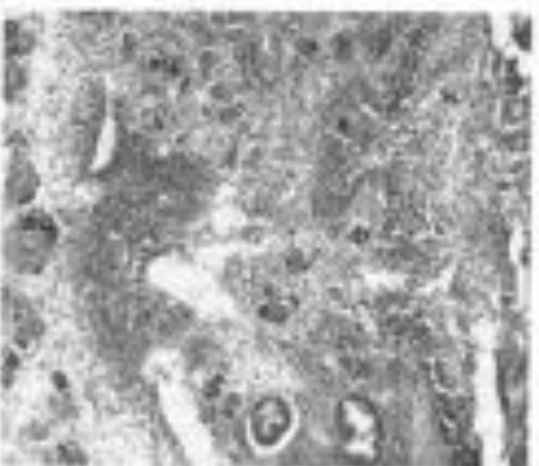


Рис. 5. Микрофото. Интратрансформационная биопсия поджелудочной железы. Вторая стадия развития геморрагического панкреонекроза. Представлены все основные гистоморфологические феномены — некроз (н), воспаление (в), фиброз (ф), мелкие очаги сохранившейся островковой ткани (от). $\times 100$

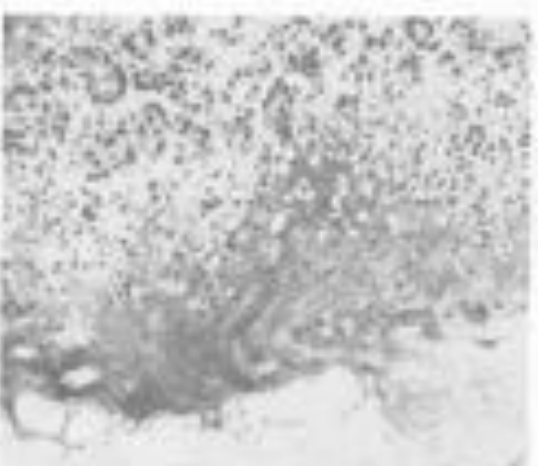


Рис. 6. Микрофото. Поджелудочная железа, аутопсия, 2,5 мес. от развития геморрагического панкреонекроза. Участки некроза на фоне сохранившейся паренхимы и фиброза. $\times 200$

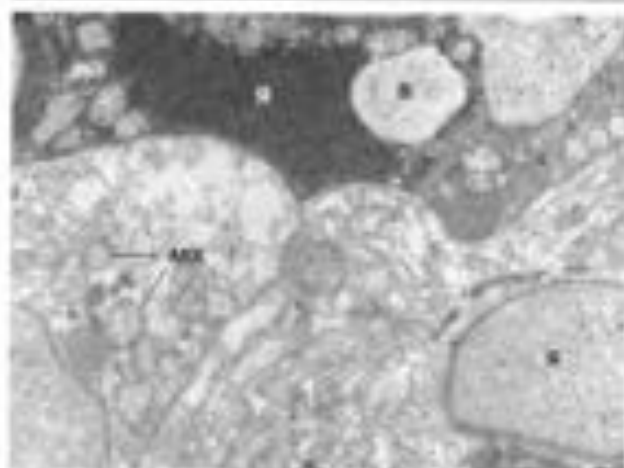


Рис. 7. Электронное микрофото. Ультраструктура поджелудочной железы, ранняя фаза тяжелого острого панкреатита с быстрым прогрессированием ПНН. Некроз панкреатоцитов: ядро в виде оттока и тонкая, набухшая митохондрия с частичной деструкцией крист, вакуолизация цитоплазмы. $\times 7100$

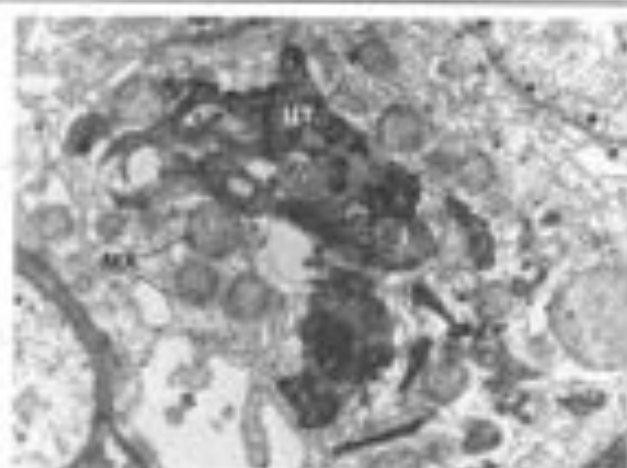


Рис. 8. Электронное микрофото. Ультраструктура поджелудочной железы, ранняя фаза тяжелого острого панкреатита с быстрым прогрессированием ПНН. Некроз панкреатоцитов: отсутствие ядра в клетке, уменьшение числа оргanelл, отек и очаговое уплотнение цитоплазмы. $\times 7100$

