

*В. И. Никольский, А. В. Климашевич,
М. Г. Федорова, А. В. Шабров, Н. С. Аверкин*

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ЗОНЕ ОЖОГА ПИЩЕВОДА В СЛУЧАЕ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ МЕКСИДОЛА

Аннотация.

Актуальность и цели: определение рациональности использования мексидола при лечении химических ожогов пищевода.

Материалы и методы. 30 половозрелым кроликам породы «шиншилла» был смоделирован химический ожог пищевода. В динамике проводили оценку морфологических изменений стенки пищевода в зоне ожога. Выделяли контрольную и опытную группы, в опытной группе применяли в терапии мексидол.

Результаты. Установлено, что у опытной группы в зоне нанесения ожога происходит скорейшее купирование воспаления и активнее идут процессы развития соединительной ткани и эпителия.

Выводы. При применении мексидола в образцах раньше перестают обнаруживаться признаки экссудативного воспаления, появляются сосуды и в более ранние сроки образуется эпителий. Регенерация ожога при использовании в терапии мексидола протекает активнее самостоятельно идущего заживления.

Ключевые слова: ожог пищевода, мексидол, эксперимент.

*V. I. Nikol'skiy, A. V. Klimashevich,
M. G. Fedorova, A. V. Shabrov, N. S. Averkin*

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE ESOPHAGUS BURN AREA AS A RESULT OF MEXIDOL THERAPY

Abstract.

Background. The aim of the study is to define rationality of mexidol use in treatment of chemical burns of the esophagus.

Materials and methods. 30 sexually mature rabbits of "Chinchilla" breed were subject to esophagus chemical burn simulation. Morphological changes in the esophageal wall burn area were evaluated in dynamics. The authors singled out a control and an experimental group, the experimental group was treated by mexidol.

Results. It was found that the experimental group in the burn area features an early relief of inflammation, the processes of connective tissue and epithelium development are more active.

Conclusions. When applying mexidol, the signs of exudative inflammation stop being detected earlier in the samples, blood vessels and epithelium are also formed earlier. Burn regeneration in the course of mexidol therapy progresses more actively than natural healing.

Key words: esophagus burn, mexidol, experiment.

Введение

Количество химических ожогов пищевода не имеет тенденции к уменьшению, что обусловлено значительным увеличением использования

препаратов бытовой химии, содержащих кислоты и щелочи, которые способны вызывать тяжелые ожоги пищевода, а в более редких случаях и желудка. Кроме того, химические ожоги остаются самым распространенным приобретенным заболеванием пищевода в детском возрасте [1, 2].

В связи с широким развитием эндоскопии в последнее время значительно улучшилась диагностика ожогов пищевода и желудка, их дифференцировка по степени поражения, что позволяет прогнозировать дальнейшее развитие процесса.

Не остаются без внимания и методы лечения данного заболевания, поскольку оно является не просто актуальной, но социальной проблемой, так как в число пострадавших входят три вполне определенные группы людей:

1. дети, случайно выпившие агрессивное вещество, химический реагент;
2. лица, совершающие суицидальную попытку;
3. взрослые пациенты, находящиеся в алкогольном опьянении, или в состоянии тяжелого похмелья, или после приема наркотических веществ.

Реже это бывает связано с грубыми нарушениями техники безопасности [1, 3].

К ранним последствиям химических ожогов пищевода относят: отек гортани, экзотоксический шок, кровотечение, некроз стенки пищевода или желудка, медиастинит и формирование рубцового стеноза. Поздние осложнения: гастроэзофагеальный рефлюкс, грыжа, нарушение моторики, кандидоз, малигнизация в отдаленном периоде [2]. Особняком стоит рубцовый стеноз пищевода, являющийся основной проблемой, с которой сталкиваются хирурги после химических ожогов.

Наиболее распространенными методами лечения послеожоговых рубцовых стриктур являются различные варианты бужирования и дилатация. С развитием научно-технического прогресса появляются новые, миниинвазивные методики расширения просвета пищевода. С целью профилактики неблагоприятного течения заболевания и раннего лечения целесообразно использование стентов [4].

