

УДК 619:615.276:615.065

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НПВП-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГЕПАТОПАТИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ НИМЕСУЛИДА

Л. В. Лазаренко^{2}, П. В. Косарева¹, Е. И. Самodelкин¹, В. П. Хоринко¹*

¹Пермский государственный медицинский университет

им. академика Е. А. Вагнера,

²Пермский институт ФСИН России, г. Пермь, Российская Федерация

EXPERIMENTAL NSAID-INDUCED HEPATOPATHY CAUSED BY LONG USE OF NIMESULIDE

L. V. Lazarenko^{2}, P. V. Kosareva¹, E. I. Samodelkin¹, V. P. Khorinko¹*

¹Perm State Medical University named after E.A. Wagner,

²Perm Institute of Federal Penitentiary Service, Perm, Russian Federation

Цель. Оценить характер поражения ткани печени у экспериментальных животных при моделировании НПВП-гепатопатии с использованием общепринятых гистологических методов.

Материалы и методы. Моделирование НПВП-индуцированного поражения печени у нелинейных белых крыс осуществляли пероральным введением нимесулида (Найз®) в течение 21 дня в дозах: 0,5 (терапевтическая доза), 2,5 и 5 мг/кг. Сравнивали с группой контроля. По окончании эксперимента осуществляли взятие гистологического материала (образцы ткани печени) с соблюдением правил эвтаназии. Гистологические методики выполнены по стандартным протоколам.

Результаты. При пероральном приеме нимесулида в течение 21 дня в ткани печени экспериментальных животных отмечаются патоморфологические изменения, характерные для токсического поражения органа: расширение синусоидных капилляров, очаги дистрофии и некрозов; при этом выявлен дозозависимый эффект. У животных, получавших перорально нимесулид в течение 21 дня, в ткани печени обнаружены лимфоцитарные инфильтраты; частота их обнаружения также возрастала по мере увеличения дозы препарата; данные изменения требуют дальнейшего изучения и трактовки.

Ключевые слова. Нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гепатопатия, нимесулид, гистопатологические изменения.

Aim. To assess the character of hepatic tissue lesion in experimental animals when modeling NSAID-hepatopathy with generally accepted histological methods.

Materials and methods. Modeling of nonsteroid antiinflammatory drug-induced hepatic lesion in nonlinear white rats was performed with peroral introduction of nimesulide (Nise®) during 21 days in the following doses: 0,5 (therapeutic dose); 2,5 and 5 mg/kg. The control group was used for comparison. By the end of this experiment, histological material (hepatic tissue samples) was taken with euthanasia rules observed. Histological methods were used by standard protocols.

© Лазаренко Л. В., Косарева П. В., Самodelкин Е. И., Хоринко П. В., 2015

e-mail: mail@pifsin.ru

тел.: (342) 228 65 04

[Лазаренко Л. В. (*контактное лицо) – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры зоотехнии; Косарева П. В. – доктор медицинских наук, заведующая отделом морфологических и патофизиологических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории; Самodelкин Е. И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии; Хоринко П. В. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела морфологических и патофизиологических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории].

Results. Peroral introduction of nimesulid during 21 days caused pathomorphological changes in hepatic tissue of experimental animals, typical for the toxic damage of the organ: sinusoid capillary dilatation, dystrophy and necrosis foci; at the same time, dose-dependent effect was revealed. Lymphocytic infiltrates were detected in hepatic tissue of animals perorally introduced nimesulide during 21 days; frequency of their detection increased with growth of the drug dose; the revealed changes require further study and explanation.

