

Морфологические изменения в тканях экспериментальной модели гемангиомы при одновременном приеме β -блокаторов и внутритканевом введении препарата Кеналог

© Н.А. ОКУНЕВ^{1,2}, А.И. ОКУНЕВА¹, А.А. ШИЛОВ¹, В.П. БАЛАШОВ¹, О.А. ЩЕКИН²

¹Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, ул. Большевикская, д. 68, Саранск, 430000, Российская Федерация

²Детская республиканская клиническая больница, ул. Полежава, д. 113, Саранск, 430000, Российская Федерация

Актуальность. Гемангиомы являются наиболее распространенной разновидностью среди опухолей кожи и мягких тканей у детей. Число больных с данной патологией в настоящее время увеличивается. Существует множество способов лечения гемангиом у детей. В настоящее время в лечении данной патологии широко используются такие препараты как Пропранолол и Кеналог.

Цель исследования. Изучение влияния β -блокаторов и препарата Кеналог на ткани экспериментальной модели гемангиомы при одновременном введении.

Материалы и методы. Для экспериментального исследования были использованы 20 живых кур. Гистологическое строение сосудистой или капиллярной зоны гребня кур напоминает ангиому человека. Все куры были разделены на 4 группы по 5 особей. Проводили наблюдение за общим состоянием кур, макроскопическое и гистологическое исследование гребня кур.

Результаты и выводы. К 15 суткам все куры из экспериментальной группы погибли, предположительно из-за массивного тромбирования сосудов. Учитывая вышеуказанный результат, не рекомендуется одновременный прием внутрь β -блокаторов и внутритканевое введение препарата Кеналог, из-за возможности тромбообразования и высокой вероятности летального исхода.

Ключевые слова: гемангиома, Пропранолол, Кеналог, тромбообразование

Morphological Changes in the Tissues of the Experimental Model of Hemangioma with Concurrent Medication of β -blockers and Interstitial Introduction of the Kenalog Preparation

© N.A. OKUNEV^{1,2}, A.I. OKUNEVA¹, A.A. SHILOV¹, V.P. BALASHOV¹, O.A. SHCHEKIN²

¹N. P. Ogarev Mordovian State University Medical Institute, 68 Bolshevist str., Saransk, 430000, Russian Federation

²Children's Republican Clinical Hospital, 113 Polejaeva str., Saransk, 430000, Russian Federation

Relevance. Hemangiomas are the most common variety among tumors of the skin and soft tissues in children. The number of patients with this pathology is currently increasing. There are many methods to therapy hemangiomas in children. Currently, such drugs as Propranolol and Kenalog are widely used in the treatment of this pathology.

The aim is to study the effect of β -blockers and the preparation of Kenalog on the tissues of the experimental model of hemangioma at joint administrated.

Materials and methods. 20 live chickens were used for the experimental study. The histological structure of the vascular or capillary zone of the crest of the chicken resembles the human hemangioma. All chickens were divided into 4 groups of 5 individuals. Observing the general condition of chickens, macroscopic and histological examination of the crest of the hens were carried out.

Results and conclusions. All the chickens from the experimental group had died presumably by the 15th day because of massive vascular thrombosis. The joint administrated of β -blockers and the Kenalog product is not recommended because of the possibility of thrombus formation and a high probability of death.

Key words: hemangioma, propranolol, Kenalog, thrombogenesis

Гемангиомы являются самой распространенной разновидностью среди опухолей кожи и мягких тканей у детей. В последние годы отмечается тенденция к росту числа больных с этой патологией [1]. По сведениям некоторых авторов, гемангиомы встречаются в 1,1 – 2,6 % случаев [2], по другим данным – в 4-10 % [3]. Отмечается преимущественно у девочек (примерно соотношение 3:1), у недоношенных и маловесных детей [4,5].

Существует множество способов лечения гемангиом у детей [6]. В настоящее время в лечении данной патологии широко используются такие препараты как Пропранолол [7,8,9] и Кеналог [10]. В некоторых случаях невозможно добиться полного исчезновения гемангиом при лечении одним из данных препаратов.

