

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616.36-004-084616.145.74

DOI: 10.17816/pmj393137-142

МОДЕЛИРОВАНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНО- РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА НА ЛАБОРАТОРНОМ ЖИВОТНОМ

*В.Н. Бударев**, *А.А. Чекушин*

*Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Россия*

MODELING OF BLEEDING FROM VARICOSE VEIN OF ESOPHAGUS IN A LABORATORY ANIMAL

*V.N. Budarev**, *A.A. Chekushin*

Academician I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Russian Federation

Цель. Разработать доступный, легко воспроизводимый, функциональный способ моделирования кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода на базе организма лабораторного животного.

Материалы и методы. Работа основана на эксперименте, проведённом в операционной вивария Рязанского государственного медицинского университета с использованием лабораторных животных – домашних свиней породы крупная белая в количестве 12 штук.

Результаты. В 10 случаях из 12 удалось успешно сформировать в организме животного изменения, позволяющие провоцировать кровотечения из расширенных вен пищевода, повреждая их биопсийными щипцами при фиброэзофагоскопии.

© Бударев В.Н., Чекушин А.А., 2022

тел. +7 903 839 97 40

e-mail: budarev.v@yandex.ru

[Бударев В.Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, ORCID: 0000-0001-5517-0005; Чекушин А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, ORCID: 0000-0002-5977-8023].

© Budarev V.N., Chekushin A.A., 2022

tel. +7 903 839 97 40

e-mail: budarev.v@yandex.ru

[Budarev V.N. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of General Surgery, ORCID: 0000-0001-5517-0005; Chekushin A.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Surgery, ORCID: 0000-0002-5977-8023].

Выводы. Создание экспериментальной модели кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в организме домашней свиньи путём дозированного пережатия печёчно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом с последующим повреждением вен пищевода биопсийными щипцами при фиброэзофагоскопии технически осуществимо, надёжно, а сама модель достаточно функциональна.

Ключевые слова. Варикозно-расширенные вены пищевода, моделирование на животных.

Objective. To develop an accessible, easily reproducible, functional method for modeling bleeding from varicose veins of the esophagus based on the body of a laboratory animal.

Materials and methods. The work is based on an experiment carried out in the operating room of the vivarium of Ryazan State Medical University using laboratory animals – 12 domestic pigs of the Large White breed.

Results. In 10 cases out of 12, it was possible to successfully form changes in the animal's body, allowing to provoke bleeding from the dilated veins of the esophagus, damaging them with biopsy forceps during fibroesophagoscopy.

Conclusions. Creation of an experimental model of bleeding from varicose veins of the esophagus in the body of a domestic pig by dosed clamping of the hepato-duodenal ligament with a plastic clamp, which was followed by subsequent damage of the esophageal veins with biopsy forceps during fibroesophagoscopy, is technically feasible, reliable, and the model itself is quite functional.

Keywords. Varicose veins, esophagus, simulation on animals.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода не вызывает сомнений. На это грозное осложнение приходится до 40 % всех смертей больных циррозом печени [1, 2]. При этом универсальных, лишённых крупных недостатков методов остановки таких кровотечений в настоящее время не существует [3, 4]. Разработка новых способов лечения рассматриваемой патологии могла бы заметно упроститься, если бы в распоряжении учёных были позволяющие отрабатывать свежие решения доступные и достаточно достоверные экспериментальные модели без привлечения реальных больных [5]. Наличие таких моделей сделало бы исследования более динамичными, безопасными, менее подверженными административным ограничениям. Очевидно, такие модели могут быть созданы только с использованием лабораторных животных. Однако, ввиду сложности и многогранности изменений в организме больного, приводящих к возникновению кровотечений из вен пищевода, их моделирование на лабораторном животном представляет достаточно трудную научно-практическую задачу [6].

Цель исследования – разработать доступный, легко воспроизводимый и в высокой степени функциональный способ моделирования кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода на базе организма лабораторного животного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования стали результаты экспериментальной работы в операционной вивария Рязанского государственного медицинского университета с использованием лабораторных животных – домашних свиней породы крупная белая в количестве 12 штук. Вес тел животных – 30–35 кг, все самки.

