

Д.В. Ротар  
І.Й. Сидорчук  
О.В. Ротар  
В.І. Ротар

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** гострий панкреатит, некроз, інфікування, летальність.

**Резюме.** Наведені сучасні дані літератури відносно можливостей експериментального моделювання гострого панкреатиту. На основі критичного аналізу існуючих моделей встановлено, що найближчими до клінічної картини є Бостонська та аргінінова моделі.

Незважаючи на прогрес, досягнутий в інтенсивній терапії та хірургічному лікуванні, летальність при ускладненому гострому панкреатиті (ГП) залишається досить високою, що вимагає подальшої розробки методів діагностики, профілактики і лікування ускладнень ГП [1,2,3]. Чому виникає потреба в експериментальних моделях гострого панкреатиту (ГП) на тваринах? Ефективність нових лікарських засобів і процедур повинна бути підтверджена після випробування кожного лікарського препарату у формі рандомізованого керованого клінічного дослідження [3]. При ГП це проблематично не тільки за різної етіології, ступеня тяжкості і варіантів перебігу, але й через низьку частоту тяжких форм ГП. Крім того, мало ранніх клінічних ознак для госпіталізації в хірургічні центри і більшість пацієнтів поступає через кілька днів від появи перших ознак захворювання, початок хвороби (болі в животі) не можна визначити точно; підшлункова залоза (ПЗ) розташована в заочеревинному просторі та мало доступна для дослідження.

За останні роки створено чимало експериментальних моделей ГП, але жодна з існуючих моделей не може повною мірою відтворити клінічну картину у людей [4], більшість із них служать тільки засобами для вивчення окремих питань (феноменів), які зустрічаються під час індукції та прогресування захворювання. При стимуляції екзокринної частини (ПЗ) церулеїном (синтетичним холецистокініном) [5,6] розвивається тільки помірний набряковий ГП, який у людей минає без особливого лікування. При перев'язці панкреатичної протоки або жовчних проток [7,8], рефлекс жовчі в панкреатичну протоку без ендокринної стимуляції викликає тільки легкий ГП без обширних некрозів та інфекційних ускладнень. Тяжкий геморагічний ГП з летальністю 80-100% після 2-8-го дня захворювання виникає у тварин, які знаходяться на холін-дефіцитній, етіонін-збагаченій дієті © Д.В. Ротар, І.Й. Сидорчук, О.В. Ротар, В.І. Ротар, 2007

[9]. Але, в даному випадку, ГП - не єдина причина смерті експериментальних тварин: розвиваються також тяжкі зміни в печінці та центральній нервовій системі. На моделі закритої дуоденальної петлі [10,11] індукція ГП викликається рефлексом жовчі після перев'язки дванадцятипалої кишки (ДПК). При цьому тяжкість ГП залежить від стимуляції панкреатичної секреції і перфузії закритої кишкової петлі [12]. Виникає венозний застій та інтестинальна ішемія і тварини гинуть через 2-3 дні від загального, рефрактерного до лікування сепсиса. Крім того, як наслідок недостатності жовчі і панкреатичної секреції, порушується перистальтика і змінюється мікрофлора у сегменті кишки, який віддалений від лігваної петлі.

Bilchik A.J. et al. [13] моделювали тяжкий некротичний ГП шляхом ретро- і анетероградної інфузії солей жовчі (таурохолевої кислоти) у Вірсунгову протоку для вивчення ефективності дії антагоністів холецистокініна, цитокінів, соматостатину та фібринолітичних препаратів. Незручність цієї моделі полягає в особливості техніки індукції ГП, яка вимагає високого рівня стандартизації при виконанні протокової перфузії. Werner J. et al. [14] використовували модель помірної ГП шляхом комбінування перев'язки панкреатичної протоки, введення етанолу і екзокринної гіперстимуляції, яка, на думку авторів, імітує гострий алкогольний панкреатит у людей. Модель не знайшла широкого використання через неможливість відтворення поширеності і тяжкості морфологічних змін у ПЗ.

