

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ 2% РАСТВОРА ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА ПРИ РАЗЛИЧНОМ ЧИСЛЕ ИНЪЕКЦИЙ**Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»
(г. Минск, Республика Беларусь)**

ip-c@yandex.ru

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Исследование выполнено в соответствии с темой НИР кафедры хирургической стоматологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь) 2018-2022 гг. «Прогнозирование, диагностика, лечение, профилактика, осложнений и реабилитация пациентов с хирургической патологией челюстно-лицевой области» (№ государственной регистрации 20180755 от 25.05.2018).

Вступление. За последнее десятилетие проблема лекарственных поражений печени (ЛПП) не потеряла своей актуальности. Специалисты в области клинической фармакологии отмечают тенденцию роста числа зафиксированных ЛПП [1,2,3,4,5]. К этому приводят и самолечение пациентов лекарственными средствами, имеющимися в свободном доступе, посредством консультаций и рекомендаций интернет-форумов, увеличение числа нелегальных дженериков. Ситуацию усугубляют такие факторы как старение населения, наличие у данного контингента пациентов, сопутствующих хронических соматических заболеваний, требующих соответствующей терапии, снижением метаболизма, отмечаемое у возрастных лиц, а также рост заболеваемости вирусными гепатитами, ухудшение экологической обстановки в результате урбанизации и научно-технического прогресса.

Известно, что ЛПП определяют, как различные варианты (клинико-морфологические) поражений печени, развивающиеся в ответ на прием лекарственных средств. При этом гепатотоксичность трактуется, как комплекс метаболических, дегенеративно-воспалительных, некротических изменений в печени, что приводит ко вторичным клеточно-органно- системным сдвигам в организме с развитием интоксикации и полиорганной недостаточности [6]. И, соответственно, ЛПП и гепатотоксичность в таком аспекте можно рассматривать как частный вариант проявления системного воспалительного ответа в ответ на экзо- (лекарственное средство – ксенобиотик) и развившийся эндотоксикоз.

Учитывая то, что в большинстве наблюдений клинически проявления ЛПП незначительны, или слабо выражены, а лабораторно может наблюдаться только незначительное повышение уровня содержания печеночных ферментов, диагноз ЛПП ставится значительно реже, чем имеет место на самом деле. Данный факт определяет необходимость дальнейшего исследования этой патологии и возможностей ее ранней диагностики, а также разработки новых методов профилактики и лечения. Кроме того, ряд авторов отмечают, что значительное число криптогенных гепатитов и циррозов могут быть связаны с

лекарственно-ассоциированными заболеваниями печени [6].

К лекарственным средствам, имеющим гепатотоксический побочный эффект, относятся и местные анестетики группы амидов (в том числе 2% раствор лидокаина гидрохлорида), метаболизирующиеся в печени с образованием активных метаболитов и широко применяющиеся в стоматологической практике [7,8,9]. При этом следует подчеркнуть, что большинство стоматологических пациентов относятся к старшей возрастной категории, и имеют сопутствующую соматическую патологию, что требует назначения корригирующей терапии. Стоматологический же статус населения в целом на современном этапе делает значительной в количественном отношении группу пациентов, которой требуется неоднократное введение местных анестетиков при санации полости рта по ортопедическим показаниям. Таким пациентам местные анестетики используются повторно, как правило, каждые 2–3 дня.

По данным ретроспективного исследования амбулаторных стоматологических карт государственного учреждения «Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника» (г. Минск, Республика Беларусь) за 2008–2012 гг. было выявлено, что по данным анкетирования уровень соматического обследования стоматологических пациентов является достаточным. Однако в то же время число лиц, относящихся к группе риска развития токсических реакций на местные анестетики, представляется высоким, так как у 69,8% пациентов выборки с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции были констатированы заболевания сердечно-сосудистой системы, у 12,4% – заболевания желудочно-кишечного тракта, у 10,9% – патология эндокринной системы, у 8,9% – патология гепатобилиарной системы, у 5,5% – заболевания почек, у 2,0% – системные коллагенозы. Средний период между проведением местной инъекционной анестезии составил 4,9 (3,0-8,0) дня, минимальный интервал – 1 день [9,10].

Число лиц с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции составило от 4,5% до 7,5% за указанный период наблюдения.

