

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



УДК 615.011.616-092.4

ВИВЧЕННЯ СКЛЕРОЗУЮЧОЇ ДІЇ ПІННОЇ ФОРМИ ПОЛІДОКАНОЛУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ IN VIVO

В. І. Паламарчук, Ю. І. Бондаренко, Ю. П. Тітова, І. В. Іркін, В. І. Заріцька
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

STUDYING OF SCLEROSING ACTION OF THE FOAM FORM OF POLIDOKANOL IN EXPERIMENT IN VIVO

V. I. Palamarchuk, Yu. I. Bondarenko, Yu. P. Titova, I. B. Irkin, V. I. Zaritska

Мінінвазивні методики у флебології, зокрема, лазерна коагуляція, радіочастотна абляція та склерооблітерація спрямовані на зменшення травматичності оперативних втручань.

Проте, сьогодні не вирішені питання щодо ефективності та безпечності кожного з цих методів. Безумовною перевагою мініінвазивних методик є можливість лікування в амбулаторних умовах.

Широке використання склерооблітерації при варикозному синдромі, хоча і поступається за часом практичного використання оперативному втручанню, має досить тривалу історію — понад 300 років [1, 2]. За цей період постійно змінювались та вдосконалювались речовини для склеротерапії. Сучасні препарати, що використовують для склерозування варикозно-змінених вен та телеангіектазії, належать до класу детергентів. Похідні натрію тетрадецилсульфату ($C_{14}H_{29}O_4NaS$) та полідоканолу ($C_{30}H_{62}O_{10}$) широко використовують у світовій флебологічній практиці [3 — 5]. Нові перспективи облітерації вен нижніх кінцівок відкрилися з використанням пінної форми препаратів, яку отримують при змішуванні газів і розчинів, що мають поверхнево активні властивості [6]. В Україні полідоканол зареєстрований під назвою Склеровейн (Resinag AG, Швейцарія), натрію тетрадецилсульфат —

Реферат

Представлені результати дослідження впливу пінної форми склерозанту в експерименті на 80 безпородних білих щурах. Порівнювали склерозуючу дію 0,5%, 2%, 3% розчину полідоканолу у вигляді мікропіни після його введення у бічну хвостову вену щура. Кількість препарату 0,5 см³ визначали відповідно об'єму вени. Клінічну та макроскопічну оцінку дії препарату на внутрішні органи та хвостову вену щура проводили на 10—й хвилині, щодоби протягом 1 тиж та на 30—ту добу. При введенні пінної форми склерозанту у вену не спостерігали тромботичних ускладнень задньої порожнистої вени та специфічних макроскопічних змін внутрішніх органів, незалежно від його концентрації, що свідчить про безпечність методики, вибір концентрації розчину склерозанту має залежати від діаметра судини.

Ключові слова: пінна склерооблітерація; склерозування вен; вплив на внутрішні органи; полідоканол; експеримент.

Abstract

The results of investigation on impact of the foam form of sclerosant in experiment on 80 mongrel white rats, were presented. Sclerosing action of 0.5%, 2%, 3% solution of polydocanol in a microfoam form was studied after its infusion into lateral caudal vein of the rat. Quantity of preparation 0.5 cm³ was determined in accordance to the vein volume. Clinical and macroscopic estimation of the preparation action on internal organs and caudal rat's vein was conducted on the 10th min, every day during 1 week and on the 30th day. When the foam form of sclerosant is introduced intravenously there was not observed thrombotic complications of posterior vena cava and specific macroscopic changes in internal organs, not depending from its concentration, what witnesses security of the method, and selection of the sclerosant solution concentration must depend on the vessel diameter.

Key words: foam scleroobliteration; sclerosing of veins; impact on internal organs; polydocanol; experiment.

Фібро—Вейн (Pharmaceutical Products Ltd., Велика Британія).

Дію склерозантів в експерименті вивчають досить давно. Автори намагалися зіставити їх дію та порівняти результати за одним чи кількома критеріями [7 — 9].