Найбільш близькою до ідеальної є Бостонська модель експериментального ГП [15]. Автори проводили короткочасне підвищення тиску під час внутрішньопротокової інфузії жовчної кислоти низької концентрації з одночасною екзокринною стимуляцією ПЗ церулеїном і викликали ГП, який подібний тяжкому ГП у людей. Ця подібність стосувалась як місцевих (некроз ПЗ), так і системних змін (синдром системної запальної відповіді, полі-

органна недостатність) у ранні і пізні стадіях захворювання, включаючи і терапевтичні заходи, які впливають на ранню і пізню летальність [16]. Методи лікування, які розроблені в експерименті на Бостонській моделі, знайшли практичне використання: гостра ізводемична гемодилуція декстраном у ранній стадії ГП, селективна деконтамінація кишечника і визначення ефективності внутрішньовенних антибіотиків [17,18,19]. За її допомогою виявлена негативна дія на ПЗ ранньої внутрішньовенної контрастної томографії [20]. Недолік Бостонської моделі - методика індукції ГП не відтворює причини ГП у людей. Крім того, індукція ГП складна, вимагає високої техніки і досвіду атравматичної канюлізації холедохопанкреатичної протоки, що впливає на стандартизовану відновлюваність експерименту.

Основним вимогам ідеальної моделі ГП у тварин відповідає також і експериментальний аргініновий ГП. Mizunuma T. et al [21] вперше запропонували новий тип експериментального некротичного ГП шляхом внутрішньоочеревного уведення L-аргініну (A). Після одноразової дози A 500 мг/100 г виникає некроз 70-80% ацинарних клітин ПЗ. Через 12 год після індукції спостерігається набряк, помірна клітинна інфільтрація і вакуолізація деяких ацинарних клітин. У панкреатоцитах відбувається дезорганізація ендоплазматичного ретикулула, а через 24 год виникає центральний ацинарний некроз, який розповсюджується на всю ПЗ. У подальшому некротизовані клітини заміщуються сполучною тканиною, які складається з лейкоцитів і фіброblastів. Спостерігається жировий некроз клітковини навколо ПЗ. Дегенеративних змін у нирках, печінці, селезінці, легенях і серці автори не спостерігали. Такі ж зміни у ПЗ виникають і при дворазовому уведенні A по 250 мг/100 г через 1 год [22]. Експериментально доведено [22,23], що залежно від дози і часу повторного уведення можна моделювати не тільки різні форми ГП (гострий набряковий, некротичний, підгострий і хронічний), але і фази перебігу захворювання, що дає можливість вивчати патогенез пізніх інфекційних ускладнень, їх лікування та профілактику.

Хоча патогенез ГП повністю не розкритий [3,23], переваги експериментального ГП на тваринах очевидні: високий ступінь стандартизації; всі дослідження можуть бути виконанні у великій кількості на особах одного віку, статі, тяжкості хвороби і в заданий час від початку захворювання. Крім того, лише в експерименті можна проводити різноманітні інвазивні методи дослідження на різних етапах захворювання та виконаний забір необхідних тканин та органів.