Выбор метода лечения гемангиом представляет сложную задачу для врача и зависит от многих факторов, среди которых следует отметить интенсивность роста, размеры, форма, локализация образования, воз-

раст и соматическое состояние ребенка [11,12]. Среди авторов нет единства мнений в отношении выбора метода лечения, отсутствуют объективные критерии прогнозирования, течения патологического процесса и оценки результатов коррекции. Наличие осложнений спонтанного характера, а также косметических дефектов, возникающих в результате системного и локального лечения, требует дальнейших разработок и индивидуализации тактики лечения гемангиом у детей [13]. Практически все авторы признают факт спонтанной регрессии гемангиом, в связи с чем долгое время доминировала тактика «не трогать и дожидаться исчезновения». В настоящее время, чтобы избежать психосоциальных последствий и достижения высокого эстетического результата современная медицина стремится излечить видимые дефекты к трем годам. Выше изложенное обуславливает актуальность и клиническую значимость настоящего исследования.

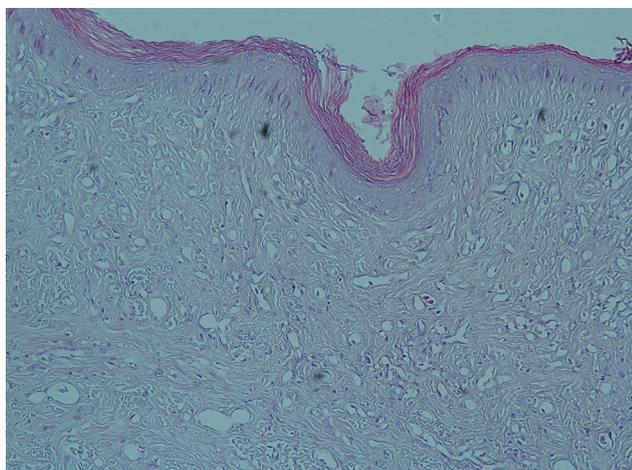


Рис. 1. Гистологическая структура гребня на 28 сутки после введения Анаприлина. Окраска гематоксилином-эозином; увеличение 10x20. / Fig. 1. The histological structure of the crest on the 28th day after the administration of Anaprilin. Staining with hematoxylin-eosin; increase 10x20.

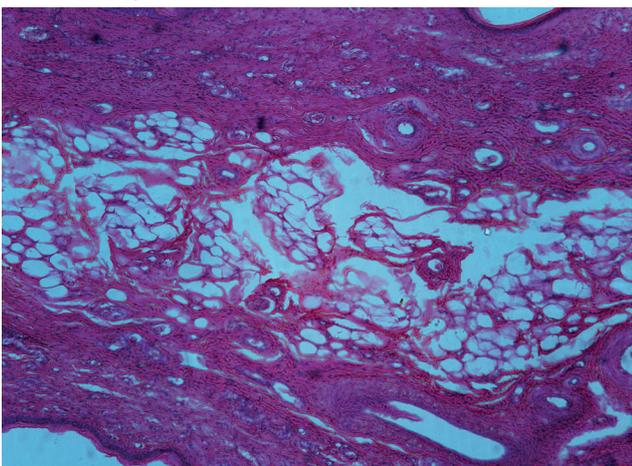


Рис. 3. Гистологическая структура гребня на 28 сутки после введения Кеналого. Окраска гематоксилином-эозином; увеличение 10x10. / Fig. 3. The histological structure of the crest on day 28th day after the administration of Kenalog. Staining with hematoxylin-eosin; increase 10x10.

Цель исследования - изучение влияния β – блокаторов и препарата Кеналог на ткани экспериментальной модели гемангиомы при одновременном введении.

Материалы и методы

Для изучения комбинированного влияния β – блокаторов и препарата Кеналог на ткани гемангиомы проведено экспериментальное исследование на модели сосудистой опухоли – гребне живых кур.

