

© Дмитрієв Д.В., 2010

УДК 572.511.3:615.03:615.4:591.4

## ТРИВАЛЕ ВВЕДЕННЯ ПРОПОФОЛУ ЯК ПРЕДИКТОР ВИНИКНЕННЯ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

*Д.В.Дмитрієв*

*Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова*

---

**Резюме.** Установлено, що 18-годинне введення пропофолу щурам призводить до виникнення істотних змін у структурі печінки, переважно в центролобулярних зонах часточок. Вираженість патоморфологічних змін посилюється за умов комбінування пропофолу з трамадолом та буторфанолом. Поєднання пропофолу з кеторолаком, навпаки, зменшує морфологічні прояви токсичності пропофолу.

**Ключові слова:** пропофол, печінка, патоморфологічні зміни, експеримент.

---

Хоча пропофол вважається достатньо безпечним загальним неінгаляційним анестетиком, проте дедалі частіше з'являються повідомлення про випадки виникнення так званого "синдрому інфузії пропофолу" [1-3], який виражається серцево-судинною недостатністю, метаболічним ацидозом, недостатньою перфузією тканин, гіпоксією, гепатомегалією, гострою печінковою та нирковою недостатністю, гострим некрозом скелетних м'язів [4]. Пропофол також використовується в комбінації з іншими лікарськими препаратами (міорелаксантами, анальгетиками), проте, як ці препарати можуть вплинути на його токсичність щодо печінки – досі невідомо.

**Мета дослідження.** Вивчити в експерименті структурні зміни печінки під впливом пропофолу та його комбінацій з трамадолом, кеторолаком та буторфанолом.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 60 білих щурах масою 250-350 г. Пропофол вводили багаторазово внутрішньоочеревинно в гіпнотичній дозі (10 мг/кг) з інтервалом 20-40 хв. Інфузії тривали по 18 год. Критерієм введення чергової дози пропофолу було пробудження тварин (поява рухової активності). Кеторолак триметамін вводили в дозі 1 мг/кг внутрішньоочеревинно 3 рази упродовж 18 год [5]. Буторфанол тартрат (0,5 мг/кг) чи трамадол (100 мг/кг) вводили внутрішньоочеревинно 4 рази упродовж 18 год [6]. Тварини поділені на 4 групи по 12 у кожній. У першій групі (контроль) тварини отримували пропофол; у другій – пропофол разом

з трамадолом; у третій – пропофол разом з буторфанолом, у четвертій – пропофол разом з кеторолаком. Тварин виводили з експерименту методом декапітації на 18-ту год від початку введення пропофолу.

Зразки для мікроскопічного дослідження в усіх випадках брали з лівої частки печінки. Шматочки розміром 10x10 мм фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал промивали, зневоднювали в серії спиртів зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та заливали в парафін [7]. На ротарційному мікромомі виготовляли зрізи завтовшки 6-8 мкм, фарбували гематоксиліном і еозинном, заливали на склі канадським бальзамом. Гістологічні препарати вивчали під мікроскопом Labor-lux S (Leitz). Статистичну обробку одержаних результатів виконували стандартними методами біометрії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Через 18 год після тривалої інфузії пропофолу у тварин першої групи у паренхімі печінки спостерігалися різного ступеня вираженості патологічні зміни в судинах та клітинних елементах. У половині печінкових часточок виявлялися розширені центральні вени та судини печінкових триад. Навколо окремих судин триади спостерігалася незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація, у більшості печінкових часточок – нерівномірне кровонаповнення синусоїдів. При цьому частіше виявлялися ділянки з розширеними синусоїдами, в яких були підвищене кро-

вонаповнення та явища стазу. Одночасно траплялися синусоїди, в яких були майже відсутні формені елементи крові. Часто в центролобулярних зонах печінкових часточок виявлялися ділянки некротично змінених гепатоцитів. У центролобулярних зонах печінкових часточок виявлялися порушення балкової структури, різко виражені ознаки жирової, гідропічної та зернистої дистрофії більшості гепатоцитів. Вогнища некрозу гепатоцитів – без вираженої запальної реакції. У цих місцях виявлялися лише поодинокі клітини Купфера та лімфоцити (рис. 1).