Перечисленные факты обуславливают необходимость при санации полости рта данной категории лиц осознанного выбора местных анестетиков и диктуют необходимость разработки наиболее эффективных методов профилактики развития токсических осложнений. В тоже время разработка указанных методов невозможна без предварительных медико-биологических испытаний, включающих экспериментальную и морфологическую составляющие.

Цель работы – исследовать морфологические изменения ткани печени при различном числе введе-

ний 2% раствора лидокаина гидрохлорида в область головы и шеи экспериментальных животных.

Объект и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными. Перед проведением эксперимента было получено положительное заключение биоэтической комиссии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Для создания экспериментальной модели были выбраны белые лабораторные мыши, как правило, используемые для определения токсичности химических веществ и стандартизации лекарственных средств. Исследования проведены на двух сериях (по 10 особей в каждой) самцов с массой тела 22–35 грамм. Животные были получены из питомника вивария научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Перед экспериментом они находились в условиях двухнедельного карантина с содержанием на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище.

Особям серии 1 каждые 3-4 дня (1, 3, 7, 11, 15 сутки, всего 5 инъекций) вводили в поднижнечелюстную область (вариант мандибулярной анестезии внеротовым доступом) стерильный раствор воды для инъекций. Данная серия была серией сравнения. Особям серии 2 каждые 3-4 дня, с той же периодичностью и числом инъекций, вводили 2% раствор лидокаина гидрохлорида также в поднижнечелюстную область в объеме средних терапевтических доз, исходя из данных клинической фармакологии [8].

Данная экспериментальная модель соответствует условиям реальной клинической практики.

Лабораторных белых мышей выводили из эксперимента в сроки соответствующие, выполняемым инъекциям лекарственных средств, путем одномоментной декапитации, что соответствует нормам биоэтики. После чего у экспериментальных объектов осуществляли забор печени для патогистологического исследования. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили по стандартной схеме через спирты восходящей концентрации и заключали в гистомикс. Изготовленные серийные срезы окрашивали гематоксилином-эозином с последующим заключением в бальзам. Изготовленные микропрепараты исследовали под микроскопом LeicaDM 2500 при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Результаты исследования и их обсуждение. В микропрепаратах печени особей серии 1 (рис. 1) в каждом сроке исследования были определены следующие изменения. Единичные, мелкие очаги некроза гепатоцитов с воспалительной инфильтрацией в зоне некроза, скудная воспалительная инфильтрация в единичных портальных трактах, минимально выраженный перипортальный холестааз. Выраженные морфологические изменения в ткани печени отсутствовали.

У особей серии 2 после первого введения 2% лидокаина гидрохлорида в печени морфологически выявлены множественные, различные по форме и размерам очаги некроза гепатоцитов без перифокальной воспалительной реакции и небольшие



Рис. 1. Ткань печени экспериментальных животных серии 1. Окраска гематоксилин-эозин, ув. $\times 100$.

очаги некроза с перифокальной воспалительной реакцией (в инфильтрате визуализировалось большое число эозинофилов).

После двух введений данного местного анестетика (3 сутки) у особей данной серии в морфологических препаратах печени наблюдался умеренный паренхиматозный и интерстициальный отек, мелкие немногочисленные очаги некроза гепатоцитов, преимущественно центрлобулярно и возле центральных вен, с перифокальной клеточной воспалительной реакцией. В единичных портальных трактах отмечается скудная воспалительная реакция и слабо выраженный холестааз.

После трех введений анестетика (7 сутки) у особей серии 2 в печени морфологически выявлено полнокровие, мелкие (несколько клеток) и более крупные очаги некроза гепатоцитов с перифокаль-

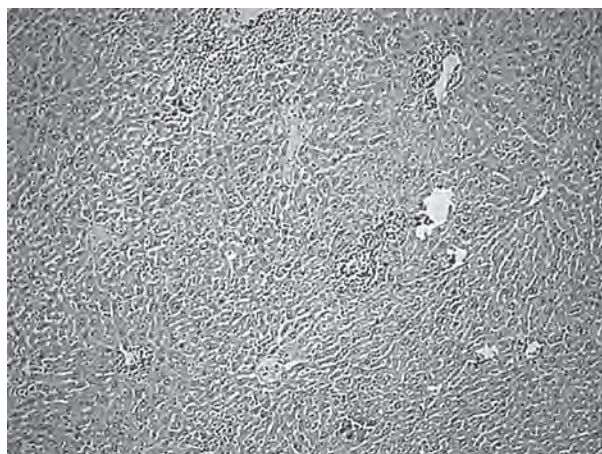


Рис. 2. Очаги некроза гепатоцитов в печени экспериментальных животных серии 2. Окраска гематоксилин-эозин, ув. $\times 200$.