Гистологическое строение сосудистой или капиллярной зоны гребня кур напоминает ангиому человека, поскольку состоит из большого количества тесно прилегающих друг к другу сосудов капиллярного типа, местами разделенных прослойками соединительной ткани. Стенка капилляров выстлана одним слоем эндотелиальных клеток. Мышечная прослойка имеет вид рыхлой волокнистой соединительной ткани [10,14,15].

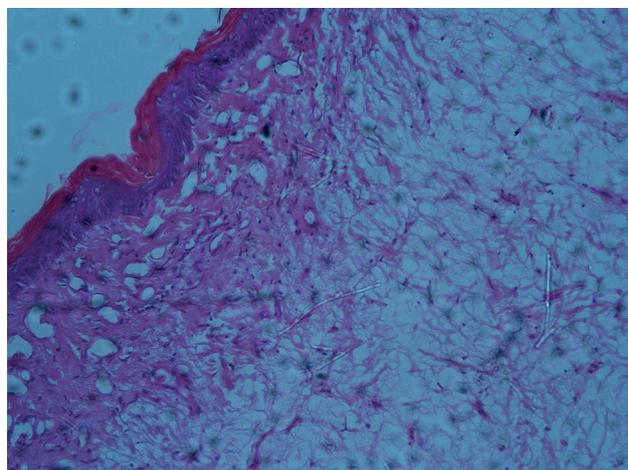


Рис. 2. Гистологическая структура гребня на 7 сутки после введения Кеналог. Окраска гематоксилином-эозином; увеличение 10x20. / Fig. 2. The histological structure of the crest on day 7 after the administration of Kenalog. Staining with hematoxylin-eosin; increase 10x20.

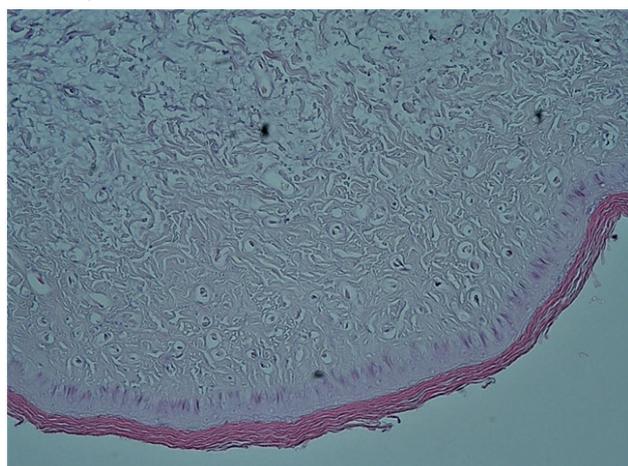


Рис. 4. Гистологическая структура гребня на 7 сутки после комбинированного введения Кеналого и Анаприлина. Окраска гематоксилином-эозином; увеличение 10x20. / Fig. 4. The histological structure of the crest on day 7 after combined administration of Kenalog and Anaprilin. Staining with hematoxylin-eosin; increase 10x20.



Рис. 5. Макроскопическая картина гребня на 14 сутки после комбинированного приема Кеналого и Анаприлина. / Fig. 5. A macroscopic picture of the crest on the 14th day after the combined administration of Kenalog and Anaprilin.