Через 18 год у тварин 2-3 груп (пропофол + трамадол, пропофол + буторфанол) спостерігалися виражені патологічні зміни в печінкових часточках, розширення більшості центральних вен. На відміну від тварин першої групи виявлялися різко повнокровні центральні вени, хоча окремі з них були порожні. Синусоїди центролобулярних зон більшості печінкових часточок, в яких збереглася трабекулярна будова, були різко розширені, мозаїчно повнокровні або порожні, у частині з них – стаз та сладж еритроцитів. Спостерігалася також звуження частини

синусоїдів центролобулярної зони. В окремих печінкових часточках виявлено незначні крововиливи в паренхіму. Більша половина печінкових часточок характеризується порушенням трабекулярної будови. В цих ділянках, переважно в центролобулярних зонах, поряд з набухлими гепатоцитами з ознаками зернистої дистрофії часто виявлялися гепатоцити з різко вираженими ознаками гідропічної та жирової дистрофій (рис. 2). Переважно в центролобулярних зонах печінкових часточок вогнищево спостерігалися ділянки з утворенням некрозів. Звертає на себе увагу те, що ділянки центролобулярних зон печінкових часточок, в яких визначалися вогнища некрозу гепатоцитів, не супроводжувалися розвитком вираженої запальної лімфогістiocитарної інфільтрації. У цих місцях деінде виявлялися невелика кількість клітин Купфера та незначне скупчення лімфоцитів і лейкоцитів.

У тварин четвертої групи в печінкових часточках також спостерігалися патологічні зміни, однак ступінь дистрофічних та некротичних змін, об'єм ураженої паренхіми печінки були значно меншими, ніж у тварин 1-3 груп. У біль-

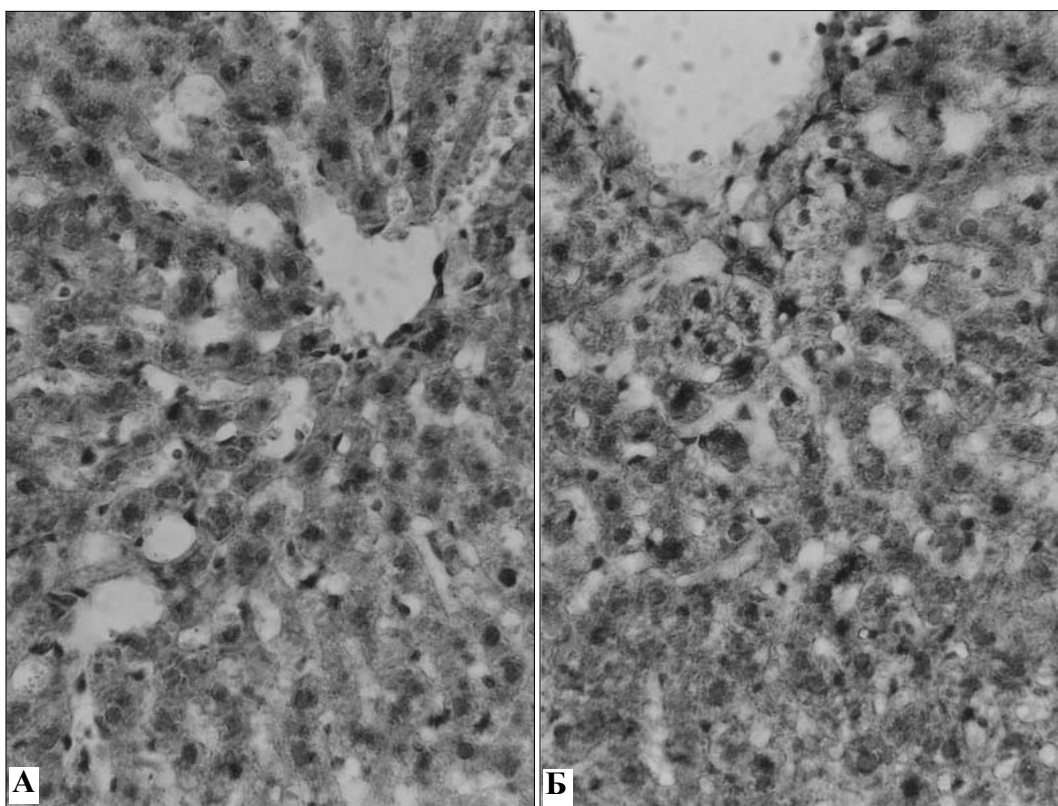


Рис. 1. Печінкова часточка щурів першої групи: А – розширена та спорожніла центральна вена, базofilія та зернистість цитоплазми окремих гепатоцитів, нерівномірне кровонаповнення печінкових синусоїдів. Б – розширена центральна вена, виражені дистрофічні зміни більшості гепатоцитів. Мікропрепарати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400 $\times$ .