Необходимые в ходе эксперимента оперативные вмешательства выполнялись с использованием стандартного набора хирургического инструментария и аппаратуры для обеспечения анестезиологического пособия.

В качестве специального изделия, необходимого для формирования портальной гипертензии, применялся пластиковый хомут с многопозиционной защёлкой размерами 290×5 мм.

На втором этапе эксперимента (после формирования портальной гипертензии) использовались фиброгастроскоп Olympus GIF type E и биопсийные щипцы с круглыми чашечками без иглы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первая задача, которую необходимо решить в ходе создания модели кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода – рациональный выбор конкретного вида лабораторного животного. По нашему мнению, оно должно отвечать целому ряду требований:

1. Должна обеспечиваться сама принципиальная возможность формирования изменений, аналогичных тем, что происходят в организме человека на фоне портальной гипертензии.

2. Анатомия и физиология должны максимально напоминать человеческие.

3. Антропометрически животное должно быть сопоставимо с человеком, позволяя использовать те же инструменты, приборы и изделия, что и в реальной работе.

4. Животное должно быть доступным и относительно дешёвым.

5. Работа с животным должна быть безопасна.

Единственным вариантом, отвечающим всем этим требованиям, является домашняя свинья. Было принято решение создавать модель именно с использованием этих животных.

Работа с каждым животным происходила в два этапа. Патогенез кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода диктовал необходимость на первом этапе исследования вызвать в организме свиньи портальную гипертензию, что должно было создать субстрат для продолжения работы. На втором этапе в организме свиньи с портальной гипертензией и расширенными венами пищевода необходимо было спровоцировать начало кровотечения.

Анализируя литературные данные, мы пришли к выводу, что нам по тем или иным причинам не подходит ни один из описанных способов формирования портальной гипертензии у лабораторных животных. Это заставило нас разработать собственную методику. Она была опробована заранее.

Каждое животное подвергалось оперативному вмешательству под комбинированным наркозом (золетил внутривенно в дозе 15 мг/кг массы тела, севофлуран ингаляционно в смеси с кислородом в режиме спонтанного дыхания). Выполнялась верхнесрединная лапаротомия длиной 10–12 см, визуализировалась печёчно-двенадцатиперстная связка. Из состава последней выделялся холедох. Затем на всю толщину связки, исключая заранее выделенный холедох, накидывался пластиковый хомут, замыкался в кольцо и затягивался до появления признаков нарушения кровоснабжения печени в виде мозаичных бледных пятен на её поверхности. Лишний фрагмент хомута скусывался кусачками, лапаротомная рана ушивалась. На этом первый этап работы с животным заканчивался (рис. 1).

Проведённые нами заранее эксперименты показали, что выполненная по указанному выше алгоритму операция на 4-е сутки послеоперационного периода приводит к появлению в пищеводе свиньи нескольких венозных стволов шириной 1,5–3 мм, выбухающих в просвет на 1,5–2 мм. Если экстраполировать на рассматриваемую картину классификацию Шерцингера, можно констатировать варикозное расширение вен пищевода по стволочному типу I–II степени. Животное с такими изменениями в организме становилось пригодным для второго этапа эксперимента.

На 4-е сутки после первичной операции каждая свинья повторно бралась в операционную, погружалась в наркоз. Избранный нами дизайн исследования не требовал

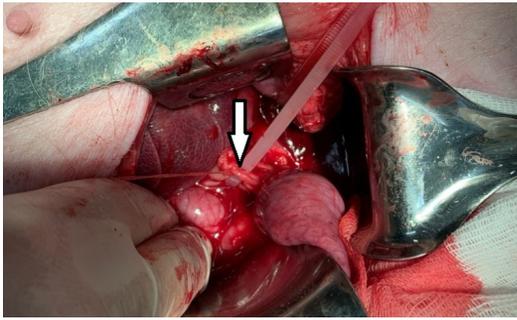


Рис. 1. Пластиковый хомут замкнут вокруг печёночно-двенадцатиперстной связки. Стрелкой обозначен лежащий вне созданной петли холодох