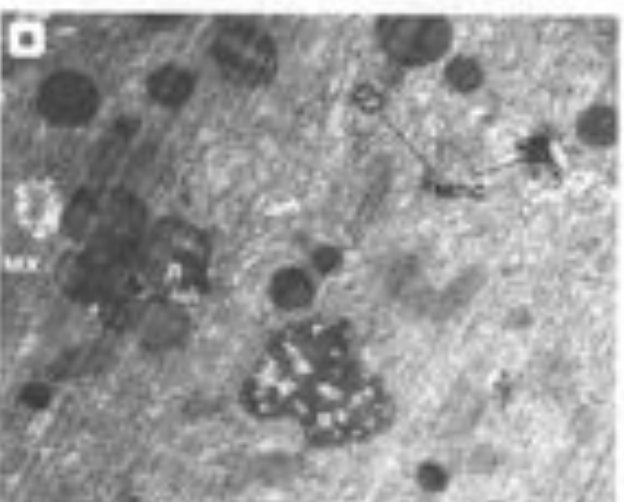
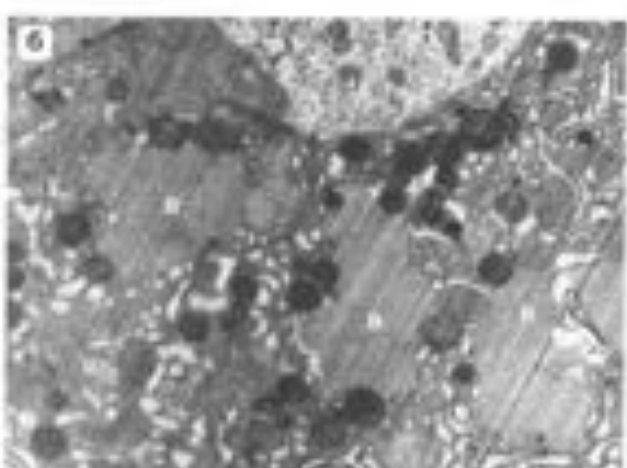
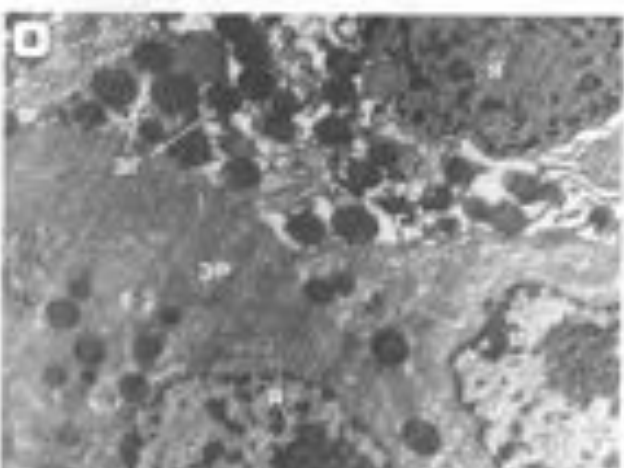


Рис. 9. Электронное микрофото. Тяжелый острый панкреатит

а — 1-4 суток заболевания, признаки ПНН отсутствуют; сохранный панкреатоцит: ядро клетки с хорошо выраженным ядрышком, гранулярный эндоплазматический ретикулум с параллельным расположением цистерн, комплекс Гольджи с признаками гиперплазии, многочисленные трикулы в разных стадиях созревания. $\times 7100$

б — 1-4 суток заболевания; вакуоли с гомогенным, слабоосмаофильным содержанием, аморфными гранулами пролиферации. $\times 7100$

в — 1-4 суток заболевания, дистрофия панкреатоцитов: просветление цитоплазмы, митохондрия набухшая, с частичной деструкцией крист, ядромегирия расширена, комплекс Гольджи редуцирован, появление митохондриальных структур и липидных вclusions. $\times 7100$