Высокая частота развития послеожоговых стенозов требует совершенствования их профилактики, разработки новых методов терапии и применения более эффективных медикаментозных средств. Перспективным является использование сравнительно новых препаратов, обладающих антиоксидантным, антигипоксическим и мембраностабилизирующим действием, одним из которых является мексидол [5].

Таким образом, целью настоящего исследования стало проследить за морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода после ее ожога на фоне применения в терапии мексидола для установления рациональности использования данного препарата при подобных заболеваниях.

Материалы и методы исследования

Было проведено экспериментальное исследование на 30 половозрелых кроликах породы «шиншилла» массой не менее 3,5 и не более 5 кг.

Каждому животному создавали ожог пищевода в средней трети путем дозированного введения уксусной кислоты по зонду (патент на полезную модель РФ [6]). У кроликов основной группы дополнительно применяли мексидол.

Животных выводили из эксперимента на 5-е, 14-е, 21-е, 30-е, 45-е и 60-е сутки. Пищевод после обработки буферным раствором обезживали растворами спиртов восходящей концентрации и заливали в парафиновые блоки. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 7–8 мкм. Окраску производили гематоксилином-эозином.

Светооптическое исследование окрашенных срезов проводили с помощью микроскопа фирмы Carl Zeiss под увеличением от 40 до 400 раз. Морфометрическое исследование выполняли с использованием фотографической насадки к микроскопу Axioskop.

Посредством программ Axiovision и ImageTool v.3.0 на микрофотографиях исследователи:

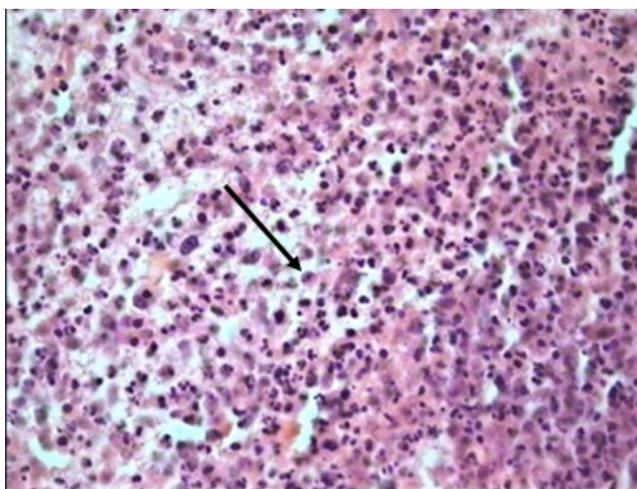
- количество нейтрофильных лейкоцитов;
- площадь новообразованных сосудов микроциркуляторного русла;
- толщину эпителия пищевода.

Результаты подсчетов заносили в специально разработанный протокол исследования, обрабатывали вариационно-статистическими методами.

Результаты исследований и их обсуждение

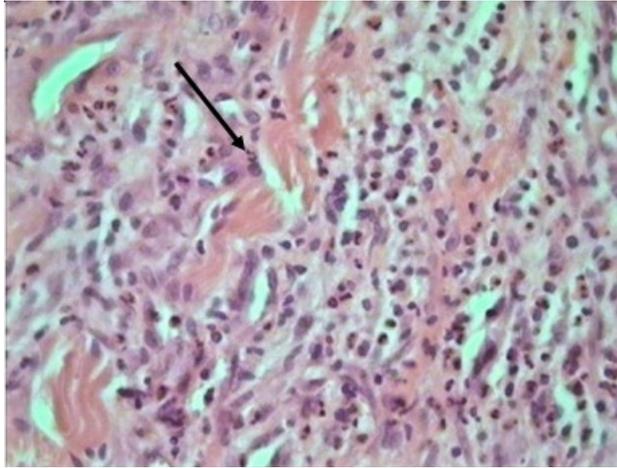
На 5-е сутки (рис. 1) исследования в зоне ожога определялся воспалительный экссудат в виде диффузной лейкоцитарной инфильтрации. Количество нейтрофильных лейкоцитов в опытных образцах составляло $91,7 \pm 7,9$, в контрольных образцах – $95,1 \pm 7,1$ клетки в поле зрения. В обоих случаях имелось выраженное полнокровие сосудов. В зоне ожога наблюдали некроз слизистой оболочки и подслизистой основы до мышечного слоя. Слои стенки пищевода выше и ниже места ожога были отечны, инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами, эпителий местами десквамирован.