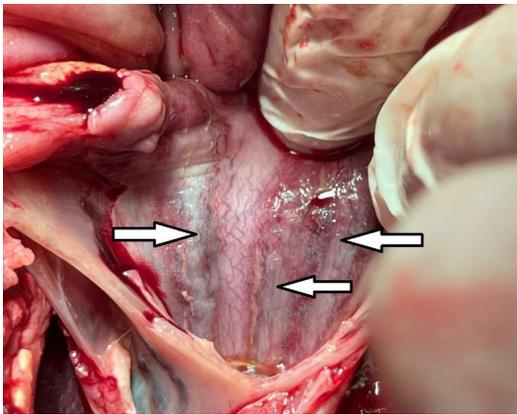


Рис. 2. Вызываемые проводимой операцией изменения в пищеводе свиньи. Стрелками обозначены расширенные венозные стволы

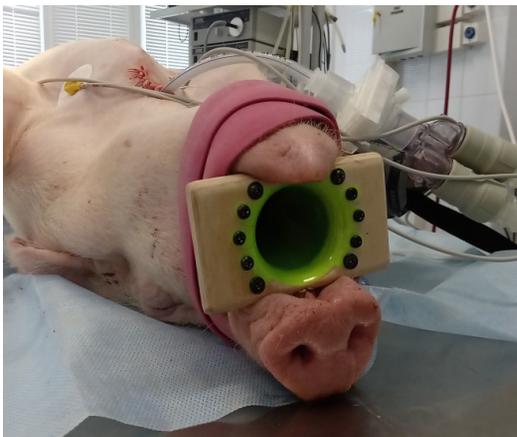


Рис. 3. Свинья с установленным загубником, подготовленная к эзофагоскопии

обязательного выполнения релапаротомии, однако она всё-таки осуществлялась. Благодаря ей появлялась возможность визуально проконтролировать изменения со стороны органов брюшной полости, вызванные первичной операцией. Также нами выполнялась гастротомия, позволяющая визуализировать зону кардиоэзофагеального перехода со стороны желудка, а в конце эксперимента ещё и нижнюю треть пищевода (рис. 2).

Ключевой составляющей второго этапа эксперимента являлась фиброэзофагоскопия. Чтобы обеспечить условия для её безопасного выполнения, нами был создан аналог применяемого при эндоскопии у людей загубника. Наше изделие учитывало анатомию челюстей и ротовой полости свиньи, включало выполненную из фанеры опорную пластину с отверстием и изготовленную из пластика коническую часть. Опорная пластина надёжно устанавливалась в расположенное позади резцов свиньи углубление, а коническая часть прижимала язык, изолировало нёбо и обеспечивало выход эндоскопа напрямую к глотке (рис. 3).

Учитывая тот факт, что нашей целью была разработка доступного и легко воспроизводимого способа моделирования кровотечений из вен пищевода, необходимо прокомментировать использование эндоскопического оборудования. Стоимость нового фиброгастроскопа вряд ли позволила бы широко применять это изделие в экспериментах на животных. Однако выходом из положения является использование списанной лечебными учреждениями аппаратуры. Характер нашего эксперимента не требует детальной визуализации и сложных перемещений эндоскопа. Именно по такому пути мы и пошли.

После установки загубника, вводился эндоскоп, выполнялась фиброэзофагоскопия (рис. 4). В 10 из 12 случаев (83,3 %) визуализировалась картина, типичная для пациента с

варикозным расширением вен пищевода I–II степени: в нижней трети пищевода определялось 2–3 расширенные вены в виде сероватых тяжей, выступающих в просвет на 1–1,5 мм. В 2 случаях (16,7 %) пищевод был интактен. Анализ этих ситуаций показал, что во время выполнения первичной операции были допущены отклонения от избранной технологии: в одном случае хомут не был затянут в достаточной степени, в другом – печёчно-двенадцатиперстная связка была взята в петлю хомута лишь частично.