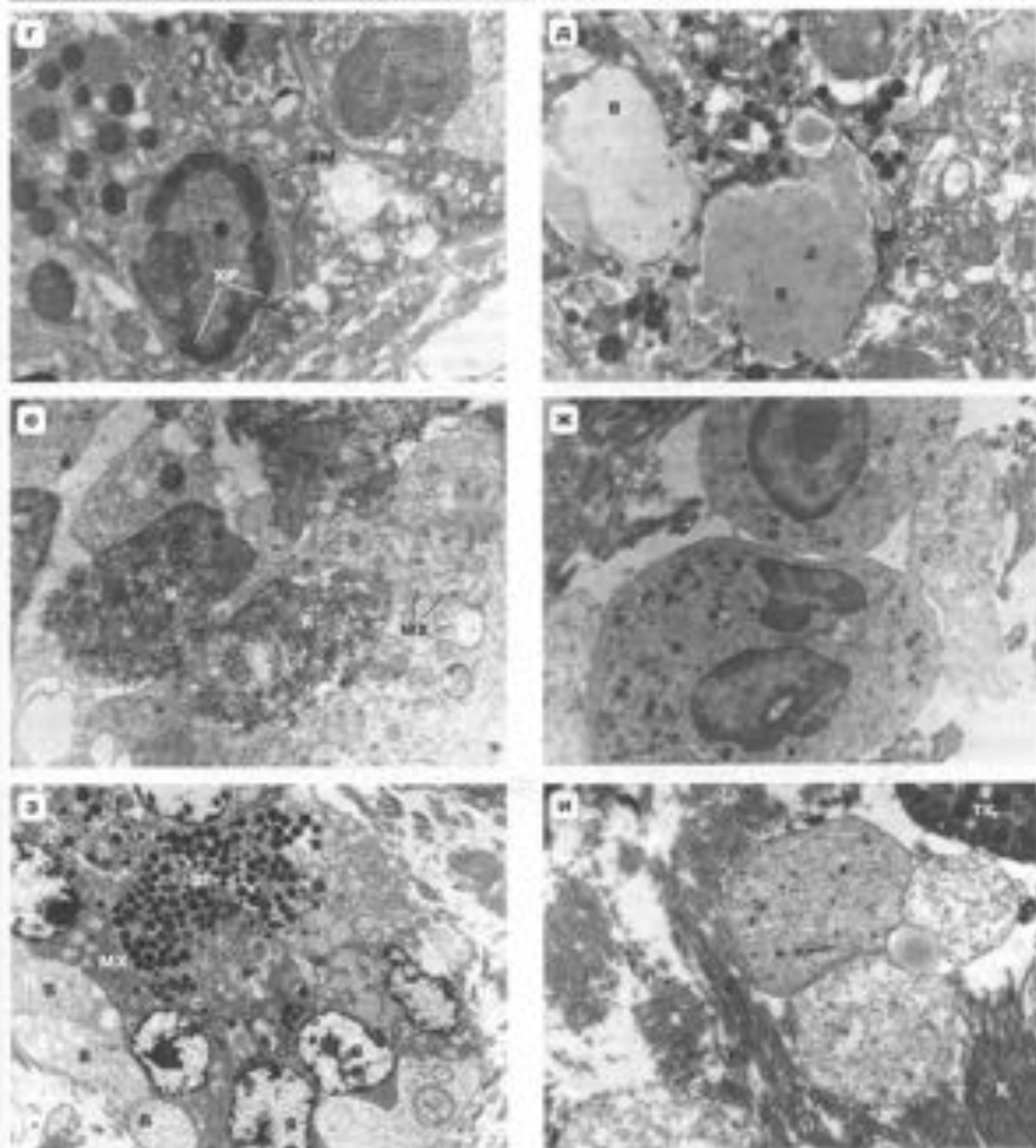


Рис. 9 (продолжение).

г — 4-е сутки, признаки нарастающего апоптоза панкреоцитов; агрегация хроматина и расположение его вдоль внутренней поверхности ядерной мембраны, сжатие ядерной мембраны; $\times 7100$.

д — 4-е сутки заболевания; формирование гигантских вакуолей в цитоплазме; $\times 7100$.

е — 15-е сутки заболевания; некроз клеток с разрушением ядерной мембраны; митохондрии набухшие, с частичной или полной деструкцией крист; $\times 7100$.

ж — 15-е сутки заболевания; макрофаги; $\times 7100$.

з — 2,5 мес от начала заболевания; функционально активные акинлярные клетки значительно уменьшены; ядра с просветленным нуклеолом, отсутствием хроматина, в нескольких ядрах коллаборировано; в цитоплазме — вакуоли неправильной формы, гетерогенные, содержат слабоосновительный материал, подобный пролактину; $\times 5000$.

и — 2,5 мес от начала заболевания; множественные волокна коллагена; $\times 7100$.