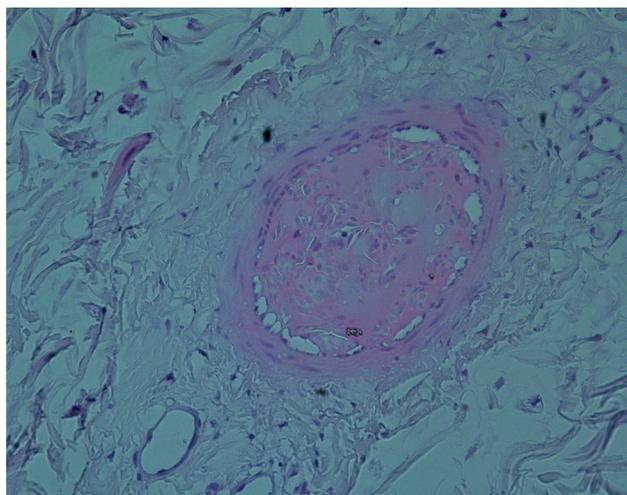


Рис. 6. Гистологическая картина тромбированного сосуда гребня на 14 сутки после комбинированного приема Кеналого и Анаприлина. Окраска гематоксилином-эозином; увеличение 10x40. / Fig. 6. The histological picture of the thrombosed vessel of the crest on day 14 after the combined administration of Kenalog and Anaprilin. Staining with hematoxylin-eosin; increase 10x40.

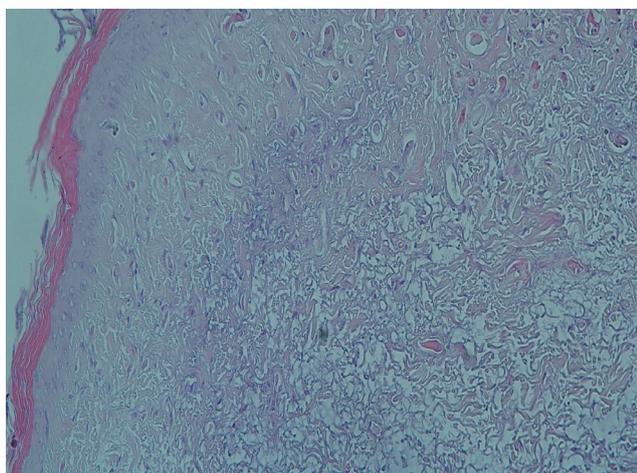


Рис. 7. Гистологическая структура гребня на 14 сутки после комбинированного приема Кеналого и Анаприлина. Окраска гематоксилином-эозином; увеличение 10x20. / Fig. 7. The histological structure of the crest on day 14 after the combined administration of Kenalog and Anaprilin. Staining with hematoxylin-eosin; increase 10x20.



Рис. 8. Макроскопическая картина сердца в разрезе на 15 сутки после комбинированного приема Кеналого и Анаприлина. / Fig. 8. Macroscopic picture of the heart in a cut on the 15th day after the combined administration of Kenalog and Anaprilin.

Нами проведено гистологическое изучение изменений гребня живых кур после приема β – блокаторов внутрь с одновременным внутритканевым введением препарата Кеналог (исследование проводилось с использованием микроскопа Nikon Eclipse Ni-Uc с камерой Nikon DS-Fil). Эксперименты выполнены в центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) с одобрения локального этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» и одобрены локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» (протокол №32 от 5 декабря 2015 г.).

Для эксперимента использовались гребни 20 живых кур в возрасте 150-200 суток. Птиц разделили на четыре группы по 5 особей. Условия исследуемых групп было одинаковым, физиологическое состояние птиц – в норме.

В гребни птиц первой группы вводили 1 мл 0,9% раствора NaCl (контрольная группа). Второй группе вводили препарат Анаприлин 2,0 мг/кг per os (группа сравнения). В третьей группе в гребни живых птиц вводили 1 мл препарата Кеналог (группа сравнения). Четвертую группу использовали для моделирования воздействия при комбинированном приеме препарата Анаприлин per os и внутритканевого введения препарата Кеналог. После проведения экспериментальных воздействий осуществляли ежедневный визуальный осмотр куриных гребешков, проводили оценку мор-

фологических изменений и общего состояния птиц. Биопсию гребешка под местным обезболиванием Sol. Novocaini 0,5 % - 2 мл осуществляли на 1, 7, 14, 21, 28 сутки исследования. Макропрепарат фиксировали в 10% растворе формальдегида. Препараты окрашивали гематоксилином-эозином.