М. Р. Goldman та співавтори [7] порівняли склерозуючий вплив 0,25%, 0,5% та 1% розчинів полідоканолу, 0,5% розчину натрію тетрадецилсульфату та 23,4% гіпертонічно-

го розчину натрію хлориду in vivo, вводили 0,25 мл кожного препарату в дорзальну крайову вену вуха кроля. Методологічно схожа робота опублікована D. E. Martin, M. P. Goldman [9], порівнювали ефективність натрію тетрадецилсульфату у малій концентрації (0,1% і 0,25%) та препарату Scleremo (алюмінію хромат та гліцерин) [9].

Під час виконання оперативного втручання можливе вивчення ран-

ніх змін в стінці вени під впливом склерозуючої речовини [10]. Зміни, що виникають в судині після оперативного втручання, у віддаленому періоді можна контролювати лише за даними ультразвукового дослідження, вони опосередковано підтверджують наявність фіброзу стінки судини. Об'єктивне морфологічне підтвердження процесів фіброзної трансформації стінки вен можливе під час експерименту.

Експериментальне дослідження дає можливість оцінити з використанням морфологічних методів ступінь пошкодження стінки за різної концентрації препарату. Клінічних даних щодо системного впливу препарату в літературі недостатньо. Тому під час експерименту можна дослідити зміни внутрішніх органів, тобто, системний вплив препарату у формі мікропіни на організм. Крім того, оцінити зміни, що виникають при збільшенні рекомендованої концентрації та об'єму полідоканолу [11].

Суперечливі погляди щодо вибору концентрації та обчислення дози склерозанту для виконання foam-form склерооблітерації при лікуванні варикозної хвороби спонукали до виконання експериментального дослідження.

Вивчений вплив пінної форми склерозанту на венозну судину та внутрішні органи в експерименті.

Досліджені макроскопічні зміни у хвостовій вені щура під впливом різної концентрації полідоканолу при foam-form методики.

Вивчені зміни у внутрішніх органах щура при поширенні склерозуючої піни в організмі тварини після її внутрішньовенного введення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на 80 безпородних білих щурах — здорових статевозрілих самцях масою тіла $0,22 \pm 0,02$ кг, у середньому $(0,25 \pm 0,002)$ кг, віком 100 ± 120 днів, у середньому $(113 \pm 0,8)$ днів, яких утримували під наглядом відповідно до загальноприйнятих норм не менше 10 діб до початку експерименту. Як склерозант використовували препарат Склеровейн. Порівнювали склерозуючу дію 0,5%, 2%, 3% розчинів полідоканолу у вигляді мікропіни *in vivo*, вводили $0,5 \text{ см}^3$ препарату у бічну хвостову вену щура. Відповідно до рекомендацій [11] щодо вибору концентрації залежно від діаметра судини, ми вважали 0,5% розчин оптимальним за такого діаметра судини, а 2% і 3% розчини — такими, що перевищували рекомендовані норми. Об'єм препарату обчислювали відповідно до діаметра хвостової вени за формулою об'єму циліндра:

$$V = \pi R^2 l, \text{ де } l — \text{довжина хвостової вени} — 13,0 — 16,5 \text{ см, у середньому } (15,1 \pm 0,1) \text{ см; } R — \text{радіус хвостової вени (у середньому } 1 \text{ мм).}$$

Необхідний об'єм препарату становив $0,5 \text{ см}^3$.

З іншого боку, згідно з інструкцією до препарату Склеровейн, рекомендована загальна доза полідоканолу не більше 2 мг/кг на добу, тобто, для щура масою тіла $0,22 \text{ кг}$ — відповідно $0,44 \text{ мг}$, або $0,22 \text{ мл}$ 2% розчину, $0,15 \text{ мл}$ 3% розчину, $0,88 \text{ мл}$ 0,5% розчину; для щура масою тіла $0,27 \text{ кг}$ — $0,54 \text{ мг}$, або $0,27 \text{ мл}$ 2% розчину, $0,18 \text{ мл}$ 3% розчину, $1,08 \text{ мл}$ 0,5% розчину. В попередніх експериментах доведено, що препарат має

малу токсичність: LD_{50} для мишей 120 мг/кг . Тому, беручи до уваги, що варіаційний ряд за такою ознакою, як довжина хвоста, більш однорідний, ніж маса тіла, вирішено при виборі об'єму для введення препарату орієнтуватись на обчислення за формулою, тобто, $0,5 \text{ см}^3$ пінної форми полідоканолу, незалежно від концентрації та маси тіла щура.