**Література.** 1. Тарасенко В.С., Никитенко В.И., Кубышкин В.А. Острый панкреатит и транслокация бактерий // Вестник хирургии им. И.И.Грекова.-2000.-т.159.-№6.-С.86-89. 2. Шлапак И.П., Мищенко Д.Л., Васильев Г.А. Острый панкреатит: профилактика и лечение панкреатической инфекции // Клини. антимикроботерапия. - 2004.-№4.-С.10-14. 3. Foitzik T., Hotz H.G., Eibl G., Buhr H.J. Experimental models of acute pancreatitis: are they suitable for evaluating therapy? // Int.J.Colorectal Dis.- 2000.-V.15.-P.127-135. 4. Rattner D.W. Experimental models of the acute pancreatitis and their relevance to human disease // Scand. J. Gastroenterol.-1996.-V.31.-P.6-9. 5. Cicalese L., Schai A., Silesi P. et al. Acute pancreatitis and bacterial translocation // Dig. Dis. Sc.-2001.-V.46.-P.1127-1135. 6. Foitzik T., Kruschawski M., Kroesen A. et al. Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models // Int.J.Colorectal Dis.-1999.-V.14.-P.1143-149. 7. Moody F.G., Haley-Russell D., Munex D. et al. Intestinal transit time and bacterial translocation in obstructive pancreatitis // Dig. Dis. Sc.-1995.-V.40.-P.798-804. 8. Samuel I., Toriumi Y., Wilcockson D. et al. Bile and pancreatic juice replacement ameliorates early ligation-induced acute pancreatitis // Am. J. Surg.-1997.-V.169.-P.391-395. 9. Shuji I., Shugo M., Masami T. et al. Bacterial analysis of infected pancreatic necrosis and its prevention // J. Hepatobil. Pancreat. Surg.-2003.-V.10.-P.419-424. 10. Hirano T. Cytokine suppressive agent improves survival rates in rats with acute pancreatitis of closed duodenal loop // J. Surg. Res.-1999.-V.81.-P.224-229. 11. Cosen-Binker L.L., Binkar M.G., Negri S. Experimental model of acute pancreatitis in Wistar rats // Ann. N. Y. Ac. Sc.-2003.-V.48.-P.453-464. 12. Runkel N.F.S., Rodriguez L.F., Moody F.G. Mechanisms of sepsis in acute pancreatitis in opossums // Am. J. Surg.-1995.-V.169.-P.227-232. 13. Bilchik A.J., Leach S.D., Zucker K.A., Modim I.M. Experimental models of acute pancreatitis // J. Surg. Res.-1999.-V.58.-P.639-647. 14. Werner J., Saghir M., Warshaw A.L. et al. Alcoholic pancreatitis in rats: injury from nonoxidative metabolites of ethanol // Am. J. Physiol. - 2002. - V.283.- G65-G73. 15. Foitzik T., Kruschewski M., Kroesen A. Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models with impaired gut barrier // Int. J. Colorectal. Dis.- 1999.-V.14.-P.143-149. 16. Mithofer K., Fernandes-del Castillo C., Ferraro M.J., Lewandowski R., Rattner D.W., Warschaw A.L. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis // Gastroenterology.-1999.-V.110.-P.232-240. 17. Bassi C., Falconi M., Talamini G. et al. Controlled clinical trials of per.oxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis // Gastroenterology.-1998.-V.115.-P.1513-1517. 18. Luiten E.J.T., Hop W.C.J., Lange J.F., Brujning H.A. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis // Ann. Surg.-1998.-V.222.-P.57-63. 19. Powell J.J., Miles R., Siriwardena A.K. Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis // Br. J. Surg.-1998.-V. 85.-P.582-587. 20. Kouris G., Liu Q., Rossi H. The effect of glucagon-like peptide 2 on intestinal permeability and bacterial translocation in acute necrotizing pancreatitis // Am. J. Surg.-2001.-V.181.-P.571-575. 21. Czako L., Stako C., Varga I. et al. Involvement of Oxygen-Derived Free Radicals in L-Arginine-Induced Acute Pancreatitis // Dig. Dis. Sc.- 1998.-V.43.-P.1770-1777. 22. Tashiko M., Schafer C., Yao H. Arginine induced pancreatitis alters the actin cytoskeleton and increases heat shock protein expression in rat pancreatic acinar cells // Gut.-2001.-V.49.-P.241-250. 23. Hegui P., Racoczy Z., Savi R. et al. L-arginine-induced experimental pancreatitis // World J. Gastroenterology.-2004.-V.14.-P.2003-2009.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Д.В. Ротарь, И.И. Сидорчук, А.В. Ротарь, В.И. Ротарь

**Резюме.** Представлены современные данные литературы относительно возможностей экспериментального моделирования острого панкреатита. На основании критического анализа существующих моделей установлено, что наиболее приближенными к клинической картине являются Бостонская и аргининовая модели.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, некроз, инфицирование, летальность.

**EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS**

***D.V. Rotar, I.Jo. Sydorhuck, O.V. Rotar, V.I. Rotar***

**Abstract.** The review of methods of experimental simulation of acute pancreatitis is presented. On the basis of critical

analysis of present models it was revealed that Boston and arginine models are the most close to clinical situation.

**Key words:** acute pancreatitis, necrosis, infection, lethality.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2007. - Vol. 6, №2. - P.90-92.

*Надійшла до редакції 08.06.2007*

Рецензент - проф. Б.О. Мільков