Я — ядро, МХ — митохондрия, ЭР — эндоплазматический ретикулум, В — вакуоль, ЦТ — цитоплазма, ЗТ — группа лимфоцитов, Л — липиды, МПС — митохондриоподобные структуры, ЯМ — ядерная мембрана, ХР — хроматин, К — волокна коллагена, ТК — тучная клетка.

лимфоцитов разной степени зрелости, ядрышко было экцентрировано к карнолемме (рис. 9, з). Встречались одиночные клетки в состоянии некроза. Во всех полях зрения были видны волокна коллагена, фибробласты (рис. 9, и). В капиллярах сохранялись признаки стаза, отека эндотелия.

© Обсуждение

В работе были использованы как световая, так и электронная микроскопия. При этом гистологическая картина, являясь отражением основных патоморфологических процессов в поджелудочной железе, служила ориентиром для изучения ультраструктурных изменений. В исследуемую группу были включены наиболее тяжелые пациенты, оперированные вынужденно в ранние сроки заболевания при перитоните неэтиологической этиологии, как шаг отчаяния при нарастании ПОН и установленном диагнозе некротического панкреатита, при сочетании с деструктивным колезиститом и механической желтухой.

Анализ гистологической картины показал, что тяжесть болезни у этих пациентов ассоциирована с большой площадью некроза в препаратах. Это было показано и ранее на обширном аутопсийном материале, а также при оценке результатов КТ и МРТ с контрастированием [11–13]. В этой связи представляет интерес детальный исход от ранней прогрессирующей ПОН при площади некроза менее 20%. В биоптатах поджелудочной железы больного отсутствовала местная воспалительная реакция, а клинически системное воспаление было выражено в значительной степени. На значимые перифокальной инфильтрации мононуклеарами и сегментоядерными лейкоцитами при деструктивном панкреатите указывали многие исследователи, в основном в контексте прогрессирования заболевания и развития осложнений [14–17]. Существует иная точка зрения, согласно которой миграция лейкоцитов к зонам панкреатического повреждения может носить защитный характер [18]. В эксперименте ингибирование внутрипросветного стаза лейкоцитов ведет к трансформации отечного панкреатита в летальный геморрагический некроз [19–20]. По-видимому, местная воспалительная реакция может играть двойную роль при остром панкреатите: при ее чрезмерности будет усиливаться повреждение поджелудочной железы, ее недостаточность может лежать в основе системных осложнений заболевания. При электронной микроскопии были выявлены признаки и некроза, и апоптоза адвентициальных клеток. Это согласуется с результатами ранее проведенных экспериментальных работ, в которых было показано, что гибель клеток, являясь универсальным процессом при деструктивном панкреатите, реализуется че-

рез различные механизмы [21–23]. Важным патофизиологическим аспектом является индукция воспалительного ответа при некрозе, что связано с повреждением мембран, высвобождением компонентов клетки и провоспалительных цитокинов [24]. В противоположность этому при апоптозе целостность клеточной мембраны сохраняется, поэтому воспаление минимально [25].

Оценить значение этих феноменов при остром панкреатите у человека еще предстоит. Однако при сопоставлении с клиническим течением заболевания необходимо отметить следующее: у пациента с некротическими изменениями клеток имела место прогрессирующая ПОН и летальный исход в раннюю фазу болезни. В случае начального преобладания апоптоза как механизма клеточной гибели ПОН носила стойкий, прерывающийся характер. Тяжелое течение острого панкреатита также привело к смерти больного, но в позднюю стадию от осложнений распространенного поражения адвентициальной клетчатки (кандемные свищи, аррозивное кровотечение). В эксперименте были получены данные о существовании зависимости между тяжестью острого панкреатита и типом клеточной смерти, при этом было продемонстрировано существование прямой корреляции между тяжестью заболевания и наличием некроза и обратной – с выраженностью апоптоза [26–29].

Таким образом, проецируя результаты экспериментальных работ на собственные клинические наблюдения, можно отчасти объяснить разницу в течении болезни в указанных выше наблюдениях. Однако что определяет индукцию и развитие того или иного механизма клеточной гибели, остается недостаточно изученным. Не зависит ли объем деструкции поджелудочной железы, являющийся морфологической основой тяжести процесса, от соотношения апоптоза и некроза у конкретного больного – другой важный вопрос, который пока не имеет ответа. В проведенном исследовании наблюдали смену апоптоза на некроз в течении заболевания. Регуляция этих процессов находится в тесной связи, ингибирование одного механизма ведет к реализации и преобладанию другого [28–30]. Важное влияние молекулярных факторов на индукцию, подавление того или иного типа смерти клетки при остром панкреатите весьма сложно [8, 30–34]. При этом апоптоз является энергозависимым процессом, и его дальнейшая реализация может остановиться ввиду нарушения работы митохондрий в поврежденных панкреатоцитах [32, 35–37]. Клинически преобладание некроза ко второй неделе заболевания нашло свое отражение в нарастании системной воспалительной реакции, прогрессировании ПОН. Этот факт не может быть объяснен только с позиций инфлан-

