

ВЛИЯНИЕ КСИЛОКАИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

О.В. Саруханян, А.С. Канаян, А.С. Варданян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра хирургических болезней N1/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: острый панкреатит, экспериментальное исследование, ксилокаин

Острый панкреатит (ОП) продолжает оставаться трудной и все еще неполностью решенной проблемой неотложной хирургии органов брюшной полости. Ежегодно растет число больных, общая летальность (7–12%) имеет слабую тенденцию к снижению, а при деструктивных формах остается такой же, как и 20–30 лет назад, составляя от 30 до 85% [1,4].

Существующие в настоящее время традиционные средства этиопатогенетической терапии ОП не позволяют в достаточной степени купировать развившийся деструктивно-воспалительный процесс в поджелудочной железе (ПЖ). Так, ингибиторы протеаз (гордокс, контрикал и др.), не оказывая влияния на патологический процесс в ПЖ, способны лишь снижать уровень панкреатических ферментов в циркулирующей крови [3,6]. Препараты же, угнетающие синтез этих ферментов (различные цитостатики), оказывают в используемых оптимальных терапевтических концентрациях общетоксическое действие на жизненно важные органы и системы [4,5]. Вышеизложенное диктует необходимость изыскания более совершенных методов и средств лечения ОП. Они должны прежде всего оказывать влияние на основные патогенетические звенья ОП, предупреждать или тормозить процессы самоактивации панкреатических ферментов и аутолиза тканей ПЖ.

Целью данного исследования явилось изучение влияния ксилокаина (лидокаина гидрохлорид) на морфофункциональное состояние ПЖ крыс при остром экспериментальном панкреатите (ОЭП) (авторское свидетельство N 4Ф-1196).

Идея применения ксилокаина в качестве средства патогенетической терапии ОП основана на данных зарубежных авторов [7] о том, что в условиях *in vitro* он резко подавляет фосфолипазную активность крови.

Материал и методы

В эксперименте использованы 60 беспородных белых крыс-самцов массой тела 180–200 г, подразделенные на 3 группы: I – интактные животные ($n=10$), II – животные с ОЭП ($n=25$), III – животные с ОЭП, получавшие ксилокаин ($n=25$). Модель ОЭП воспроизводилась путем заморозки селезеночного сегмента ПЖ (2/3 органа) хлорэтилом по П.С. Симаворяну. Экспериментальная терапия ОП ксилокаином проводилась с момента повреждения до 7 суток. Препарат вводили ежедневно внутривентрально. В течение первых 3 суток эксперимента ксилокаин вводили из расчета 4 мг/кг, а в последующие сроки эксперимента – 2 мг/кг массы тела. В течение первого дня эксперимента препарат вводился дробно: сразу после повреждения ПЖ и спустя 2 часа по 2 мг/кг массы тела.

Забой крыс производили путем декапитации спустя 1, 3, 24 ч, на 3-и и 7-е сутки после повреждения ПЖ. В крови животных всех групп определяли содержание альфа-амилазы и молекул средних масс (МСМ) (В.А.Владыка, Н.В.Лихачева). Определяли также объем и характер перитонеального экссудата. ПЖ фиксировали в 10% забуференном, по Лилли, формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Грам-Вейгерту, по Паппенгейму, по методу Пикро-Маллори.

Результаты и обсуждение

Проведенное экспериментальное исследование показало, что в III группе наблюдалась 100% выживаемость животных, в то время как во II группе, то есть у крыс с ОП без лечения ксилокаином, падеж животных составил 12%.

В брюшной полости животных II группы, забитых через 1 ч после повреждения ПЖ, содержалось $2,3 \pm 0,14$ мл геморрагической жидкости. В дальнейшем, через 3 ч по мере развития патологического процесса в ПЖ количество выпота достигало $4,93 \pm 0,12$ мл и имело характер густой геморрагической жидкости вишневого цвета. Постепенно, начиная с 1-х суток и до 3-х включительно ($3,1 \pm 0,21$ мл и $1,98 \pm 0,3$ мл соответственно), объем перитонеального выпота уменьшался и приобретал серозно-геморрагический характер. На 7-е сутки перитонеальный выпот в брюшной полости крыс с ОЭП обнаружен не был (рис.1).