Таким образом, через пять суток после нанесения ожога еще не удавалось обнаружить различий между контрольными и опытными образцами тканей.



a)

Рис. 1. *a* – опытный образец; *b* – контрольный образец. Нейтрофильные лейкоциты в зоне ожога пищевода (указаны стрелками). Пять суток. Окраска гематоксилином-эозином ($\times 400$)



б)

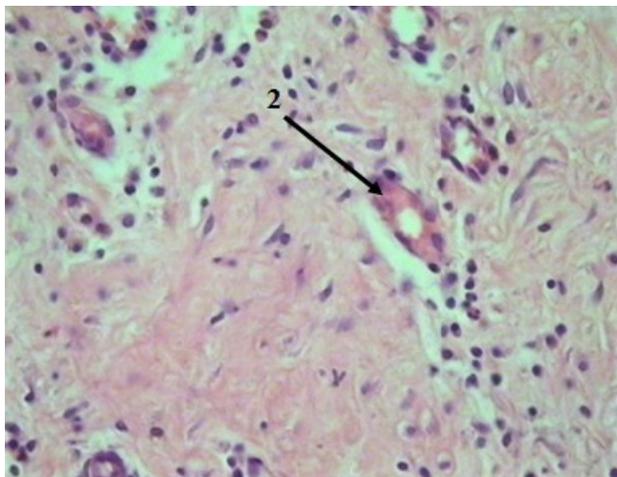
Рис. 1. Окончание

Через **десять суток** (рис. 2) количество нейтрофильных лейкоцитов уменьшалось и в контрольном образце составляло $39,9 \pm 5,3$ клетки в поле зрения, в опытном образце – $18,4 \pm 2,28$ клетки.

На данном сроке появлялись молодые кровеносные сосуды, что свидетельствовало о начавшемся заживлении ожога. Площадь сосудов в контрольных образцах составляла $528,53 \pm 83,5$ μm^2 . В опытных образцах данный показатель составлял $1806,11 \pm 11,21$ μm^2 .

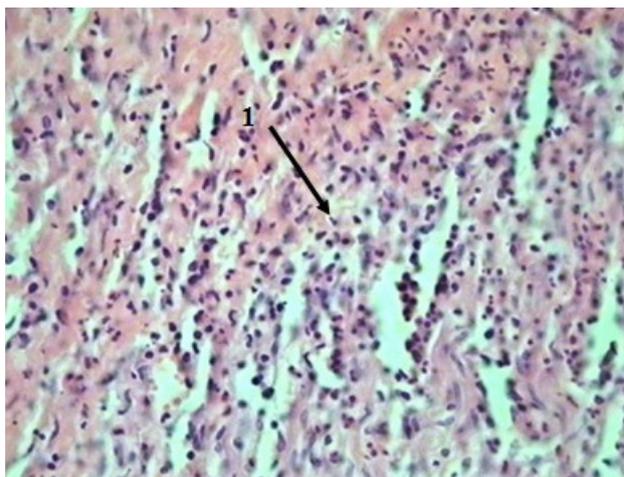
В контрольном образце сохранялись изъязвления и некротические массы на большом протяжении, в опытном образце некротические массы и фибрин располагались локально.

Выше и ниже места ожога сохранялись умеренный отек и незначительная лимфоцитарная инфильтрация.