рование признаков деструкции, которое наступило гораздо раньше, поскольку в описываемом наблюдении пациент был оперирован по поводу перитонита неуточненной этиологии в 1-е сутки болезни. Изложенное позволяет рассмотреть смену преобладающего механизма клеточной гибели с апоптоза на некроз как прогрессирование заболевания.

Анализ гистологической картины и ультраструктурных изменений при сроке от начала болезни более 2 мес показывает, что, несмотря на признаки репарации поджелудочной железы в виде появления функционирующих ацинарных клеток, изменения некротизированных участков соединительной ткани, большинство панкреатоцитов значительно изменены или находятся в состоянии некроза. Это объясняет вероятность развития различных осложнений (формирование внутреннего панкреатического свища, абсцесса, развитие аррозивного кровотечения) в этот промежуток времени, что требует внимательного динамического наблюдения за больным и, возможно, изменений в медикаментозном лечении в виде повторных курсов антигипоксантов, антисекреторных препаратов, средств микроциркуляторного действия.

Заключение

Проведенное исследование представляет собой анализ особенностей течения, тяжести острого панкреатита не с позиций объема деструкции поджелудочной железы, а с точки зрения характера повреждения и механизма смерти панкреатоцитов. Имеющийся клинический материал позволяет предположить существование у человека закономерностей, описанных ранее при экспериментальном панкреатите. Гибель клеток поджелудочной железы при этом заболевании происходит не только через некроз, но и путем апоптоза. Преобладание того или иного механизма имеет связь с тяжестью болезни, в течение которой может происходить смена одного типа клеточной смерти на другой.

В изучаемом разделе больше вопросов, чем ответов. Является ли генетически детерминированным у конкретного больного ответ ацинарной клетки на повреждение в виде некроза или апоптоза? Какова зависимость между этими феноменами и объемом погибшей ткани поджелудочной железы, выраженностью воспалительной реакции, развитием осложнений, исходом заболевания? Разработка методов медикаментозного воздействия на эти механизмы может стать важнейшим шагом в решении проблемы лечения тяжелого острого панкреатита. Полученные результаты определяют необходимость дальнейших исследований в этой области.

Список литературы

1. Bado P.A., Gattson M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (10): 2179–2400.
2. Савельев В.С., Филатович М.И., Буряков С.З. Панкреатиты. М.: Медицинские информационные системы, 2008. 264 с.
3. Modiano V., Wincomb D.C., Parakevatos G.I. Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (4): 435–444.
4. Pardo M.S., Windsor J.A. Conceptual framework for classifying the severity of acute pancreatitis. *Clin. Exp. Hepatol. Gastroenterol.* 2012; 36 (4): 341–344.
5. Прохорова С.Н., Асатрян А.А., Вискунов В.Г. Патоморфологический анализ панкреатодуоденальной зоны при экспериментальном панкреатическом, индуцированным индукцией трипсином. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011; 2 (4): 334–339.
6. Вискунов В.Г., Асатрян А.А., Прохорова С.Н. Патоморфологический анализ поджелудочной железы при разных формах панкреатита. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011; 1 (4): 135–139.
7. Maximova O.A., Hellman K., Frisch S.W., Okonko M.S., Pardo S.J., Webster P., Erickson A.H., Kamahara N., Gorka P.S., Gukovskiy I., Gukovskaya A.S. Impaired autophagy flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. *J. Clin. Invest.* 2009; 119 (11): 3340–3355.
8. Nakamura Y., Do J.H., Yuan J., Oshikawa I.V., Maximova O., Gukovskaya A.S., Pardo S.J. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009; 298 (1): 92–99.
9. Kahl S., Meyer J.M. Update on experimental acute pancreatitis. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2012; 58 (4): 355–363.
10. Саркисов Д.С., Перов Ю.Э. Микроскопическая техника. Руководство. М.: Медицина, 1996. 544 с.
11. Вискунов В.Г., Талстий А.Д., Курочкин А.А., Сидина Ю.М., Кривошеин В.В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. СПб: Петер, 2006. 320 с.
12. Balshaw E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002; 223 (3): 605–613.
13. Kim Y.K., Kim C.S., Han Y.M. Role of fat-suppressed T1-weighted magnetic resonance imaging in predicting severity and prognosis of acute pancreatitis: an inter-individual comparison with multidetector computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2009; 33 (3): 451–456.
14. Писаев А.В., Авакян Е.Е. Острый панкреатит. М.: Профиль, 2007. 336 с.
15. Bestrom D.J., Joffe B.J. Pancreas: leading topics in critical care. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (9 Suppl): 502–509.
16. Shaif S., Brennan M., Babcock T., Ong E., Joo D., Radwanski M., Helms W.S., Espe N.J. A priori dietary omega-3 lipid supplementation results in local pancreatic macrophage and pulmonary inflammatory response attenuation in a model of experimental acute edematous pancreatitis (AEP). *JPEN J. Parent. Enteral. Nutr.* 2008; 32 (4): 271–276.
17. Anli D., Abdulla A., Zhang S., Ruder J., Metzger M.D., Ripper S., Thielmann H. Lymphocyte function antigen-1 regulates neutrophil recruitment and tissue damage in acute pancreatitis. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (2): 413–423.
18. Лубянский В.Г., Бонин В.М., Яков А.М., Устинов Д.Н., Жариков А.Н., Алев А.Р., Арутюнян Г.А. Формирование