Key words. Nonsteroid antiinflammatory drugs, NSAID-hepatopathy, nimesulide, histopathological changes.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее распространенных лекарственных средств, часто назначаемых врачами для лечения различных заболеваний у пациентов всех возрастных групп [9]. Общеизвестно, что длительный прием НПВП сопровождается патологическими изменениями слизистой оболочки желудка [2, 4, 8], реже встречаются сведения о другой НПВП-ассоциированной патологии пищеварительной системы – поражении печени в форме НПВП-ассоциированного гепатита [3, 7, 9–11]. В настоящее время основное внимание уделяется вопросу гепатотоксичности нимесулида, поскольку именно нимесулид преимущественно обуславливает формирование гепатопатий [1, 5, 6, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании печени животных контрольной группы ($n = 10$) ткань печени представлена дольками, имеющими правильную гексагональную форму. В центре долек визуализируются центральные вены, часть которых заполнена кровью. Дольки печени состоят из радиально расположенных печеночных балок, представляющих собой анастомозирующие тяжи печеночных клеток. В печени крысы междольковая соединительная ткань развита слабо, границы между дольками прослеживаются нечетко. Между печеночными балками видны синусоидные капилляры печени, выстланные эндотелиальными клетками.

Большинство гепатоцитов одноядерные. В них четко выявляется однородно окрашенное ядро и гомогенная цитоплазма розового цвета. При микроскопии препаратов обнаруживаются и двуядерные гепатоциты – в небольшом количестве. Между дольками выявляются типичного строения триады и собирательные вены.

При гистологическом исследовании ткани печени крыс, которым вводили перорально нимесулид в терапевтической дозе 0,5 мг/кг (I экспериментальная группа, $n = 10$), у всех животных отмечалось полнокровие центральных вен и расширение синусоидных капилляров (рис. 1). У части животных (60 %) наблюдались ограниченные участки зернистой дистрофии гепатоцитов в паренхиме органа, у одного животного (20 %) – ограниченные участки вакуольной дистрофии гепатоцитов. Некрозы и очаги регенерации в паренхиме печени выявлены у двух животных (40 %); инфильтрация портальных трактов клетками крови – у одного животного (20 %).

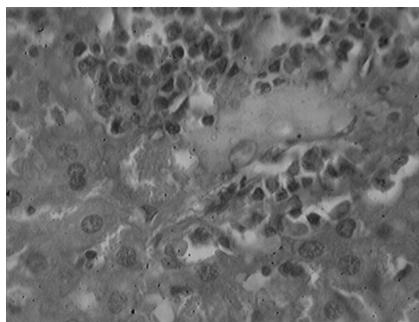


Рис. 1. Перипортальная инфильтрация в ткани печени крысы, вакуольная дистрофия и некрозы гепатоцитов, двуядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

В группе у крыс, получавших нимесулид в дозировке 2,5 мг/кг, превышающей терапевтическую дозу в 5 раз (II экспериментальная группа, $n = 10$), во всех случаях (100 %) в паренхиме печени выявлены полнокровие центральных вен, расширение и полнокровие синусоидных капилляров, очаги зернистой дистрофии разного размера обнаружены также у всех животных группы, у 50 % – вакуольная дистрофия гепатоцитов. У 50 % животных этой группы обнаружены обширные очаги некроза с регенерацией, сопровождающиеся появлением большого количества двуядерных и гипертрофированных гепатоцитов, у 25 % – очаги инфильтрации портальных трактов клетками крови.

У крыс, получавших нимесулид в дозе 5 мг/кг, превышающей терапевтическую в 10 раз (III экспериментальная группа, $n = 12$), при микроскопии препаратов в 100 % случаев отмечалось полнокровие

центральных вен, сосудов триад и расширение и полнокровие синусоидных капилляров. В большинстве гепатоцитов выявлялись морфологические признаки белковой (зернистой – у 100 % животных, вакуольной – у 83,33 % животных группы) дистрофии, отмечались также некрозы паренхимы печени и появление большого количества двуядерных клеток – в основном по периферии зон некроза. В ряде случаев (58,33 %) в паренхиме печени визуализировались междольковые и перипортальные инфильтаты, представленные клетками крови, в основном идентифицируемыми при световой микроскопии как лимфоциты (см. рис. 1). Выявленные изменения требуют дальнейшего изучения с применением современных методов гистологической диагностики.