ной воспалительной реакцией (в инфильтрате визуализируются лимфоциты, нейтрофилы, единичные эозинофилы), очаговая, не резко выраженная воспалительная инфильтрация многих портальных трактов (в инфильтрате местами значительное количество эозинофилов), умеренный ядерный полиморфизм, жировая дистрофия гепатоцитов (преимущественно мелко- и среднекапельная).

После четырех введений анестетика (11 сутки) у особей этой серии в препаратах печени морфологически наблюдаются полнокровие, мелкие и крупные

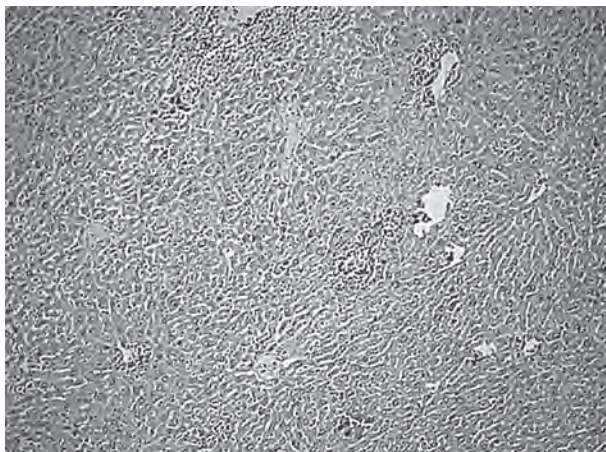


Рис. 3. Жировая дистрофия печени у экспериментальных животных серии 2. Окраска гематоксилин-эозин, ув. ×200.

очаги некроза гепатоцитов с перифокальной воспалительной реакцией (в инфильтрате лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы), очаговая воспалительная инфильтрация портальных трактов, умеренный ядерный полиморфизм, жировая дистрофия гепатоцитов.

После пяти введений местного анестетика (15 суток) у особей серии 2 в микропрепаратах печени отмечался ядерный полиморфизм, множественные, преимущественно крупные, очаги некроза гепатоцитов (рис. 2) с перифокальной воспалительной реакцией (в инфильтрате визуализировалось большое число эозинофилов). Также определялась воспалительная инфильтрация портальных трактов, выявлялся, преимущественно внутривенный, холестаз.

В отдельных препаратах была определена более выраженная воспалительная реакция, определявшаяся во всех портальных трактах. Отмечалась воспалительная инфильтрация вокруг центральных вен. При этом инфильтрат был представлен преимущественно

но лимфоцитами с примесью небольшого числа эозинофилов и единичных нейтрофилов. В отдельных ядрах выявлялись эозинофильные внутриядерные включения. Констатировалась жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 3).

Данные морфологические изменения в печени особей серии 2 следует расценивать как проявление лекарственного поражения печени, что обусловлено фармакологическими свойствами 2% раствора лидокаина гидрохлорида, который метаболизируется при первом прохождении через печень, где диэтилируется и гидролизуется. В микросомах печени метаболизм данного лекарственного средства происходит быстро, однако имеется зависимость от интенсивности печеночного кровотока [8].

Вывод. В результате анализа полученных данных имеются основания заключить, что фармакологически обусловленная гепатотоксичность 2% раствора лидокаина гидрохлорида имеет место даже при однократном его введении и нарастает с увеличением числа инъекций в область головы и шеи при каждом последующем введении, что диктует необходимость проведения профилактических мероприятий.

Представленные морфологические изменения после пятой инъекции (15 суток), характеризующиеся некрозом гепатоцитов с перифокальной инфильтрацией (в инфильтрате констатированы эозинофилы и лимфоциты), белковой и жировой дистрофией гепатоцитов, холестазом, инфильтрацией портальных трактов, дают основание расценивать данную токсическую реакцию как хроническое лекарственное поражение (хроническую токсическую реакцию), что не противоречит данным специальной литературы [11].

Перспективы дальнейших исследований. В указанном направлении планируется исследование патогенетического механизма рефлексотерапевтического профилактического гепатопротективного действия.