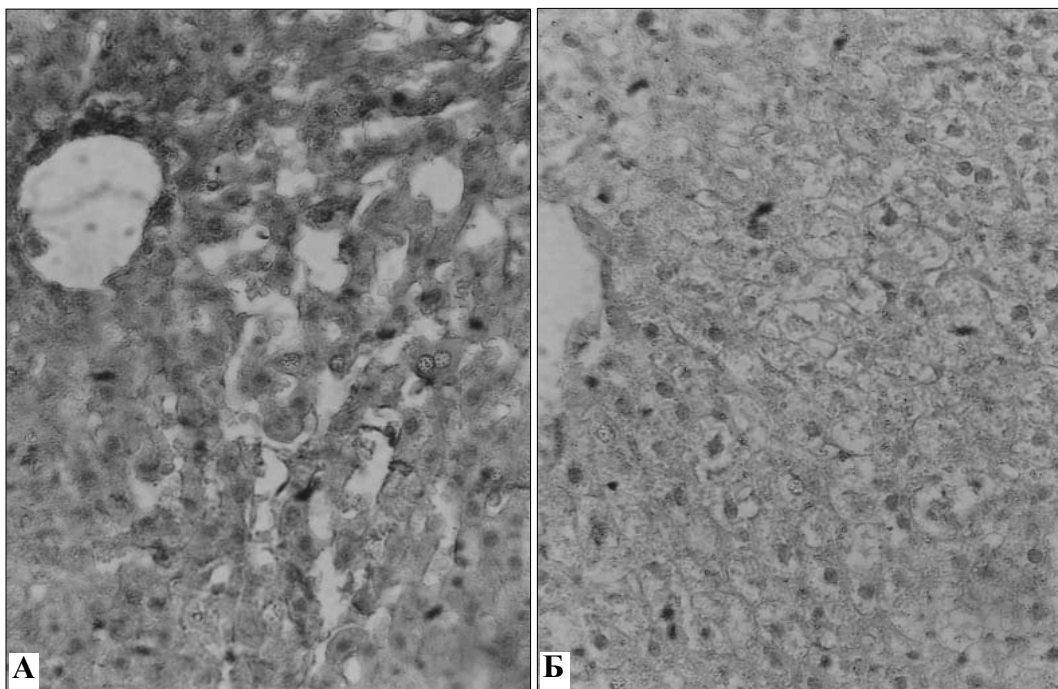


Рис. 2. Печінкова часточка щурів другої групи: А – розширена та спорожня центральна вена, нерівномірне кровонаповнення та розширення печінкових синусоїдів. Б – порушення трабекулярної будови, виражені дистрофічні зміни гепатоцитів у централобулярній та проміжній зонах печінкової часточки. Мікропрепарати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400х.

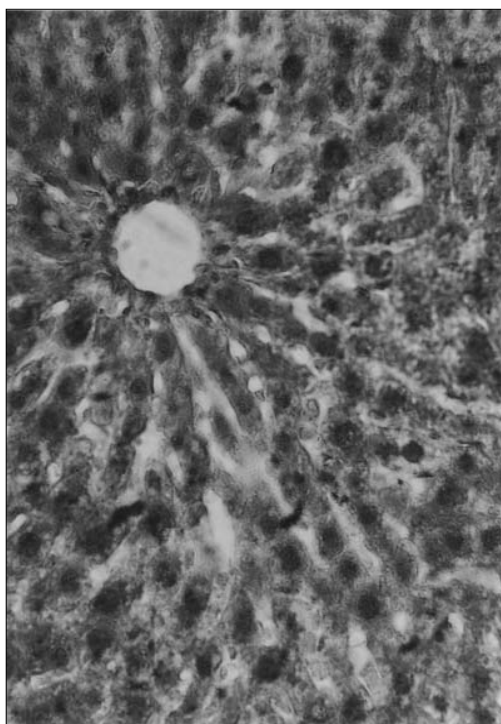


Рис. 3. Печінкова часточка щура четвертої групи: дистрофічні зміни гепатоцитів у централобулярній та проміжній зонах часточки, вогнищеве розширення синусоїдних гемокапілярів. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400х.

шості печінкових часточок спостерігалось лише незначне розширення центральних вен та судин печінкових тріад з помірним кровонаповненням. Зрідка траплялися ділянки, частіше в централобулярних зонах, в яких кровонаповнення синусоїдів було нерівномірним, частина з них була заповнена еритроцитами або спорожня (рис. 3). Крововиливів у паренхіму печінки не виявлено. Зрідка виявлялося вогнищеве порушення трабекулярної будови печінкових часточок з вираженою базофільною інфільтрацією.