В целом изменения в ткани печени у животных опытных групп представлены в таблице и на рис. 2.

Патоморфологические изменения в паренхиме печени у животных экспериментальных групп при приеме нимесулида

Признак	Процент животных в группе, получавших препарат в дозе		
	0,5 мг/кг	2,5 мг/кг	5,0 мг/кг
Полнокровие центральных вен	100	100	100
Расширение синусоидных капилляров	100	100	100
Зернистая дистрофия	60	100*	100*
Вакуольная дистрофия	20	50*	83,33*
Некрозы	40	50	100*
Двуядерные клетки	40	50	100*
Инфильтрация паренхимы печени	20	25	58,33*

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению к терапевтической дозе (0,5 мг/кг); метод статистического анализа – критерий χ^2 .

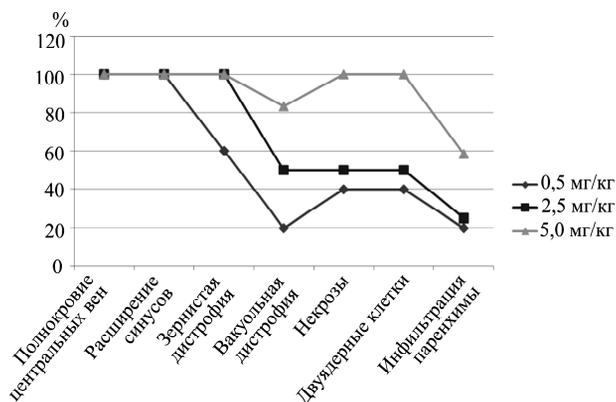


Рис. 2. Патоморфологические изменения в паренхиме печени у животных экспериментальных групп при приеме нимесулида

Выводы

1. При пероральном приеме нимесулида в течение 21 дня в ткани печени экспериментальных животных отмечались патоморфологические изменения, характерные для токсического поражения органа: расширение синусоидных капилляров, очаги дистрофии и некрозов; при этом отмечался дозозависимый эффект.

2. У животных, получавших перорально нимесулид в течение 21 дня, в ткани печени выявлены лимфоцитарные инфильтраты; частота их обнаружения также возрастала по мере увеличения дозы препарата; обнаруженные изменения требуют дальнейшего изучения и трактовки.

Библиографический список

1. Барскова В. Г. Нимесулид. Иллюзии, аллюзии, реальность в мире доказательной и практической медицины. Современная ревматология 2010; 3: 80–84.
2. Дроздов В. Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение. Consilium medicum 2005; 7: 1.
3. Жалобова Е. С., Конопелько О. Ю., Геешева З. В. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии. Педиатрия 2009; 88 (5): 155–160.
4. Каратеев А. Е. Лечение и медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии: основные положения. Фарматека 2011; 6: 121–129.
5. Каратеев А. Е. Нимесулид: достоинства превышают недостатки. Трудный пациент 2012; 4: 42–49.
6. Каратеев А. Е., Насонова В. А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. Научно-практическая ревматология 2003; 4: 87–91.
7. Полунина Т. Е., Маев И. В. Клиника, диагностика и коррекция острого лекарственно-гепатита. Лечащий врач 2007; 1: 48–52.
8. Федотова А. П., Чибыева Л. П., Васильев Н. Н. и др. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, в условиях республики Саха. Якутский медицинский журнал 2010; 3 (31): 24–27.
9. Enescu A, Mitrut P, Buteica E, Stanoiu B, Enescu A. Drug-induced hepatitis – morphological and ultrastructural aspects. Romanian Journal of Morphology and Embryology 2007; 48 (4): 449–454.
10. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2005; 3: 489–498.
11. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. Clinical Therapeutics 2006; 28 (8): 546–548.
12. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2003; 327: 18–22.

Материал поступил в редакцию 17.03.2015