Под влиянием проводимого лечения в III группе животных изменялся как объем, так и характер перитонеальной жидкости. При этом выпот во всех сериях имел характер серозного с незначительным геморрагическим оттенком. Объем перитонеального выпота спустя 1 ч под влиянием ксилокаина составлял $1,9 \pm 0,21$, спустя 3 ч – $4,2 \pm 0,62$, а через 24 ч – $0,85 \pm 0,21$ мл. На 3-и и 7-е сутки проводимой терапии жидкость в брюшной полости животных не обнаруживалась (рис.1).

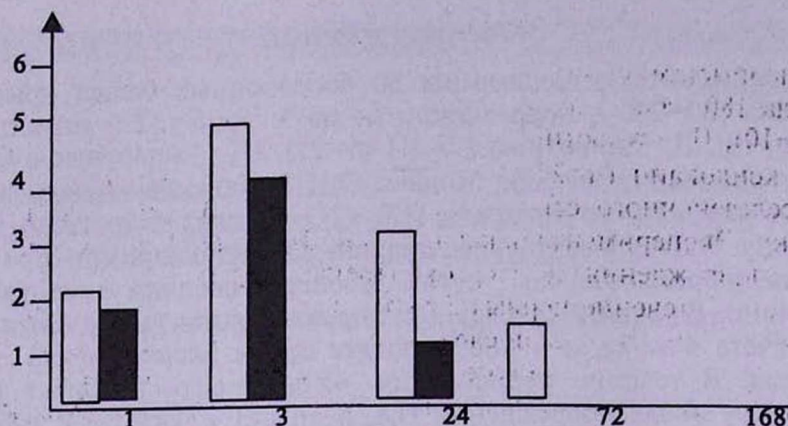


Рис.1. Влияние ксилокаина на количество перитонеального экссудата в динамике ОП. По оси абсцисс — сроки эксперимента в часах; по оси ординат — объем перитонеального выпота в мл.

□ крысы с ОЭП,

■ крысы с ОЭП, леченные ксилокаином

Наиболее выраженные макроскопические изменения ПЖ у крыс II группы наблюдались через 3 и 24 ч после ее повреждения. Если через 1 ч после заморозки железа представлялась отечной с единичными мелко-точечными кровоизлияниями, то через 3 ч отек и гиперемия резко возрастали (ПЖ «плавает в воде»), а геморрагические участки увеличивались как в размерах, так и в количестве, и в результате этого селезеночный сегмент ПЖ выглядел резко набухшим и пропитанным кровью (темно-вишневый цвет железы). В эти же сроки наблюдалось умеренное полнокровие брюшины и единичные рассеянные очаги стеатонекроза. Через 24 ч железа приобретала коричневатую-бурую окраску с мелко-точечными геморрагиями по периметру, наблюдалось некоторое уменьшение отека поврежденного сегмента и его наличие в пограничной зоне. Однако отечность брюшины, брыжейки кишечника и забрюшинной клетчатки была наиболее выраженной именно в этом сроке эксперимента. Очаги стеатонекроза увеличивались в размерах и имели распространенный характер. К 3-м суткам эксперимента еще сохранялись единичные очаги стеатонекроза, а железа представлялась в виде сероватой массы, рыхло спаянной с соседними органами. На 7-е сутки эксперимента в ПЖ формировалась тонкостенная псевдокиста с кашецеобразным содержимым, наблюдалась выраженная коллагенизация и уплотнение ее стенки с грубым спаечным процессом в брюшной полости.

Под влиянием ксилокаина, начиная с 3 ч эксперимента, наблюдались положительные сдвиги в макроскопической картине ПЖ и брюшной полости в целом. Панкреас при этом представлялся умеренно отечным с единичными крупными геморрагическими очагами, которые к 24 ч резко

уменьшались в размерах. Особенно следует отметить отсутствие спаечного процесса в брюшной полости животных на 3-и и 7-е сутки проводимой терапии и обнаружение лишь единичных очагов стеатонекроза через 24 ч после повреждения ПЖ.

Результаты биохимического исследования крови крыс с нелеченым ОП (II группа) показали значительное повышение содержания сывороточной амилазы в ней, особенно к 3 ч после повреждения ПЖ. В последующем, через 1 сутки, уровень α -амилазы держался примерно на тех же цифрах. Однако, начиная с 3-х суток содержание фермента в крови уменьшалось, не возвращаясь к контрольным величинам и на 7-е сутки. Результаты же спектрофотометрического определения МСМ в плазме крови подопытных животных показали резкое повышение их содержания у нелеченных крыс во все сроки эксперимента. Причем полученные данные значительно превышали контрольные, а пик содержания МСМ приходился на 1–3 сутки (табл.).