транзиторно отяжелет состояние больного в зависимости от степени илеуса при панкреонекрозе. Анналы хирургической гепатологии. 2012; 17 (4): 99–105.

19. Vondruska A, Apte M.V., Imhof B.A., Frossard J.L. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancreatitis. *J. Pathol.* 2007; 213 (3): 276–284.

20. Rychlick F., Krizkova V., Dedachova O., Sedlikova O., Pavlikova A., Maten A., Hartwig W., Sperandio M., Schmidt J. Intracapillary leucocyte accumulation as a novel antihaemorrhagic mechanism in acute pancreatitis in mice. *Gut* 2009; 58 (11): 1508–1516.

21. Gukovskaya A.S., Pandolf S.J. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2004; 4 (6): 567–586.

22. Song K.F., Olschowska I.V., Marenzova O.A., Rohonczy Z. J., Hogg P., Pandolf S.J., Gukovsky I., Gukovskaya A.S. Prosurvival Bcl-2 protein stabilizes pancreatic mitochondria and protect against necrosis in experimental pancreatitis. *Exp. Cell Res.* 2009; 315 (11): 1975–1989.

23. Wang J., Chen G., Gong H., Huang W., Long D., Tang W. Amelioration of experimental acute pancreatitis with dachrygial extract: via regulation of necrosis-apoptosis switch in the pancreatic acinar cells. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e40166.

24. Vashengraber N., Vashen Ruylo E., Krylo D.V., Fetisov N., Vashenburle P. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr. Mol. Med.* 2008; 8 (3): 207–220.

25. Daniel N.N., Kozlovskiy S.I. Cell death: critical control points. *Cell* 2004; 116 (2): 205–218.

26. Kaiser A.M., Saluja A.K., Sengupta A., Saluja M., Steer M.L. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (3 Pt 1): 1295–1304.

27. Gukovskaya A.S., Perkins P., Zaizenov V., Sondreal D., Rutherford R., Fitzsimmons T., Pandolf S.J., Powell-Haltun S. Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat. *Gastroenterology*. 1996; 110 (3): 875–884.

28. Marenzova O.A., Song K.F., Hogg P., Lapan A., Pandolf S.J., Gukovsky I., Gukovskaya A.S. Cell death in pancreatic capsaicin protect from necrotizing pancreatitis. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (6): 3730–3738.

29. Wong T.L., Wu H.Y., Chen B.L., Liu S.H. Hemiketal attenuates the severity of acute pancreatitis and associated lung injury via acceleration of acinar cell apoptosis. *Shock*. 2012; 37 (3): 475–484.

30. Yuan J., Liu Y., Tan T., Guha S., Gukovsky I., Gukovskaya A., Pandolf S.J. Protein kinase D regulates cell death pathways in experimental pancreatitis. *J. Surg. Physiol.* 2012; 3: 46.

31. Gukovskaya A.S., Gukovsky I., Jang Y., Mizuta M., Pandolf S.J. Cholecystokinin induces caspase activation and mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells. Roles in cell injury processes of pancreatitis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (25): 2595–2604.

32. Fortanzo F., Deng X., Gato L.K., McClain C.J., Bawender D., Graf R., Whitcomb D.C. Pancreatic response to endotoxin after chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 290(2): 232–241.