Результаты и их обсуждение

В контрольной группе после введения 0,9% раствора NaCl макроscopicки целостность гребешка сохранялась, отмечалась синюшность всего гребня живой курицы, отчетливо визуализировалась гематома в месте введения. Микроскопически отмечалась лейкоцитарная инфильтрация, свободных эритроцитов и отек тканей, просвет сосудов был проходим. К 28 дню макроscopicки и микроскопически отмечалось полное восстановление структуры гребня курицы.

В сравнительной группе с использованием препарата Анаприлин регос на первые сутки макроscopicки на гребне наблюдались небольшие участки синюшного цвета, с 14 по 28 день приема макроscopicки отмечалось постепенное уменьшение размера гребня, синюшность и его сухость. Микроскопически отмечалось увеличение рогового слоя поверхностного эпителия, уплотнение центральной части соединительно-тканного слоя. Просвет сосудов оставался чистым (рис. 1).

В третьей группе (сравнительная группа) после внутритканевого введения препарата Кеналогс 7 суток отмечалось постепенное заполнение сосудов рыхлыми тромбами с последующим их стяжением и зарастанием фиброзной тканью. Также происходило утолщение слоя плотной волокнистой соединительной ткани, ороговевающий эпителий слущивался. В фиброзно-жировом слое прослеживались участки «пустоты» без клеточного состава (рис. 2). Микроскопически к 28 суткам соединительная ткань дегенерировала, объем ее уменьшался, что в объективе микроскопа можно было наблюдать весь гребешок с двух сторон при 10*10 увеличении (рис. 3). Макроscopicки отмечалось уменьшение гребешка в объеме.

Куры сравнительных и контрольной групп не выводились из опыта, остались живы.

В экспериментальной группе комбинированного применения препарата Анаприлин внутрь с внутритканевым введением препарата Кеналог с 7 дня макроscopicки отмечались уменьшение гребня в объеме, синюшность периферической части, сухость ткани, сморщивание по периферии зубцов гребня. Микроскопически наблюдалось укорачивание и утолщение волокон соединительно-тканного слоя, разрыхление, вакуолизация и лейкоцитарная инфильтрация ткани.

Имелись пристеночные тромбы в артериях и сосудах капиллярного русла, вены были проходимы (рис. 4).

На 13 сутки у 2-х кур из 3 отмечалось ухудшение общего состояния: вялость, сонливость. На 14 сутки макроscopicки отмечалась бледность гребня, синюшность его зубцов, участки некроза в дистальной части зубцов (рис. 5). Микроскопически наблюдалось уплотнение капиллярной части, возможно, из-за нарушения питания ткани. Часть капилляров при этом тромбирована полностью, а часть частично (Рис. 6). В срединной части отмечалось разволокнение соединительной ткани, часть артерий тромбированы полностью, а часть артерий частично (рис. 7).

На 15 сутки 2 курицы из данной группы погибли. При вскрытии в полостях сердца отмечалось тромбообразование (рис. 8). У третьей курицы отмечалась вялость, сонливость. На следующий день она погибла. Курица из этой группы выведенная из эксперимента на 7 сутки, так же погибла.

Выводы

Предположительно, одновременный прием препарата Анаприлин регос и внутритканевое введение препарата Кеналог приводит к изменению реологических свойств крови курицы – массивному пристеночному тромбированию сосудов как крупного, так и мелкого калибра и, как следствие, гибели экспериментальных животных к 15 суткам эксперимента. Учитывая вышеуказанный результат, не рекомендуется одновременный прием препаратов из-за возможности изменения реологических свойств крови и повышения тромбообразования. Требуется дальнейшее дообследование, с целью изучения биохимических реакций, происходящих в организме экспериментальных животных, которые приводят к изменению реологических свойств крови.

С целью уменьшения объема образования можно рекомендовать как внутритканевое введение препарата Кеналог, так и прием Анаприлина регос в соответствующей дозировке.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов

Н.А. Окунев – обработка и проверка данных, В.П. Балашов – описание гистологических препаратов, О.А. Щекин, А.И. Окунева, А.А. Шилов – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных данных, обработка материалов и написание текста.