Таблица

Динамика содержания α -амилазы (мк.кат/л) и МСМ (у.е.) в крови подопытных крыс

Сроки эксп.	Группа животных	α -амилаза			МСМ		
		M $\pm$ m	P	P ₁	M $\pm$ m	P	P ₁
	Интakтные	17.2 $\pm$ 1.1	--	--	0.18 $\pm$ 0.05	--	--
1 ч	ЭОП	33.1 $\pm$ 1.2	<0.001	--	0.85 $\pm$ 0.02	<0.001	--
	ЭОП+ксилокаин	24.9 $\pm$ 1.2	<0.01	<0.001	0.24 $\pm$ 0.02	>0.2	<0.001
3 ч	ЭОП	58.3 $\pm$ 1.4	<0.001	--	0.93 $\pm$ 0.03	<0.001	---
	ЭОП+ксилокаин	31.4 $\pm$ 1.3	<0.001	<0.001	0.46 $\pm$ 0.03	<0.001	<0.001
24 ч	ЭОП	52.2 $\pm$ 1.1	<0.001	--	1.72 $\pm$ 0.015	<0.001	---
	ЭОП+ксилокаин	25.6 $\pm$ 1.9	<0.01	<0.001	0.62 $\pm$ 0.02	<0.001	<0.001
3 сут.	ЭОП	37.4 $\pm$ 1.2	<0.001	--	1.23 $\pm$ 0.01	<0.001	---
	ЭОП+ксилокаин	20.4 $\pm$ 1.1	<0.05	<0.001	0.41 $\pm$ 0.03	<0.01	<0.001
7 сут.	ЭОП	26.2 $\pm$ 1.2	<0.001	--	1.1 $\pm$ 0.015	<0.001	---
	ЭОП+ксилокаин	18.4 $\pm$ 0.9	>0.5	<0.001	0.39 $\pm$ 0.03	<0.01	<0.001

Примечание. P – статистическая достоверность по отношению к интактным крысам; P₁ – по отношению к крысам с ЭОП.

Под влиянием ксилокаина содержание как сывороточной амилазы, так и МСМ в крови хотя и превышало контрольный уровень, но было значительно ниже, чем во II группе. При этом пик подъема α -амилазы в сыворотке крови также наблюдался спустя 3 ч, однако был почти в 1.5–2

раза ниже соответствующего показателя II группы. К концу эксперимента (7 сут.) уровень α -амилазы в III группе возвращался к контрольным величинам. Изучение же динамики содержания МСМ в плазме крови крыс III группы показало ее повышение спустя 3 ч с последующим снижением через 24 ч после повреждения ПЖ (табл.).

Микроскопическое исследование ПЖ крыс с ОЭП, не получавших лечения, выявило характерные морфологические изменения различных отделов железы (эпицентр, пограничная и интактная зоны) на разных стадиях развития деструктивно-воспалительного процесса в ней [2].

При гистологическом исследовании ПЖ крыс III группы через 1 ч после терапии ксилокаином микроскопическая картина мало отличалась от таковой у крыс II группы. Также выявлялся выраженный отек междольковой и межацинарной стромы с отложением в ней фибрина. Обнаруживались крупно- и мелкоочаговые кровоизлияния в строму железы. Редко встречались интраацинарные кровоизлияния, которые во II группе имели массивный и распространенный характер. В капиллярах выявлялся стаз, в венулах — сладжирование эритроцитов. Определялись массивные зоны некробиоза экзокринных панкреоцитов (ЭП), причем большая часть их находилась в состоянии эозинофильной дегенерации. В то же время в поврежденной зоне уже в этом сроке выявлялись мелкоочаговые инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и гранулоцитов. Обращало на себя внимание также краевое стояние лейкоцитов и наличие лейкоцитарных стазов в венулах и мелких венах. Ацинусы неповрежденной зоны характеризовались высоким содержанием гранул зимогена (ГЗ), в строме же этой зоны отмечался слабо выраженный отек. Сосуды сальника представлялись расширенными и полнокровными.