33. He S., Wang L., Miao L., Wang T., Du F., Zhao L., Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell* 2009; 137 (6): 1090–1111.

34. Criddle D.N., Gerasimenko I.V., Baumgartner H.K., Jaffe M., Vasina S., Sutton R., Prentiss O.H., Gerasimenko O.V. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? *Cell Death Differ.* 2007; 14 (7): 1285–1294.

35. Isayev D.S., Avetisyan A.V., Pletushkina O.Y., Sokhan D.V., Witte K.W., Chernyak B.V., Stalachev V.P. "Wings of fire": transient threefold decrease in intracellular ATP level imposes apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta* 2006; 1659 (1–2): 141–147.

36. Thoenes E.C., Gerreck F.S., Hanzlich S.Z. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury. *Gast. Opin. Gastroenterol.* 2010; 26 (3): 484–489.

37. Vasina S.G., Ramon S.L., Simpson A.W., Gerasimenko O.V., da Silva Xavier G., Rattier G.A., Prentiss O.H., Tepkin A.V. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*. 2010; 138 (3): 1076–1087.

References

1. Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (10): 2379–2400.

2. Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Burevich S.Z. *Pankreatonkroz* [Pancreonecrosis]. Moscow: Medical Information Agency, 2008. 264 p. (in Russian)

3. Maddala V., Whitcomb D.C., Papachristou G.I. Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 3 (4): 435–444.

4. Petrov M.S., Windsor J.A. Conceptual framework for classifying the severity of acute pancreatitis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012; 36 (4): 341–344.

5. Procyenko S.I., Anantjan A.A., Vilkov V.G. Pathomorphogenesis of pancreatoduodenal zone organs at experimental pancreonecrosis induced by injection of trypsin. *Vopr. Akut. Zhelud. i Intest. Zabolev.* 2011; 2 (4): 334–338 (in Russian)

6. Vilkov V.G., Anantjan A.A., Procyenko S.I. Pathomorphological analysis of pancreas in different forms of pancreonecrosis. *Vopr. Akut. Zhelud. i Intest. Zabolev.* 2011; 1 (4): 135–138 (in Russian)

7. Marenzova O.A., Bernuzzi K., French S.W., Okanda M.S., Pandolf S.J., Webster P., Erickson A.H., Karamana N., Gerreck F.S., Gukovsky I., Gukovskaya A.S. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. *J. Clin. Invest.* 2009; 119 (11): 3340–3355.

8. Nakatani Y., Do I.H., Yama J., Olschowska I.V., Marenzova O., Gukovskaya A.S., Pandolf S.J. Inflammatory cells regulate p38 and caspases in acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010; 298 (1): 92–100.

9. Kahl S., Meyer J.M. Update on experimental acute pancreatitis. *Minerva Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 58 (4): 355–363.

10. Serikov D.S., Pirov Yu.L. *Mikroskopicheskiye tekhniki. Akutnyy nekroz* [Microscopic techniques. Guidelines]. Moscow: Medicina, 1996. 544 p. (in Russian)

11. Vashetto R.V., Tetsay A.D., Kurygin A.A., Stejko Ju.M., Kravtsov V.B. *Ostryj pankreatit i sroynyy podzheludochnyy zhelozek* [Acute pancreatitis and trauma of pancreas]. SPb: Phos, 2000. 320 p. (in Russian)

12. Bekhturov E.I. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002; 223 (2): 603–613.

13. Kim Y.K., Kim C.S., Han Y.M. Role of fat-suppressed T1-weighted magnetic resonance imaging in predicting severity and prognosis of acute pancreatitis: an interindividual comparison with multidetector computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2009; 33 (5): 651–656.