а)

Рис. 2. а – опытный образец; б – контрольный образец.
Нейтрофильные лейкоциты (1) и кровеносные сосуды (2) в зоне ожога.
Десять суток. Окраска гематоксилином-эозином ($\times 400$)

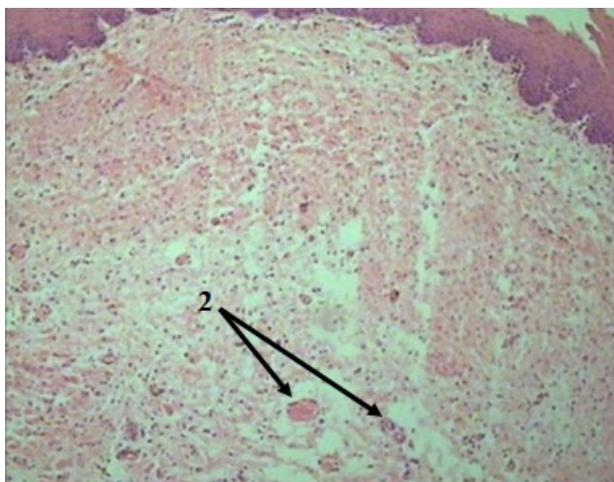


б)

Рис. 2. Окончание

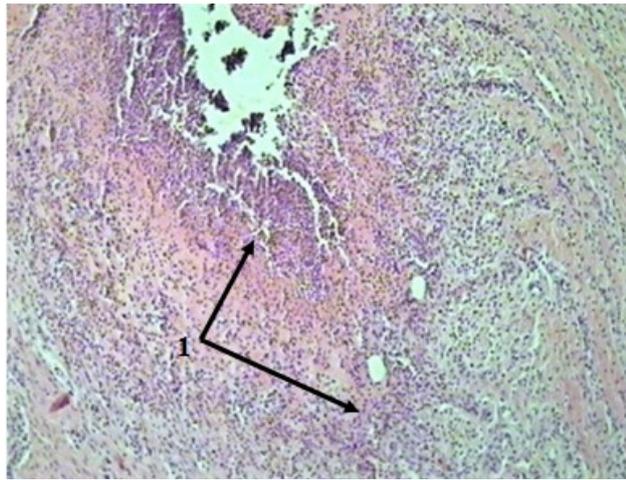
На **14-е сутки** (рис. 3) изменения характеризовались продолжающимся снижением количества воспалительных элементов: в контрольном образце количество нейтрофильных лейкоцитов составляло $20,8 \pm 1,84$ клетки, в опытном образце – $15,41 \pm 3,5$ клетки в поле зрения; а также продолжались процессы активной регенерации зоны ожога: средняя площадь новообразованных сосудов в контрольных образцах составляла $707,78 \pm 74,87$ мкм², в опытных – $1922,17 \pm 10,07$ мкм².

На **30-е сутки** (рис. 4) в контрольных образцах сохранялось умеренное количество воспалительных элементов ($19,6 \pm 1,68$ клетки в поле зрения). В опытных образцах данный показатель сводился к минимуму до единичных клеток в поле зрения.



а)

Рис. 3. а – опытный образец; б – контрольный образец. Нейтрофильные лейкоциты (1) и кровеносные сосуды (2) в зоне ожога. 14 суток.
Окраска гематоксилином-эозином ($\times 100$)



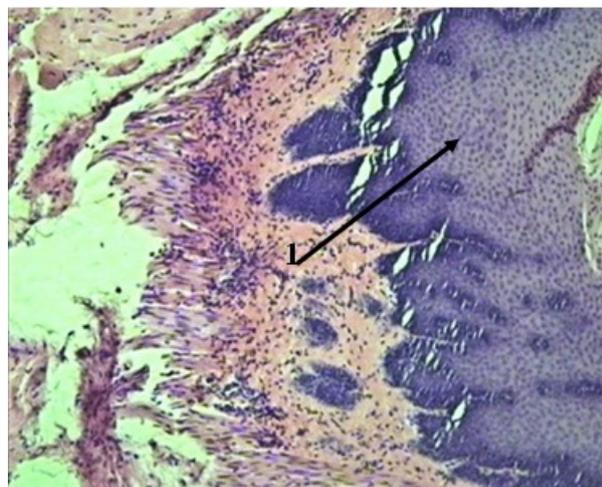
б)