Рис. 4. Проведение животному фиброзофагоскопии

В случае, если в пищеводе животного визуализировались расширенные вены, производилось их повреждение с помощью биопсийных щипцов. Первоначально предполагалось, что плотное смыкание чашечек щипцов на вене будет достаточным для возникновения кровотечения. Однако первые же эксперименты показали, что это не так. Необходимо понимать, что у формируемой модели всё-таки есть серьёзное отличие от реальной ситуации: вены в пищеводе полнокровны, хорошо визуализируются, выступают в просвет, но не имеют дегенеративных изменений, типичных для хронического процесса. Их стенка не истончена. Поэтому алгоритм повреждения вены в эксперименте стал напоминать взятие щипковой биопсии: чашечки

щипцов не просто смыкались, но и «сдёргивались» вместе с «закушенным» фрагментом ткани. При этом возникало достаточно массивное кровотечение, являющееся полноценным субстратом для опробования в эксперименте мер по остановке кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода.

В нашем исследовании сразу после возникновения кровотечения эндоскоп извлекался и в пищевод свиньи заводился зонд-обтуратор Сенгстакена – Блэкмора. С одной стороны, это позволяло предотвратить массивную кровопотерю и быструю гибель животного. С другой – сам факт такой манипуляции показывал возможность использования на созданной модели тех же способов остановки кровотечения, что и у реального больного.

Выводы

1. Создание экспериментальной модели кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в организме домашней свиньи путём дозированного пережатия печёчно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом с последующим повреждением вен пищевода биопсийными щипцами при фиброзофагоскопии технически осуществимо.

2. Вероятность успешного создания модели кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в организме домашней свиньи в проведённом эксперименте составила 83,3 % и может быть увеличена путём тщательного соблюдения предложенной технологии.

3. Созданная модель кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в организме домашней свиньи пригодна для осуществления на ней типовых манипуляций, используемых в клинической практике при лечении пациентов в аналогичной ситуации (фиброзофагоскопия, компрессионный гемостаз с помощью зонда-обтуратора Сенгстакена – Блэкмора).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Стрижаков А.Н., Герадзе В.Н.* Современное состояние проблемы цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2009; 2: 87–88.

2. *Юпатов Г.И., Прищепенко В.А.* Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (хронического гепатита и цирроза печени) в трудных клинических ситуациях, основанный на определении ферментативных активностей сыворотки крови. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)* 2020; 4: 566–573.

3. *Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Каменских Е.Д.* Профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени. *Пермский медицинский журнал* 2009; 5: 5–14.

4. *Шишин К.В., Недолужко И.Ю.* Эндоскопическая диагностика, лечение и профилактика кровотечений портального генеза. *Эффективная фармакотерапия* 2014; 43: 70–75.

5. *Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямольский Л.М.* Местные гемостатические средства и пути их совершенствования. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова* 2019; 2: 274–285.

6. *Гарбузенко Д.В.* Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2010; 2: 4–12.

Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2009; 2: 87–88 (in Russian).

2. *Jupatov G.I., Prishbepenkov V.A.* Algorithm for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases (chronic hepatitis and liver cirrhosis) in difficult clinical situations, based on the determination of the enzymatic activities of blood serum. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* 2020; 3: 566–573 (in Russian).

3. *Zarivchatskiy M.F., Mugatarov I.N., Kamenskikh E.D.* Prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach in patients with liver cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 5: 5–14 (in Russian).

4. *Shishin K.V., Nedoluzhko I.Yu.* Endoscopic diagnosis, treatment and prevention of portal bleeding. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 43: 70–75 (in Russian).

5. *Budko E.V., Chernikova D.A., Jampol'skiy L.M.* Local hemostatic agents and ways to improve them. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova* 2019; 2: 274–285 (in Russian).

6. *Garbuzenko D.V.* Experimental methods for studying portal hypertension. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2010; 2: 4–12 (in Russian).

Финансирование. Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.03.2022

Одобрена: 21.03.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

REFERENCES

1. *Strizhakov A.N., Geradze V.N.* The current state of the problem of liver cirrhosis.

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Бударев, В.Н. Моделирование кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода на лабораторном животном / В.Н. Бударев, А.А. Чекушин // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 137–142. DOI: 10.17816/pmj393137-142

Please cite this article in English as: Budarev V.N., Chekushin A.A. Modeling of bleeding from varicose vein of esophagus in a laboratory animal. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 137–142. DOI: 10.17816/pmj393137-142