Піну готували за методикою Тессарі, вводили шляхом пункції хвостової вени на відстані $1,5 — 2 \text{ см}$ від кінця хвоста голкою 21G. Експозиція препарату у вені 5 хв шляхом перетискання основи хвоста. У контрольній групі застосовували ізотонічний розчин натрію хлориду в тому самому об'ємі. Процедура не потребувала знеболення, оскільки полідоканол має властивості анестетика [4], завдяки чому спостерігали за безпосередньою реакцією тварини на введення склерозанту.

З метою полегшення пункції хвостової вени у щурів попередньо створювали повнокров'я, витримуючи кожну тварину в термостаті при температурі 38°C протягом $10 — 15 \text{ хв}$. Розподіл тварин по групах представлений у таблиці.

Клінічну та макроскопічну оцінку впливу препарату проводили на 10-й хвилині, у строки його максимальної ефективності, тобто, коли піна повністю стає рідким розчином, далі — кожної доби протягом 1 тиж. У цей період оцінювали зміни шкіри хвоста в місці ін'єкції та по ходу вени, спостерігали за тваринами з метою виявлення гострих патологічних станів. На 30-ту добу оцінювали шкіру хвоста та стан венозної судини, яку склерозували, зміни внутрішніх органів. Додатково вияв-

Розподіл тварин по групах залежно від концентрації препарату та строків виведення з експерименту

Групи тварин	Кількість тварин	Препарат	Кількість тварин у строки виведення з експерименту	
			10 хв	30 діб
I	20	3% розчин полідоканолу	10	10
II	20	2% розчин полідоканолу	10	10
III	22	0,5% розчин полідоканолу	11	11
Контрольна	18	Ізотонічний розчин натрію хлориду	9	9

ляли тромботичні ускладнення шляхів відтоку хвостових вен. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопентал—натрію (100 мг/кг). На початку експерименту застосовували летальну дозу хлороформу в інгаляційній формі. Проте, за результатами гістологічного дослідження у тканині легень виявляли ознаки гострого токсичного пошкодження, а також гостре порушення кровонаповнення судин паренхіматозних органів, що не дало змоги об'єктивно оцінити пошкоджувальний вплив склерозуючого препарату. У подальшому для виведення з експерименту використовувати внутрішньоочеревинне введення менш токсичного тіопентал—натрію.

За даними морфологічного дослідження оцінювали зміни внутрішніх органів щура в дослідних групах, шкіри хвоста, стан хвостової вени.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Існують певні особливості будови венозної системи щурів:

- відсутність поділу на поверхневу і глибоку системи;
- відсутність клапанного апарату вен;
- безпосередній контакт стінки вени з шкірою без підшкірного прошарку;
- хвостові вени анастомозують одна з одною і, зливаючись з загальними пахвинними венами від задніх кінцівок, впадають у непарну хвостову порожнисту вену.

В момент ін'єкції спостерігали збудження тварин усіх груп, через кілька хвилин після введення препарату вони заспокоювалися. Через 10 хв патологічні зміни дихальної та

нервової систем не спостерігали, всі тварини активно рухались, кровотечі з місця ін'єкції не було. Поведінка тварин протягом періоду експерименту в дослідній групі не відрізнялась від такої в групі контролю. Протягом періоду експерименту всі тварини живі.

Макроскопічно через 10 хв після введення склерозанту шкіра хвоста без патологічних змін. При спостереженні за тваринами протягом 1 год та перших 2 дб експерименту поведінка тварин не змінена, зміни хвоста не виявлені. У дослідних групах при використанні 2% та 3% розчинів препарату Склеровейн з 3—ї доби виявляли блідість шкіри хвоста, його набряк в усіх тварин. На 5—ту добу відзначений некроз шкіри у 4 з 10 особин, яким вводили 3% розчин полідоканолу, та у 2 з 10 тварин після ін'єкції 2% розчину препарату. При цьому некроз виявлений навколо місця введення препарату та на кінчику хвоста, що можна пов'язати з екстравазацією склерозанту внаслідок неповного стиснення вени в точці ін'єкції. З іншого боку, це може свідчити, що 2% та 3% — занадто висока концентрація для малого діаметра судини, що спричинило пошкодження паравазальних структур. Після введення 0,5% розчину макроскопічно зміни шкіри не виявлені. У групі контролю цілісність хвоста та шкіри збережена, забарвлення шкіри не змінене.