Рис. 3. Окончание

В контрольных образцах активно восстанавливалась соединительная ткань, площадь кровеносных сосудов составляла $2466,99 \pm 126,94$ мкм². Площадь сосудов грануляционной ткани в опытных образцах составляла $2086,22 \pm 77,03$ мкм².

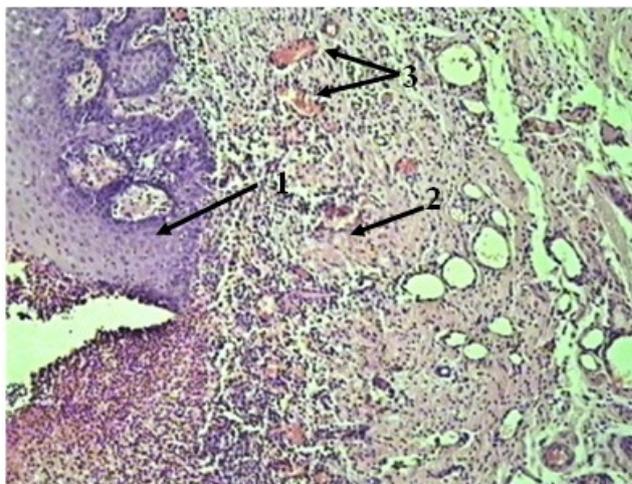
В контрольных образцах наблюдалось очаговое восстановление слизистой оболочки, в опытных образцах слизистая была восстановлена на протяжении больших участков поверхности пищевода.

К 45-м суткам (рис. 5) признаков воспаления не наблюдали, все слои стенки пищевода были восстановлены. Обнаруживали небольшое ороговение поверхностных слоев слизистой. Толщина рогового слоя в контрольных образцах составляла 14 % от общей толщины эпителия, в опытных образцах – 11 %.



а)

Рис. 4. а – опытный образец; б – контрольный образец. Восстановленный эпителий (1) и грануляционная ткань (2) с новообразованными сосудами (3) в зоне ожога пищевода. 30 суток. Окраска гематоксилином-эозином ($\times 100$)



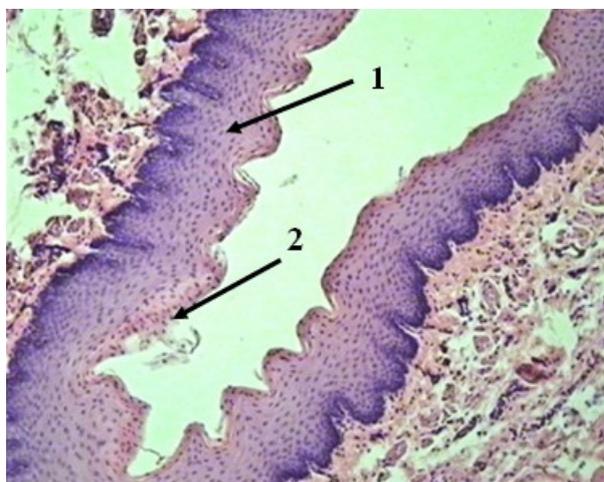
б)

Рис. 4. *a* – опытный образец; *б* – контрольный образец. Восстановленный эпителий (1) и грануляционная ткань (2) с новообразованными сосудами (3) в зоне ожога пищевода. 30 суток. Окраска гематоксилином-эозином ($\times 100$)

На **60-е сутки** (рис. 6) в контрольных образцах толщина рогового слоя увеличивалась и составляла до 20 % общей толщины эпителия. В опытных образцах данный показатель уменьшался и составлял 9 %.