Список литературы

1. Попова О.А., Уваров Д.Н., Спиваковский Ю.М. Новые возможности консервативной терапии гемангиом у детей. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10: 2: 332-335.
2. Кожевников Е.В., Маркина И.В., Кожевников В.А. *Диагностика и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей*. Детская хирургия. 2009; 99: 6: 31-34.
3. Holcomb GW, Murphy J.P. *Ashkraft's Pediatric Surgery. 5th ed.* Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010.
4. Исаков Ю.Ф., Разумовский А.Ю. *Детская хирургия: учебник*. М.: GEOTAR-Media, 2015.
5. Гуткин Д.В., Лагунова З.В., Панчешникова Э.С., Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б. Гемангиомы: этиология и патогенез. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2004; 2: 20-23.
6. Шафранов В.В., Буторина А.В. *Лечение гемангиом у детей*. Врч. 1996; 9: 17-18.
7. Drolet BA, Frommelt PS, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE. *Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference*. Pediatrics. 2013; 131: 1: 128-40.
8. Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Нурмеева А.Р., Нурмеев Н.Н., Умаров Н.А. *Программа консервативного лечения гемангиом у детей*. Детская хирургия. 2014; 18:3: 39-41.
9. Нурмеев А.Р. Совершенствование диагностики и консервативной тактики лечения гемангиом у детей: дисс. канд. мед.наук. Казань. 2016.
10. Окунева А.И. Лечение гемангиом кожных покровов у детей методом внутритканевого введения препарата триамцинолон (Кеналог) и в сочетании с криодеструкцией: Дисс. канд. мед. наук. Москва. 2014.
11. Буторина А.В., Шафранов А.В., Поляев Ю.А. Гемангиомы у детей: Конспект врача. *Медицинская газета*. 5 апреля. 2000; 26.
12. Буторина А.В., Шафранов А.В. *Современное лечение гемангиом у детей*. Лечащий врач. 1999; 5: 61-64.
13. Burns AJ, Navarro JA, Cooner RD. Classification of vascular anomalies and the comprehensive treatment of hemangiomas. *Plast Re-constr.* 2009; 124: 1: 69-81.
14. Казанова Н.И. Гемангиома полости носа и глотки: Дисс. канд. мед.наук. Москва. 2008.
15. Окунев Н.А., Окунева А.И., Власов А.П., Герасименко А.В. Локальная криодеструкция гемангиом у детей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013; 6: 2: 195-201.