Через 3 ч после проводимой терапии отек междольковой и межацинарной стромы ПЖ все еще сохранялся. В отечной строме увеличивалось содержание фибрина. При этом микроциркуляторные расстройства, резко нарастающие в это время у крыс II группы, здесь сохраняли стабильность и даже несколько регрессировали. Замечались редкие крупно- и мелкоочаговые кровоизлияния в строму ПЖ. В зоне некробиоза преобладала эозинофильная дегенерация ЭП, цитоплазма которых была полностью лишена ГЗ. Нарастала лейкоцитарная инфильтрация паренхимы ПЖ в зоне некробиоза. В пограничной зоне выявлялись весьма полиморфные по содержанию ГЗ ацинусы. Отек стромы был слабо выражен. В интактном сегменте железы сохранялось деление цитоплазмы ЭП на базальный и апикальный отделы. ГЗ обнаруживались в умеренном количестве исключительно в апикальных отделах железы. В сальнике выявлялись единичные очаги стеатонекроза с полнокровием и расширением его сосудов.

Через 24 ч после применения ксилокаина некроз поврежденного сегмента практически завершался, причем он протекал по типу коагуляционного. Обнаруживался хорошо выраженный демаркационный вал, состоящий из нейтрофилов, в то время как у крыс II группы через 24 ч по-

сле повреждения ПЖ наблюдалась слабо выраженная демаркация. В глубине зоны некроза выявлялись множественные крупно- и мелкоочаговые лейкоцитарные инфильтраты. В этой же зоне встречались очажки лизиса некротизированной ткани, расположенные вокруг лейкоцитов. На отдельных участках зоны некроза обнаруживались сосуды разного калибра с неповрежденной стенкой и сохранным кровотоком, встречались также затромбированные сосуды. Ацинарная структура пограничной зоны хорошо сохранялась. Выявлялись ацинусы, полиморфные по количеству и локализации ГЗ. Междольковая строма описываемой зоны была умеренно отеочной, инфильтрированной нейтрофилами. В интактном сегменте отек стромы не обнаруживался. Гистоструктура ЭП сохранялась. В этом сроке не наблюдалось и характерной для нелеченных крыс диссеминации стеатонекрозов.

Спустя 3-е суток от начала терапии некроз поврежденного отдела ПЖ полностью завершался. При этом некротическая зона была на значительном протяжении инфильтрирована гранулоцитами. В пограничной зоне определялись мелкие ацинусы без просвета. Наблюдалась умеренно выраженная трансформация ацинусов в трубчато-эпителиальные структуры. В строме пограничной зоны наблюдалась резко выраженная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ). Отмечалась также выраженная активация фибробластов. ГЗ в цитоплазме трубчатых структур выявлялись в отдельных ЭП. В интактном сегменте цитоплазма ЭП имела широкий базофильный базальный отдел и узкий апикальный со строго апикальной ориентацией ГЗ. В строме и сосудах неповрежденных участков железы патологические изменения не обнаруживались. В сальнике очаги некроза не выявлялись, ткань сальника была диффузно инфильтрирована ПЯЛ.

На 7-е сутки проводимой терапии в ПЖ выявлялась капсула псевдокисты, образованная фиброзной тканью с диффузно-очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Содержимым капсулы являлись некротизированные ткани, инфильтрированные нейтрофилами. В толще капсулы определялись единичные ацинусы, часто богатые содержанием ГЗ. Неповрежденные ацинусы выглядели полиморфными по содержанию ГЗ. Со стороны стромы и сосудов патологические изменения не обнаруживались. В сальнике воспалительная инфильтрация приобретала очаговый характер.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что ксилокаин способствует пространственному и временному ограничению некробиотических и некротических процессов в ПЖ, в результате чего существенно снижается уровень амилаземии. По всей вероятности, это происходит в результате снижения активности фосфолипазы А₂, что и предотвращает повреждение клеточных мембран как в самой железе, так и в других органах [7]. Об этом же может свидетельствовать предотвращение диссеминации стеатонекрозов. Кроме того, под влиянием ксилокаина рано формируется и приобретает диффузный характер воспалительная инфильтрация, клетки

которой (лимфоциты, лейкоциты, макрофаги) активно внедряются в зону некроза, способствуя расплавлению и элиминации некротических масс. Препарат способствует также развитию защитной реконструкции ацинусов пограничной зоны в индифферентные трубчато-эпителиальные структуры и образованию в умеренном количестве изолированных ЭП. Применение ксилокаина при ОЭП не нарушает процесса выведения секрета из ЭП, а также предупреждает развитие межацинарного и внутриклеточного отека в неповрежденном сегменте железы.