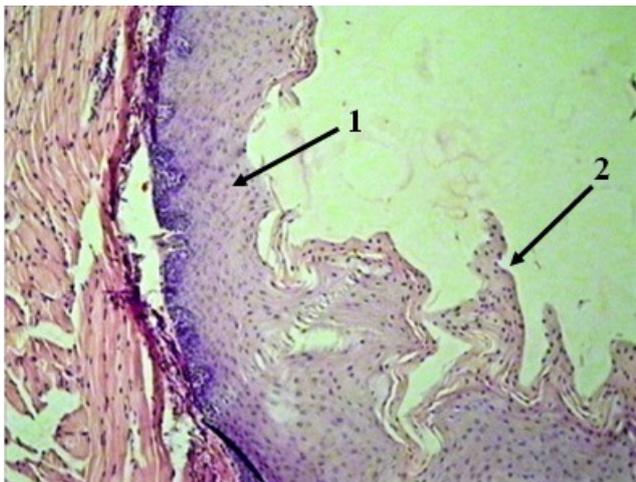
Выводы

1. Максимальное количество нейтрофилов было выявлено на 5-е сутки послеожогового периода. К 30-м суткам в контрольных образцах число воспалительных элементов значительно снижалось, в опытных образцах выявляли лишь единичные элементы.



а)

Рис. 5. *a* – опытный образец; *б* – контрольный образец. Многослойный плоский эпителий (1) с признаками гиперкератоза (2) в зоне ожога пищевода. 45 суток. Окраска гематоксилином-эозином ($\times 100$)



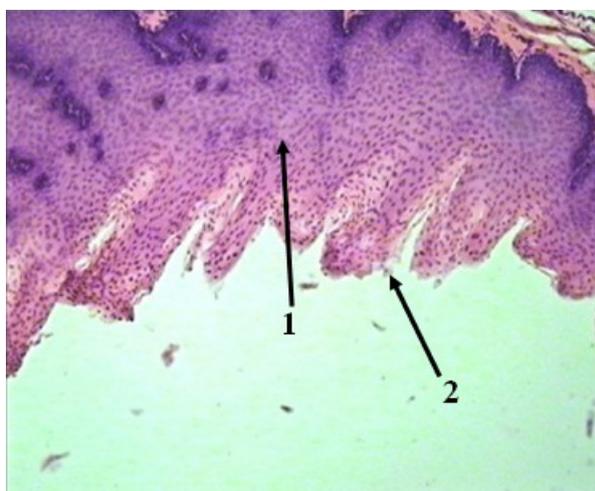
б)

Рис. 5. Окончание

2. На 10-е сутки появлялись молодые новообразованные сосуды, площадь которых в опытных образцах была значительно больше, чем в контрольных образцах. Показатель достигал максимума на 30-е сутки в обоих образцах.

3. На 45-е и 60-е сутки нейтрофильные лейкоциты не встречались, что говорит о полном купировании воспаления. Начиная с 30-х суток формировался новый эпителий. К 60-м суткам данный показатель достигал максимума в обоих образцах. Роговой слой в контрольных образцах был более выражен, чем в опытных.

4. Регенерация ожога при использовании в терапии мексидола протекала активнее самостоятельно идущего заживления.



а)

Рис. 6. а – опытный образец; б – контрольный образец. Многослойный плоский эпителий (1) с признаками гиперкератоза (2) в зоне ожога пищевода. 60 суток. Окраска гематоксилином-эозином ($\times 100$)



б)