Під час аутопсії поздовжньо розрізали шкіру хвоста для макроскопічної оцінки вени. Як при застосуванні склерозанту, незалежно від його концентрації, так і введенні ізотонічного розчину натрію хлориду, через 10 хв спостерігали розширення та повнокров'я судини, в яку вводили препарат. Через 1 міс хвостова

вена у тварин дослідних груп представляла щільний білуватий тяж без ознак кровотоку. У тварин, яким вводили 0,5% розчин, склерозована хвостова вена досить легко відділялась від шкіри та хребта, мала сполучнотканинний каркас; після застосування 2% та 3% препарату Склеровейн відзначали щільне зрощення шкіри з підшкірно розташованою судиною та сполучною тканиною по ходу хвостових хребців.

Через 10 хв і 30 дб після введення склерозанту задня порожниста вена, в яку впадають хвостові вени, заповнена рідкою кров'ю. Макроскопічна характеристика тканини серця, легенів, нирок, печінки, головного мозку у тварин всіх дослідних груп та групи контролю не різнилася, тобто, специфічні зміни під впливом полідоканолу у внутрішніх органах не виявлені.

ВИСНОВКИ

1. При внутрішньовенному введенні полідоканолу спричиняє склероз судини у 100% спостережень. Інтенсивність впливу збільшується у міру збільшення концентрації препарату. У судинах малого діаметра під впливом 2% і 3% розчину виникають зміни паравазальних тканин та некроз шкіри у 30% тварин. Отже, вибір концентрації розчину склерозанту має залежати від діаметра судини.

2. Після введення пінної форми препарату Склеровейн у дозі за розрахунками не спостерігали тромботичних ускладнень хвостової порожнистої вени та ураження внутрішніх органів (головного мозку, печінки, легенів, нирок), незалежно від його концентрації, що свідчить про безпечність методики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иванов Е. В. Препараты для флебосклерозирования: эффективность, побочные реакции, осложнения / Е. В. Иванов, И. А. Золотухин // Флебология. — 2010. — № 2. — С. 36 — 41.
2. Мішалов В. Г. Роль флебосклерооблітерації в лікуванні хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок / В. Г. Мішалов, В. В. Сулік, Р. М. Матвеев // Хірургія України. — 2008. — № 1. — С. 76 — 81.
3. Флебосклерозирующее лечение варикозной болезни вен нижних конечностей с использованием техники "foam—form" / В. Ю. Богачев, И. А. Золотухин, А. Ю. Брюшков, О. В. Журавлева // Ангиология и сосуд. хирургия. — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 81 — 85.
4. Ходос В. А. Склерозувальне лікування варикозної хвороби / В. А. Ходос // Наук. Вісн. Ужгород. ун—ту. — 2013. — № 1(46). — С. 208 — 213.
5. Tessari L. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins / L. Tessari, A. Cavezzi, A. Frullini // Dermatol. Surg. — 2001. — Vol. 27. — P. 58 — 60.
6. Harman T. Теоретические основы применения склерозирующих средств в виде микропены / Т. Harman // Флебология. — 2003. — № 22. — С. 3.
7. Sclerosing agents in the treatment of teleangiectasia. Comparison of the clinical and histologic effects of intravascular polidocanol, sodium tetradecyl sulfate, and hypertonic saline in the dorsal rabbit ear vein model / M. P. Goldman, R. P. Kaplan, L. N. Oki [et al.]

