

Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka. Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Załuska

II Klinika Chirurgii Ogólnej. Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Paweł Misiuna

Ryszard MACIEJEWSKI, Stefan CISZEWSKI,
Agnieszka ANASIEWICZ, Zbigniew WÓJTOWICZ,
Stanisław WILK

La thérapie par températures basses de la pancréatite aiguë expérimentale chez les rats

Leczenie niską temperaturą doświadczalnego ostrego zapalenia trzustki u szczurów

Dès le début du XX^e siècle, on commence à utiliser les températures basses dans la thérapie de divers états morbides (2). Il existe des rapports concernant l'influence de la réfrigération sur les toiles animales (1—3, 5, 15, 17). La cryochirurgie est employée, avec de bons résultats, dans de nombreux domaines de la médecine (8, 9, 13, 15, 16).

La pancréatite aiguë (p.a.) est un état morbide fréquent de cet organe. C'est le reflux de la bile aux conduits pancréatiques, soit l'action toxique de l'alcool, soit le trauma etc. qui peut mener aux passages des proenzymes inactifs en enzymes actifs dans les organes. Ainsi se produit la digestion de la protéine et des graisses dans le tissu pancréatique. Mais la connaissance de la pathogenèse et les moyens de la thérapie de la p.a. ne sont pas encore satisfaisants et le niveau de la létalité reste très élevé (6, 18). On cherche donc toujours de nouveaux moyens du traitement de la p.a. On est d'avis que, dans la thérapie, le procédé serait efficace s'il diminuait la délivrance et l'activation des enzymes pancréatiques et, en plus, s'il aidait les mécanismes de défense de l'organisme qui sont dérangés (6).

Jusqu'à présent, on est loin d'être d'accord en ce qui concerne le déroulement du procédé de la réfrigération des cellules et de leur bionécrose. On suppose que les cellules sont déchirées par les cristaux de glace, peut-être à cause de la dénaturation de la protéine. La congélation détermine la modification de l'état colloïdal du tissu et la destruction des enzymes, ce qui pourrait être utile dans la thérapie de la p.a. Dans cet objectif, on a essayé de traiter la maladie expérimentalement provoquée chez les rats en appliquant localement la température basse.

MATÉRIEL ET MÉTHODES DES RECHERCHES

On a utilisé, pour les analyses, 20 rats de la race Wistar, pesant 200 g chacun. Ils étaient divisés en 4 groupes à 5 individus. Des animaux non soignés appartenaient au groupe de contrôle. Les rats qui étaient soignés par réfrigération, 24 h après la provocation de la p.a., constituaient le groupe I, ceux qui étaient soignés 48 h après, constituaient le groupe II, et les animaux soignés 72 h après — le groupe III. On anesthésiait tous les animaux par l'éther et on ouvrait leurs cavités abdominales par la section centrale. Après avoir retrouvé le pancréas, on appliquait, d'une manière sous-capsulaire, 1 ml de

mixture produite en résultat de l'incubation de 15 ml de trypsine dans 10 ml de bile humaine dans la température de 37°C (14) pendant 24 h. Après cette manipulation, on cousait la cavité abdominale et on réveillait l'animal.

Ensuite, à l'intervalle 24—72 h, on rouvrait la cavité abdominale et on congelait le pancréas modifié par la maladie, en utilisant, dans ce but, un cryoapplicateur installé dans le récipient rempli d'acide carbonique et d'alcool éthylique, ce qui permettait d'atteindre, sur la pointe de l'appareil en forme de boule, la température de —79°C (7). On employait la pression modérée provoquée par le poids d'une main du chercheur. Le temps de l'exposition à la congélation durait une minute. On procédait ainsi en s'appuyant sur les données publiées par les auteurs qui ont déterminé la vitesse de la réfrigération du foie à 1 cm/min. vers le fond, étant donné que la profondeur correspond approximativement à la largeur du tissu congelé (2, 4, 15, 17). Ensuite, on recousait la cavité abdominale.

Le dixième jour après la première manipulation, on narcotisait tous les animaux et on appréciait macroscopiquement le caractère des lésions pathologiques dans la cavité abdominale. On prélevait aussi le matériel pour les études histopathologiques dont les résultats constitueront le sujet du rapport à venir.

RÉSULTATS DES RECHERCHES

Chez les animaux du groupe de contrôle qui n'étaient pas soignés par réfrigération, on observait, pendant la dissection, dans le point d'application de la trypsine, les abcès 5—10 mm de diamètre partiellement collés autour par les organes avoisinants, et les abcès situés parmi les anses grêles et dans la région du foie. Chez tous les animaux de ce groupe il y avait des lésions à divers degrés de l'intensification.

Pendant la dissection, dans le groupe I (où les animaux étaient soignés par réfrigération 24 h après la provocation de la p.a.), on n'a observé que chez un rat (20%) les altérations phlogistiques qui ressemblaient à celles décrites ci-dessus. Cependant, dans 80% des cas (4 animaux), outre les petites altérations cicatricielles dans le point d'injection de la trypsine, il n'y avait pas de changements pathologiques essentiels.