Рис. 6. Окончание

Список литературы

1. **Полухин, Д. Г.** Консервативное и хирургическое лечение детей с химическими ожогами пищевода : дис. ... канд. мед. наук / Полухин Д. Г. – Барнаул, 2007. – 107 с.
2. Лечение химических ожогов пищевода у детей / А. Ю. Разумовский, А. В. Гераськин, Р. В. Обыденнова, Н. В. Куликова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 1. – С. 43–48.
3. **Уфимцев, К. А.** Сочетанная лазеротерапия в профилактике ранних рубцовых стриктур у больных с коррозивными химическими ожогами пищевода : дис. ... канд. мед. наук / Уфимцев К. А. – Челябинск, 2003. – 124 с.
4. Определение оптимальных сроков стентирования пищевода на модели химического ожога пищевода в эксперименте / В. И. Никольский, А. В. Климашевич, М. Г. Федорова, А. С. Купрюшин, Н. В. Купрюшина, А. В. Шабров // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 2. – С. 43–52.
5. Применение препарата «Мексидол» в комплексном лечении больных с острыми экзогенными отравлениями / Е. А. Лужников, К. К. Ильяшенко, Т. П. Пинчук, Т. В. Ермохина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Прил. 1. – С. 190–198.
6. Пат. № 134422 Российская Федерация, МПК А 61В 18/14. Устройство для моделирования локального ожога пищевода у экспериментальных животных / Никольский В. И., Климашевич А. В., Шабров А. В. ; заявитель и патентообладатель Пензенский гос. ун-т. – № 2013123887/14 ; заявл. 24.05.2013 ; опубл. 20.11.2013, Бюл. № 32. – 2 с.

References

1. Polukhin D. G. *Konservativnoe i khirurgicheskoe lechenie detey s khimicheskimi ozhogami pishchevoda: dis. k.m.n.* [Conservative and surgical treatment of children with esophagus chemical burns: dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Barnaul, 2007, 107 p.
2. Razumovskiy A. Yu., Geras'kin A. V., Obydennova R. V., Kulikova N. V. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova* [Surgery. Journal named after N.I. Pirogov]. 2012, no. 1, pp. 43–48.

3. Ufimtsev K. A. *Sochetannaya lazeroterapiya v profilaktike rannikh rubtsovykh striktur u bol'nykh s korrozivnymi khimicheskimi ozhogami pishchevoda: dis. k.m.n.* [Combined laser therapy in early cicatricial structure prophylaxis in patients with esophagus corrosive chemical burns: dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Chelyabinsk, 2003, 124 p.
4. Nikol'skiy V. I., Klimashevich A. V., Fedorova M. G., Kupryushin A. S., Kupryushina N. V., Shabrov A. V. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* [University proceedings. Volga region. Medical sciences]. 2014, no. 2, pp. 43–52.
5. Luzhnikov E. A., Ilyashenko K. K., Pinchuk T. P., Ermokhina T. V. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2006, app. 1, pp. 190–198.
6. Pat. No. 134422 Russian Federation, MPK A 61V 18/14. *Ustroystvo dlya modelirovaniya lokal'nogo ozhoga pishchevoda u eksperimental'nykh zhivotnykh* [Device for esophagus local burn simulation in experimental animals]. Nikol'skiy V. I., Klimashevich A. V., Shabrov A. V.; applicant and patentee Penza State University. No. 2013123887/14; appl. 24 March 2013; opubl. 20 November 2013, Bull. No. 32. – 2 s.

Никольский Валерий Исаакович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра хирургии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: pmisurg@gmail.com

Nicol'skiy Valeriy Isaakovich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of surgery, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Климашевич Александр Владимирович

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра хирургии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: klimashevich78@mail.ru

Klimashevich Aleksandr Vladimirovich

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Федорова Мария Геннадьевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра клинической морфологии
и судебной медицины с курсом
онкологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Fedorova Mariya Gennad'evna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of clinical
morphology and forensic medicine with
a course of oncology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Шабров Александр Валерьевич

ординатор, кафедра хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: alexundead12@yandex.ru

Shabrov Aleksandr Valer'evich

Resident, sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Аверкин Никита Сергеевич

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: averkin.n@pochta.ru

Averkin Nikita Sergeevich

Student, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

УДК 617-89.844

Никольский, В. И.

Морфологическая характеристика изменений в зоне ожога пищевода в случае применения в терапии мексидола / В. И. Никольский, А. В. Климашевич, М. Г. Федорова, А. В. Шабров, Н. С. Аверкин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 3 (31). – С. 19–29.