Литература

1. Katherine W Kooij, Ferdinand W N M Wit, Judith Schouten, Neeltje A Kootstra, Michele van Vugt, Maria Prins, et al. Liver fibrosis in HIV-infected individuals on long-term antiretroviral therapy: associated with immune activation, immunodeficiency and prior use of didanosine. *J. AIDS*. 2016;11:1771-80.
2. Zhang Y, Wu S, Xia Y, Wang N, Zhou L, Wang J, et al. Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: An ambispective cohort study. *Medical Science Monitor: Intern. Med. J. of Experiment. and Clin. Res.* 2017;23:2348-56.
3. Buyeverov AO. Lekarsvennyye porazheniya pecheni. *Ros. Med. J.* 2012;3:107-11. [in Russian].
4. Smith LA, Ignacio JR, Winesett MP. Vanishing bile duct syndrome: amoxicillin-clavulanic acid associated intra-hepatic cholestasis responsive to ursodeoxycholic acid. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 2005;41:469-73.
5. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Cancer Institute 2010.
6. Butorova LI, Kalinin AV, Loginov AF. Lekarsvennyye porazheniya pecheni. Moskva: Institut usovershenstvovaniya vrachej. FGBU "NMHC im. N.I. Pirogova". 2010. 64 s. [in Russian].
7. Kazyulin AN, Pereyaslova EV. Lekarsvennaya gepatotoksichnost v klinicheskoy praktike. *Med. Sovet.* 2012;9:37-44. [in Russian].
8. Belousov YuB, Kukes VG. Klinicheskaya farmakologiya: natsionalnoye rukovodstvo. Moskva: GEOTOR-Media; 2009. 976 s. [in Russian].
9. Pohodenko-Chudakova IO, Maksimovich EV. Sistemnyye toksicheskiye reaktsii na mestnyye anestetiki. Reabilitatsiya v chelyustno-litseyovoy khirurgii i stomatologii: sb. tr. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiyem "Parinskiye chteniya 2012". Minsk. 3-4 may 2012; Red. I.O. Pohodenko-Chudakova; redkol. I.M. Bayrikov i dr. Minsk: Publ. center of BSU. 2012. s. 9-11. [in Russian].
10. Maksimovich EV, Pohodenko-Chudakova IO. Chastota vyavleniya patsiyentov grupy riska razvitiya toksicheskikh reaktsiy na mestnyye aneziruyushchiye sredstva v usloviyakh stomatologicheskoy polikliniki. *Bull. probl. biolog. i med.* 2016;130.3.2:327-33. [in Russian].
11. Verstakova OL, Kalyanova NA, Zhogoleva IB, Syubaev RD. Sovremennyye podkhody k predregistratsionnoy toksikologicheskoy ekspertize vosproizvedennykh lekarsvennykh preparatov. *Vedomosti nauch. tsentra ekspert. sredstv med. primeneniya.* 2007;1:17-22. [in Russian].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ 2% РОЗЧИНУ ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ ПРИ РІЗНІЙ КІЛЬКОСТІ ІН'ЕКЦІЙ

Походенько-Чудакова І. О., Максимович К. В.

Резюме. Вступ. Місцеві анестетики групи амідів гепатотоксичні.

Мета роботи – дослідити експериментально морфологічні зміни в печінці при різній кількості введення 2% розчину лідокаїну гідрохлориду в область голови та шиї.

Об'єкт і методи. Дослідження виконані на двох серіях (по 10 особин) лабораторних білих мишей. Кожні 3-4 дні (1, 3, 7, 11, 15 добу, всього 5 ін'єкцій) в піднижньощелепну область особинам серії 1 (порівняння) вводили розчин води для ін'єкцій, серії 2 – 2% розчин лідокаїну гідрохлориду.

Результати. У особин серії 1 при всіх термінах спостереження не відзначалося гепатотоксичних змін, у особин серії 2 зі збільшенням числа введення 2% лідокаїну збільшувалося число некрозів гепатоцитів, з'явилася жирова дистрофія печінки, перипортальна інфільтрація, холестаза. Зміни після п'ятої ін'єкції (15 доба) можна розцінювати як хронічне лікарське ураження.

Висновок. В результаті дослідження виявлено, що гепатотоксичність 2% розчину лідокаїну гідрохлориду має місце навіть при одноразовому його введенні, наростає зі збільшенням числа введення, що диктує необхідність проведення профілактичних заходів.