Dans le groupe II (la congélation appliquée 48 h après la provocation de la p.a.), chez deux animaux (40%) les altérations n'étaient pas observables, tandis que chez trois autres (60%) le pancréas presque entier était occupé par le procès de la nécrose de colliquation qui s'accompagnait des abcès sous- et intrahépatiques.

Parmi les animaux du groupe III (où le procès de la réfrigération a commencé 72 h après l'injection de la trypsine), le pourcentage des rats guéris constituait aussi 40%. Chez 60% des animaux prédominaient les modifications sous forme de grands abcès absorbants partiellement la rate (fig. 1).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le refroidissement physique des organismes mène à l'affaiblissement des procès métaboliques de chaque cellule. On a constaté que le refroidissement a lieu

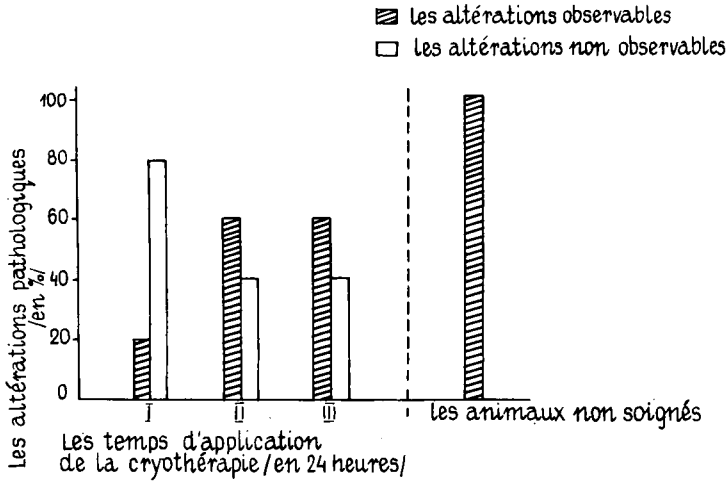


Fig. 1. La comparaison du pourcentage des altérations pathologiques dans les cavités abdominales des rats soignés et non soignés par réfrigération du pancréas

déjà dans la température de 0°C à peu près, tandis que le procès de la réfrigération commence dans la température de -18°C (2,10). Puisque, dans nos études, nous utilisons la température de -79°C , nous réalisons la congélation totale du tissu npancréatique enflammé. La température aussi basse provoque la cristallisation intracellulaire de l'eau, ce qui cause, à son tour, l'hyperosmolarité et la désintégration des combinaisons macromoléculaires, des enzymes y compris, en menant à l'inhibition chronique des fonctions des cellules (10, 11). Pendant le procès de la p.a. s'opère l'autodigestion du tissu par ses propres enzymes. La congélation freine entièrement la fonction des cellules glandulaires du pancréas. C'est ainsi qu'elle arrête le procès de l'autodigestion et fait s'éteindre l'état phlogistique. Pendant nos études, dans le groupe d'animaux non soignés, les altérations phlogistiques du pancréas et du tissu avoisinant étaient visibles chez tous les rats. C'est dans le groupe I (où on a employé la congélation 24 h après le début de la maladie) qu'on a obtenu les meilleurs résultats. Ici, 80% des animaux ont été guéris. L'effet de la cryothérapie appliquée 48 et 72 h après le commencement du processus morbide n'était pas aussi efficace, parce qu'on a obtenu des résultats positifs seulement dans 40% des cas. La comparaison de ces faits et la connaissance de la pathophysiologie de la p.a. peuvent mener à la constatation que la méthode décrite ci-dessus donne les meilleurs résultats quand on l'applique le plus tôt possible, c'est-à-dire avant le développement de toutes les phases de la maladie.

C'est Popiela (12, 13) qui a démontré que la congélation partielle de la muqueuse de l'estomac, appliquée avant la provocation de l'abcès expérimental, freine sa formation et son développement. L'auteur lie ce fait à la vive réflexion des cellules qui est observée à la suite des études histopathologiques et à la base

du phénomène du retour au fonctionnement excrétoire normal. So b a ń s k i et ses collaborateurs (17) ont observé d'une manière macroscopique, à la suite de la réfrigération des foies des chats, l'oedème et le changement de la pigmentation du tissu s'accompagnant des ecchymoses exubérantes. Le foyer nécrotique qui s'y était formé, se trouvait isolé de la pulpe normale par les nombreuses chaînes du tissu connectif, mais on n'a pas observé la pleine cicatrice même 30 jours après la congélation. Cependant, Helpap et ses collaborateurs (5) ont observé les altérations analogues dans le foie et la pleine cicatrice déjà 14 jours après la congélation. En ce qui nous concerne, nous avons remarqué le procès de la cicatrisation commencé le dixième jour dès la congélation.