- // Arch. Dermatol. — 1987. — Vol. 123, N 9. — P. 1196 — 1201.
8. Kobayashi S. Dose— and time—dependent liquid sclerosant effects on endothelial cell death / S. Kobayashi, S. Crooks, D. M. Eckmann // Dermatol. Surg. — 2006. — Vol. 32. — P. 1444 — 1452.
 9. Martin D. E. A comparison of sclerosing agents: clinical and histologic effects of intravascular sodium tetradecyl sulfate and chromated glycerin in the dorsal rabbit ear vein / D. E. Martin, M. P. Goldman // J. Dermatol. Surg. Oncol. — 1990. — Vol. 16, N 1. — P. 18 — 22.
 10. Морфологічні зміни в стінці вени при мікропінній склерохірургії варикозної хвороби / І. В. Іркін, В. А. Ходос, В. І. Заріцька, Ю. П. Тітова // Патологія. — 2012. — № 2 (25). — С. 79 — 83.
 11. Основные аспекты лечения различных проявлений варикозной болезни путём применения склерозирующей пены (по материалам 2—го Европейского консенсуса по склеротерапии пеной, принятого в январе 2006 г. в Тегернзее, Германия) // Хірургія України. — 2009. — № 4. — С. 12 — 19.

Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини Державного управління справами
Національний інститут хірургії і трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України

7 листопада 2014 р.

в м. Києві

проводять

науково-практичну конференцію з міжнародною участю

"Тромбози та емболії в клінічній практиці"

ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Стратифікація серцево-судинного ризику - основа диференційованого підходу до лікування ускладнень серцево-судинної патології в амбулаторно-поліклінічній практиці.
- Організаційно-методичні та клінічні аспекти надання невідкладної допомоги при тромбозах та емболіях.
- Артеріальна гіпертензія, гострий коронарний синдром, інсульт.
- Тромбози та емболії в практиці лікарів хірургічного профілю.
- Клінічна фармакотерапія тромбозів та емболій з позицій доказової медицини.
- Інноваційні технології в судинній хірургії.

Організаційний внесок в розмірі 300 грн. учасники сплачують під час реєстрації.

Всі зареєстровані учасники конференції, які сплатили організаційний внесок, отримають матеріали конференції та сертифікат учасника конференції.

Кошти за публікацію тез доповідей, статей (50 грн. за 1 сторінку) потрібно сплатити на наш рахунок до 10.10.14.

Форми та умови участі у конференції

Публікація тез доповідей, (статей), усна доповідь, стендова доповідь, майстер-клас, виставка рекламної продукції. Для особистої участі у роботі конференції необхідно заповнити та надіслати електронною поштою анкету учасника (http://clinic.gov.ua/?page_id=1989).

Правила оформлення тез доповідей та статей

Тези доповідей та статті мають відповідати тематиці конференції. Мови: українська, російська, англійська. Структура тез (статей): назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; місто, заклад (установа), де проведено наукове дослідження; в тексті вказують мету, методи дослідження, результати, висновки. Тези (статті) друкувати через 1 інтервал, шрифтом TimesNewRoman, 14. Тези (статті) надсилати до 10 жовтня 2014 року на паперовому носії (2 прим.) та в електронному вигляді за адресою: Київ-01014, вул. Верхня, 5, ДНУ "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" ДУС, Оргкомітет науково-практичної конференції "Тромбози та емболії в клінічній практиці" або на E-mail: clinicgovua@gmail.com (текстовий редактор Word).

Банківські реквізити ДНУ "НПЦ ПКМ" ДУС

01014, м. Київ, вул. Верхня, 5

р/р 31254301212085 в ГУ ДКСУ у м. Києві МФО 820019 код ЄДРПОУ 05415786 ІПН 054157826553 Св. №100248730 "Організаційний внесок для участі у конференції".

Матеріали конференції будуть опубліковані в журналі "Клінічна хірургія" згідно вимог до друкованих праць.

КІЛЬКІСТЬ ДОПОВІДЕЙ ОБМЕЖЕНА.

Додаткова інформація: <http://clinic.gov.ua> E-mail: uriy_gupalo@ukr.net tel. 067 936 78 20

Конференція включена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ та НАМН України на 2014 р. Реєстраційний № 39. (Конференція перенесена з квітня через події в м. Києві).