References

1. Popova OA, Uvarov DN, Spivakovskii IuM. New possibilities of conservative treatment of hemangiomas in children. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2014;10: 2: 332-335.(in Russ.)
2. Kozhevnikov EV, Markina IV, Kozhevnikov VA. *Diagnostika i lechenie obshirnykh kombinirovannykh gemangiom i gemangiom slozhnoi anatomicheskoi lokalizatsii u detei*. Detskaya khirurgiya. 2009; 99: 6: 31-34. (in Russ.)
3. Holcomb GW, Murphy J.P. *Ashkraft's Pediatric Surgery. 5th ed.* Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010.
4. Isakov YuF, Razumovskii AYu. *Detskaya khirurgiya: uchebnik*. M.: GEOTAR-Mediya, 2015.
5. Gutkin DV, Lagunova ZV, Pancheshnikova ES, Potekaev NN, Tkachenko SB. Hemangiomas: etiology and pathogenesis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2004; 2: 20-23. (in Russ.)
6. Shafranov VV, Butorina AV. *Lechenie gemangiom u detei*. Vrach. 1996; 9: 17-18. (in Russ.)
7. Drolet BA, Frommelt PS, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE. *Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference*. Pediatrics. 2013; 131: 1: 128-40.
8. Nurmeev IN, Mirolyubov LM, Nurmeeva AR, Nurmeev NN, Umarov NA. *Programma konservativnogo lecheniya gemangiom u detei*. Detskaya khirurgiya. 2014; 18:3: 39-41. (in Russ.)
9. Nurmeeva AR. Sovershenstvovanie diagnostiki i konservativnoi taktiki lecheniya gemangiom u detei: diss. kand. med.nauk. Kazan'. 2016. (in Russ.)
10. Okuneva AI. Lechenie gemangiom kozhnykh pokrovov u detei metodom vnutritkanevogo vvedeniya preparata triamtsinolon (Kenalog) i v sochetanii s kriodestruksiei: Diss. kand. med. nauk. Moskva. 2014. (in Russ.)
11. Butorina AV, Shafranov AV, Poliaev IuA. Hemangiomas in children: the doctor's Abstract. *Meditsinskaya gazeta*. 5 aprelya. 2000; 26. (in Russ.)
12. Butorina AV, Shafranov AV. *Sovremennoe lechenie gemangiom u detei*. Lechashchii vrach. 1999; 5: 61-64. (in Russ.)
13. Burns AJ, Navarro JA, Cooner RD. Classification of vascular anomalies and the comprehensive treatment of hemangiomas. *Plast Re-constr.* 2009; 124: 1: 69-81.
14. Kazanova NI. Gemangioma polosti nosa i glotki: Diss. kand. med. nauk. Moskva. 2008.
15. Okunev NA, Okuneva AI, Vlasov AP, Gerasimenko AV. Local cryotherapy of hemangiomas in children. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2013; 6: 2: 195 - 201. (in Russ.)

Информация об авторах

1. Окунев Николай Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, e-mail: nicolai.okunev@yandex.ru
2. Окунева Александра Ивановна – к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, e-mail: ToropkinaOkuneva@yandex.ru
3. Шилов Александр Александрович – студент 6 курса по специальности «Педиатрия», e-mail: sasha6308@gmail.com
4. Балашов Владимир Павлович – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой цитологии, гистологии и эмбриологии с курсами медицинской биологии и молекулярной биологии клетки Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, e-mail: bvp63@yandex.ru
5. Щекин Олег Александрович – заместитель главного врача по клинико-экспертной работе детской республиканской клинической больницы, e-mail: medmajor@mail.ru

Information about the Authors

1. Nikolay Alexandrovich Okunev – M.D., Professor, Department of faculty surgery with the course of topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery N. P. Ogarev Mordovian State University Medical Institute, e-mail: nicolai.okunev@yandex.ru
2. Alexandra Ivanovna Okuneva – Ph.D., senior lecturer of Department of faculty surgery with the course of topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery N. P. Ogarev Mordovian State University Medical Institute, e-mail: ToropkinaOkuneva@yandex.ru
3. Alexander Alexandrovich Shilov – student 6 course specialty "Pediatrics", e-mail: sasha6308@gmail.com
4. Vladimir Pavlovich Balashov – M.D., Professor, head of Department of Cytology, histology and embryology courses in medical biology and molecular cell biology N. P. Ogarev Mordovian State University Medical Institute, e-mail: bvp63@yandex.ru
5. Oleg Alexandrovich Shchekin – Deputy chief physician for clinical and expert work of children's Republican clinical hospital, e-mail: medmajor@mail.ru

Цитировать:

Окунев Н.А., Окунева А.И., Шилов А.А., Балашов В.П., Щекин О.А. Морфологические изменения в тканях экспериментальной модели гемангиомы при одновременном приеме β -блокаторов и внутритканевом введении препарата Кеналог. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2018; 11: 3: 224-228. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-224-228.

To cite this article:

Okunev N.A., Okuneva A.I., Shilov A.A., Balashov V.P., Shchekin O.A. Morphological Changes in the Tissues of the Experimental Model of Hemangioma with Concurrent Medication of β -blockers and Interstitial Introduction of the Kenalog Preparation. *Vestnik of experimental and clinical surgery* 2018; 11: 3: 224-228. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-224-228.