Таким образом, ОЭП характеризуется тяжелой эндогенной интоксикацией, о чем говорят достоверно высокие цифры МСМ и α -амилазы в крови. Именно это и лежит в основе низкой выживаемости подопытных животных с нелеченым ОЭП. Использование же ксилокаина в качестве средства экспериментальной терапии ОП приводит к уменьшению уровня этих показателей в крови крыс во все сроки, а также способствует их быстрой нормализации. Эндогенная интоксикация у крыс с ОЭП при лечении ксилокаином существенно ослаблена, о чем свидетельствует содержание МСМ, в связи с чем тяжелые метаболические нарушения в организме животных не возникают. Препарат снижает степень сосудистой проницаемости, благодаря чему резко уменьшается объем перитонеального экссудата, меняется его характер. Ксилокаин способствует сохранности дуоденального (неповрежденного) сегмента ПЖ, а также интенсивной лейкоцитарной инфильтрации некротизированных тканей, что ведет к их ускоренной элиминации.

Поступила 27.07.99

**ՔՍԻԼՈԿԱԻՆԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԵՆԹԱՏԱՄՈՔՍՈՅԻՆ
ԳԵՂՉԻ ՄՈՌՖՈՅՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՎԻՃԱԿԻ ՎՐԱ ՓՈՐՉԱՐԱՐԱԿԱՆ
ՍՈՒՐ ՊԱՆԿՐԵԱՏԻՏԻ ԺԱՍՆԱԿ**

Հ.Վ.Սարուխանյան, Ա.Ս.Կանայան, Ա.Ս.Վարդանյան

Փորձարարական սուր պանկրեատիտը (ՓՄՊ) բնորոշվում է ծանր էնդոգեն ինտոքսիկացիայով, որի մասին վկայում են արյան մեջ միջին զանգվածի մոլեկուլների և α -ամիլազի հավաստի բարձր ցուցանիշները: Հատկապես դա է ենթափորձային կենդանիների ցածր կենսունակության պատճառը չբուժված ՓՄՊ-ի դեպքում: Զսիդկահին կիրառումը որպես սուր պանկրեատիտի է փորձարարական բուժման միջոց, բերում է առնետների արյան մեջ վերոհիշյալ ցուցանիշների նվազեցմանը բոլոր կենդանիների արյան մեջ, ինչպես նաև օժանդակում է դրանց արագ կարգավորմանը: Էնդոգեն բուժավորումը ՓՄՊ-ով առնետների մոտ, որոնք ստանում էին քսիդկահին, քիչ արտահայտված է, որի հետևանքով ծանր մետաբոլիկ փոփոխություններ օրգանիզմում չեն զարգանում: Տվյալ դեղամիջոցը էապես ցածրացնում է ամոքային թափանցելիությունը, որի հետևանքով նվազում է պերիտոնեալ էքսուդատի քանակը: Բազի դրանից, քսիդկահինը զգալի փոխում է ՓՄՊ-ի մորֆոգենեզը:

THE INFLUENCE OF XYLOCAINE ON RATS PANCREAS MORPHOFUNCTIONAL STATE IN ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

H.V.Sarukhanian, A.S.Kanayan, A.S.Vardanian

Acute experimental pancreatitis is characterised by endogen intoxication with high level of middle weight molecules (MWM) and α -amylase content in blood. This is the real cause of rats increased lethality in acute pancreatitis. The analysis of the results of acute pancreatitis treatment with xylocaine showed, that this preparation decreases the level of MWM and α -amylase content during the whole experiment. Besides, it prevents metabolic disorders in the animal's organism, protects vessels of pancreas and changes the morphogenesis of acute pancreatitis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веронский Г.И., Вискунов В.Г. Вестн.хир., 1995, т.194, 2, с.20.
2. Канаян А.С. Патологическая анатомия и патогенез острого панкреатита. Автореф. дис. д.м.н. М., 1985.
3. Крючок А.Г. Значение метаболических изменений в патогенезе и лечении острого панкреатита. Автореф. дис. д.м.н. М., 1988.
4. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. СПб., 1994.
5. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Ничитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. Киев, 1990.
6. Шугаев А.И., Зиневич В.П. Эндогенная интоксикация при остром панкреатите. Вестн.хир., 1989, 3, с.126.
7. Schroder T., Kinnunen P., Hempinen M. Xylocaine treatment in experimental pancreatitis in pigs. Scand.J.Gastroenterol., 1978, 7, p. 863.