Отже, морфологічне дослідження показало, що тривале введення пропофолу викликає суттєві зміни структури печінки, переважно в централобулярних зонах печінкових часточок. Найбільш виражені патоморфологічні зміни в печінці виявлялися за умов комбінування пропофолу з трамадолом та буторфанолом. Проте поєднання пропофолу з кеторолаком не тільки не посилювало токсичну дію пропофолу на печінку, але й зменшувало її.

За гепатотоксичною дією пропофол можна віднести до переважно централобулярних токсинів, оскільки саме в централобулярних зонах печінкових часточок нами виявлені ділянки з некротизованими гепатоцитами та ознаками

стеатозу. Накопичення жирів у печінці може бути пов'язано як з прямою дією пропофолу на обмін ліпідів [8], так і переважанням печінки жирами сої, присутніми в лікарській формі пропофолу [9]. Вважаємо, що виявлені патоморфологічні зміни в печінці можна кваліфікувати як токсичний стеатогепатит.

**Висновки.** 1. 18-годинне введення шурам

пропофолу викликає явища стеатогепатиту, гістологічними ознаками якого є розширення центральних вен та судин печінкових триад, лімфоцитіоцитарна інфільтрація та центрлобулярний некроз печінкових часточок, жирова, гідропічна та зерниста дистрофія гепатоцитів. 2. Буторфанол і трамадол підсилюють токсичну дію пропофолу на печінку, а кеторолак, навпаки, пом'якшує.

### Література

1. Bray R.J. Propofol infusion syndrome in children / R.J.Bray // *Paediatr. Anaesth.* – 1998. – Vol. 8. – P. 491-499.
2. Murdoch S.D. Propofol-infusion syndrome in children / S.D.Murdoch, A.T.Cohen // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 2074-2075.
3. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome / B.Vasile, F.Rasulo, A.Candiani [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29. – P. 1417-1425.
4. Organ Toxicity and Mortality in Propofol-Sedated Rabbits Under Prolonged Mechanical Ventilation / P.Ypsilantis, M.Politou, D.Mikroulis [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105. – P. 155-166.
5. Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of ketorolac in the rat / V.Granados-Soto, F.J.Lopez-Munoz, E.Hong [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 272, № 1. – P. 352-356.
6. Hedenqvist P. Sufentanil and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal with atipamezole and butorphanol / P.Hedenqvist, J.V.Roughan, P.A.Flecknell // *Lab. Anim.* – 2000. – Vol. 34, № 3. – P. 244-251.
7. Effects of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and triglyceride levels in children / S.Gottschling, S.Meyer, T.Krenn [et al.] // *Anaesthesia.* – 2005. – Vol. 60. – P. 660-663.
8. Long-term sedation with propofol 60 mg ml<sup>-1</sup> vs. propofol 10 mg ml<sup>-1</sup> in critically ill, mechanically ventilated patients / C.A.Knibbe, H.Naber, L.P.Aarts [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2004. – Vol. 48. – P. 302-307.
9. Propofol infusion syndrome: an unusual cause of renal failure / B.Cassery, E.O'Mahony, E.G.Timm [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44. – P. 98-101.

### ДЛИТЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРОПОФОЛА КАК ПРЕДИКТОР ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

**Резюме.** Установлено, что 18-часовое введение пропофола крысам приводит к возникновению существенных изменений в структуре печени, преимущественно в центрлобулярных зонах долек. Выраженность патоморфологических изменений усиливается при комбинации пропофола с трамадолом и буторфанолом. Комбинация пропофола с кеторолаком, наоборот, уменьшает морфологические проявления токсичности пропофола.

**Ключевые слова:** пропофол, печень, патоморфологические изменения, эксперимент.

### A PROLONGED INTRODUCTION PROPOFOL AS A PREDICTOR OF THE ONSET OF TOXIC HEPATITIS

**Abstract.** It has been established that an 18-hour introduction of propofol to rats leads to the onset of essential changes in the liver structure, mainly in the centrolobular regions of the lobes. A marked character of pathomorphologic changes in the liver intensified in a combination of propofol with tramadol and butorfanol. A simultaneous introduction of propofol with ketorolac, on the contrary, diminishes morphological manifestations of propofol toxicity.

**Key words:** propofol, liver, pathomorphologic changes, experiment.

M.I.Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Надійшла 04.02.2010 р.  
Рецензент – проф. В.М.Коновчук (Чернівці)