14. Paganov A.V., Achmasov E.E. *Ostryj pankreatit* [Acute pancreatitis]. Moscow: Profi, 2007. 138 p. (in Russian)

15. Bennett D.J., Juhl R.J. Pancreatic healing response in critical illness. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (8 Suppl): S92-S99.
16. Shaif S., Brennan M., Babcock T., Ong E., Jui D., Radzicki M., Hillier W.S., Tapscott N.J. A prior dietary omega-3 lipid supplementation results in local pancreatic macrophage and polymorphonuclear leukocyte response attenuation in a model of experimental acute edematous pancreatitis (AEP). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30 (4): 271-278.
17. Avila D., Abdalla A., Zhang S., Keller J., Meager M.D., Ripner S., Thurlactus H. Lymphocyte function antigen-1 regulates neutrophil recruitment and tissue damage in acute pancreatitis. *Br J Pharmacol.* 2011; 163 (2): 413-423.
18. Lubjanski V.G., Rykov V.M., Jucyn A.M., Ustinov D.N., Zharikov A.N., Aliev A.R., Anufriev G.A. The tissue barrier formation in the retroperitoneal tissue at necrotizing pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gipnologii.* 2012; 17 (4): 98-105. (in Russian)
19. Vasilevich A., Apet M.V., Imhof B.A., Frossard J.L. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancreatitis. *J Pathol.* 2007; 211 (3): 238-248.
20. Ryuchich T., Kerkadze V., Dezhobovs O., Sedukava O., Pavellian A., Marten A., Hartwig W., Sperandio M., Schmidt J. Intracapillary leucocyte accumulation as a novel antihaemorrhagic mechanism in acute pancreatitis in mice. *Gut.* 2005; 54 (11): 1508-1516.
21. Gukovskaya A.S., Pandolf S.J. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2004; 4 (6): 567-586.
22. Song K.F., Odiockova I.V., Marmirova O.A., Rakonczay Z. Jr., Hagi P., Pandolf S.J., Gukovskaya I., Gukovskaya A.S. Presenilin Bcl-2 protein stabilizes pancreatic mitochondria and protect against necrosis in experimental pancreatitis. *Exp. Cell Res.* 2009; 315 (11): 1975-1989.
23. Wang J., Chen G., Gong H., Huang W., Long D., Tang W. Amelioration of experimental acute pancreatitis with discharge decoction via regulation of necrosis-apoptosis switch in the pancreatic acinar cell. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e40160.
24. Vaidyanathan N., Vaidan Baghe T., Krysko D.V., Fritzen N., Vandenabeele P. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr. Mol. Med.* 2008; 8 (3): 207-220.
25. Daniel N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004; 116 (2): 205-219.
26. Kaiser A.M., Saluja A.K., Sengupta A., Saluja M., Steer M.L. Relationship between severity, necrosis, and apoptosis in the models of experimental acute pancreatitis. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (5 Pt. 1): 1295-1304.
27. Gukovskaya A.S., Portlan P., Zamiric V., Sandwal D., Kotherford R., Fazzanara T., Pandolf S.J., Pincell-Hunter S. Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat. *Gastroenterology.* 1996; 110 (3): 875-884.
28. Marmirova O.A., Song K.F., Hong P., Lopez A., Pandolf S.J., Gukovskaya I., Gukovskaya A.S. Cell death in pancreatic carcinoma protect from necrotizing pancreatitis. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (6): 3770-3781.
29. Wang T.T., Wu H.Y., Chen R.L., Liu S.H. Histidine attenuates the severity of acute pancreatitis and associated lung injury via acceleration of acinar cell apoptosis. *Shock.* 2012; 37 (3): 478-484.
30. Yuan J., Liu Y., Tan T., Guha S., Gukovskaya I., Gukovskaya A., Pandolf S.J. Protein kinase d regulates cell death pathways in experimental pancreatitis. *Front Physiol.* 2012; 3: 60.
31. Gukovskaya A.S., Gukovskaya I., Jung Y., Moura M., Pandolf S.J. Cholecystokinin induces caspase activation and mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells. Role in cell injury processes of pancreatitis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (25): 2695-2699.
32. Furumasa F., Deng X., Goto L.K., McClain C.J., Binzler D., Graf R., Whitcomb D.C. Pancreatic response to endotoxin after chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis? *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 290 (2): 232-241.
33. He S., Wang L., Mao L., Wang Y., Du F., Zhao L., Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell.* 2009; 137 (6): 1100-1111.
34. Criddle D.N., Gerasimenko I.V., Baumgartner H.K., Jaffer M., Vamvakis S., Simon R., Pezmen O.H., Gerasimenko O.V. Calcium signaling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? *Cell Death Differ.* 2007; 14 (7): 1285-1294.
35. Issuren D.S., Avetisyan A.V., Pezashkova O.Y., Saitama D.V., Witz K.W., Chernuk B.Y., Skolachen V.P. "Wings of fear": transient threshold decrease in intracellular ATP level imposes apoptosis. *Biochem. Biophys. Acta.* 2004; 1658 (1-2): 141-147.
36. Thamer E.C., Gombosi F.S., Havelib S.J. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; 26 (5): 484-489.
37. Vozzina S.G., Baran S.I., Sengupta A.W., Gerasimenko O.V., da Silva Xavier G., Butler G.A., Pezmen O.H., Tepikin A.V. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology.* 2010; 138 (3): 976-987.

Статья поступила в редакцию журнала 28.03.2013
Received 28 Mar 2013