Les résultats que nous avons obtenus sont encourageants et prouvent qu'on peut utiliser avec succès la cryothérapie dans le traitement de la maladie expérimentalement provoquée. Ce problème exige d'être étudié et il serait nécessaire d'utiliser des animaux plus nombreux, d'appliquer, pour chaque groupe, des temps de réfrigération différents, p.ex. 30, 60 ou bien 120 s et, en plus, de procéder à la vérification histologique des résultats obtenus. C'est pourquoi il ne faut traiter cette étude que comme communication préparatoire. Bien sûr, les études expérimentales ne peuvent pas être mises entièrement en pratique parce qu'aucune nouvelle méthode de thérapie ne peut être admise et popularisée que si elle s'avère efficace et sûre et si le temps prouve son infailibilité.

Conclusions

1. On observe l'influence curative de la réfrigération sur la course de la p.a. expérimentale chez les rats.
2. L'application de la réfrigération du pancréas subissant les altérations phlogistiques, effectuée le plus tôt possible, donne les résultats les plus satisfaisants.

RÉFÉRENCES

1. Bartelik S. et coll.: Zmiany enzymatyczne w osoczu krwi i homogenacie wątroby po krioaplikacji wątroby króliczej *in vivo*. Pol. Przegl. Chir. **55**, 369, 1983.
2. Ciecierski L.: Zastosowanie kliniczne i mechanizm działania krioterapii. Pol. Tyg. Lek. **24**, 1979, 1969.
3. Dutta P. et coll.: Large Volume Freezing in Experimental Hepatic Cryosurgery. Cryobiology **16**, 50, 1979.
4. Grimmett R. H.: Liquid Nitrogen Therapy. Arch. Derm. **83**, 563, 1961.
5. Helpap B., Grouls V.: Tissue Reparation of the Liver After Thermo- and Cryosurgical Lesions. Cryobiology **16**, 473, 1979.
6. Karcz D.: Badania doświadczalne i kliniczne nad leczeniem ostrego zapalenia trzustki. Przegl. Lek. **43**, 394, 1986.
7. Krwawicz T.: Dalsze wyniki operacji zaćmy pęczniającej przy zastosowaniu krioekstraktora. Klinika Oczna **31**, 201, 1961.

8. Krwawicz T.: Postępy kriochirurgii oka. Pol. Tyg. Lek. **20**, 71, 1965.
9. Moszyński B., Miszka K.: Kriochirurgia i jej zastosowanie w otolaryngologii. Otolaryng. Pol. **30**, 643, 1976.
10. Nasiłowski W.: Patofizjologia uszkodzeń termicznych. [dans:] Chirurgia kliniczna i operacyjna. T. I. Réd. M. Śliwiński, W. Rudowski, PZWL, Warszawa 1981.
11. Politowski M. et coll.: Kliniczna ocena mrożenia błony śluzowej żołądka w leczeniu krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Pol. Tyg. Lek. **24**, 1002, 1969.
12. Popiela T.: Badania kliniczne i doświadczalne nad zamrażaniem żołądka u ludzi i zwierząt. PZWL, Warszawa 1965.
13. Popiela T. et coll.: Współczesne poglądy na kliniczną przydatność oziębienia i mrożenia błony śluzowej żołądka. Przegl. Lek. **27**, 807, 1970.
14. Snop S. et coll.: Lipaza w ostrym doświadczalnym zapaleniu trzustki. Pol. Przegl. Chir. **52**, 957, 1980.
15. Sobański M. et coll.: Ocena przydatności aparatu do kriochirurgii AUK-20 K w leczeniu niektórych schorzeń przewodu pokarmowego. Pol. Przegl. Chir. **56**, 495, 1984.
16. Sobański M. et coll.: Kriochirurgiczne leczenie kłykcin kończystych. Pol. Przegl. Chir. **57**, 404, 1985.
17. Sobański M. et coll.: Badania doświadczalne nad miejscowym działaniem niskiej temperatury. Przegl. Lek. **43**, 309, 1986.
18. Ziarek S.: Chirurgia trzustki. PZWL, Warszawa 1972.

Otrzymano 1990.07.21.

STRESZCZENIE

Do badań użyto 20 szczurów rasy Wistar, które podzielono na 4 grupy. Grupę kontrolną stanowiły zwierzęta nie leczone, grupę I — leczone mrożeniem po 1 dobie, grupę II — leczone po 2 dobach i grupę III — leczone mrożeniem po 3 dobach od chwili wywołania ostrego zapalenia trzustki (o.z.t.). Wszystkie zwierzęta znieczulano eterem, otwierano jamę brzuszną i po odnalezieniu trzustki podawano podtorebkowo 1 ml mieszaniny 15 mg trypsyny inkubowanej w 10 ml żółci ludzkiej w temp. 37°C w czasie 24 godz. Następnie w odstępach 24—72 godz. dokonywano ponownego otwarcia jamy brzusznej i mrożono zmienioną chorobowo trzustkę używając krioplikatora o temp. — 79°C. Następnie brzuch zeszywano. W czasie 10 doby od pierwszego zabiegu wszystkie zwierzęta usypiano, a następnie oceniano stopień i charakter zmian patologicznych w brzuchu. Stwierdzono, że mrożenie wywiera leczniczy wpływ na przebieg doświadczalnego o.z.t. u szczurów, przy czym najlepsze wyniki uzyskano po zastosowaniu leczenia bezpośrednio po 1 dobie trwania choroby.