Ключові слова: гепатотоксичність, лідокаїну гідрохлорид, експериментальні дослідження, ін'єкції анестетика в область голови та шиї.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ 2% РАСТВОРА ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИДА ПРИ РАЗЛИЧНОМ ЧИСЛЕ ИНЪЕКЦИЙ

Походенько-Чудакова И. О., Максимович Е. В.

Резюме. *Вступление.* Местные анестетики группы амидов гепатотоксичны.

Цель работы – исследовать экспериментально морфологические изменения в печени при различном числе введенных 2% раствора лидокаина гидрохлорида в область головы и шеи.

Объект и методы. Исследования выполнены на двух сериях (по 10 особей) лабораторных белых мышей. Каждые 3-4 дня (1, 3, 7, 11, 15 сутки, всего 5 инъекций) в поднижнечелюстную область особям серии 1 (сравнения) вводили раствор воды для инъекций, серии 2 – 2% раствор лидокаина гидрохлорида.

Результаты. У особей серии 1 при всех сроках наблюдения не отмечалось гепатотоксических изменений, у особей серии 2 с увеличением числа введенных 2% лидокаина увеличивалось число некрозов гепатоцитов, появилась жировая дистрофия печени, перипортальная инфильтрация, холестаза. Изменения после пятой инъекции (15 сутки) можно расценивать как хроническое лекарственное поражение.

Вывод. В результате исследования выявлено, что гепатотоксичность 2% раствора лидокаина гидрохлорида имеет место даже при однократном его введении, нарастает с увеличением числа введенных, что диктует необходимость проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: гепатотоксичность, лидокаина гидрохлорид, экспериментальные исследования, инъекции анестетика в область головы и шеи.

THE EXPERIMENTAL TRIALS OF 2% LIDOCAINE HYDROCHLORIDE SOLUTION HEPATOTOXICITY FOR DIFFERENT NUMBER OF INJECTIONS

Pohodenko-Chudakova I. O., Maksimovich E. V.

Abstract. *Introduction.* Over the last decade, the problem of drug induced liver toxicity (DILT) has not lost its relevance. Doctors, clinical pharmacologists of the world scientific society note the tendency of growth in the number of fixed DILT. Among drugs with a hepatotoxic side effect there are local anesthetics of amide group (in particular a 2% lidocaine hydrochloride solution) that metabolized in the liver with the formation of active metabolites and widely used in dental practice.

The aim of the trials was to investigate the morphological changes in liver tissue with a different number of injections of a 2% lidocaine hydrochloride solution in the head and neck region of experimental animals.

Object and methods. Experimental study were carried out in two series (10 animals each) of laboratory white mice. The animals of the first series were injected every 3-4 days (1, 3, 7, 11, 15 days, 5 injections) with a sterile solution of water for injection into the submandibular region (mandibular nerve block anesthesia, extraoral technique). Series 1st was the comparisons series. The animals of the second series were injected every 3-4 days (1, 3, 7, 11, 15 days, 5 injections) with 2% lidocaine hydrochloride solution also in the submandibular region (mandibular nerve block anesthesia, extraoral technique) in the average therapeutic doses, based on the data of clinical pharmacology.

Results of the study and discussion. Analyzing the obtained morphological data, it was revealed that in individuals of the first series there were observed no hepatotoxic changes at all observation times. In the morphological study of the liver of individuals of the second series there was revealed that with the increasing of the number of injections of 2% lidocaine hydrochloride solution, it was observed the increasing the number of hepatocyte necrosis foci, their enlargement, fatty degeneration of the liver, periportal infiltration, and cholestasis. The observed morphological changes in the liver tissue after the fifth injections (15th days) can give us grounds to evaluate this toxic reactions as chronic drug induced liver toxicity (chronic toxic reactions).

Conclusion. As a result of the obtained data analysis we can make the conclusion that drug induced liver toxicity in a case of 2% lidocaine hydrochloride solution that occurs even after its first administration and increases with the increasing of the number of injections into the head and neck region with a time step of 3-4 days, which dictates the need for preventive activities.

Key words: hepatotoxicity, lidocaine hydrochloride solution hepatotoxicity, experimental study, anesthetic injections in the head and neck.

Рецензент – проф. Ткаченко І. М.
Стаття надійшла 22.07.2018 року