

УДК 612.357-092-02:616.711/714-001-005.1]-092.

© Т. А. ЗАЄЦЬ, А. А. ГУДИМА

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

Стан жовчовидільної функції печінки в умовах краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою

T. A. ZAYETS, A. A. HUDYMA

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

STATE OF THE BILIARY EXCRETION LIVER FUNCTION IN THE PRESENCE OF CRANIOSKELETAL INJURY WITH BLOOD LOSS COMPLICATION

У динаміці гострого періоду та періоду ранніх проявів травматичної хвороби внаслідок краніоскелетної травми має місце порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот, холестеролу, загального та прямого білірубину і досягає мінімального рівня через 7 діб після нанесення травми. Додаткова крововтрата на тлі краніоскелетної травми супроводжується більшими порушеннями жовчовидільної функції печінки, починаючи з першої доби експерименту та до його закінчення.

The liver dysfunction occurs in the dynamics of the acute period and period of early manifestations of the traumatic disease as a result of a craniocskelatal injury, it is manifested by decrease in the rate of biliary excretion and excretion of total bile acids, cholesterol, total and direct bilirubin and reaches the minimum level in 7 days after causing the injury. Additional blood loss associated with the craniocskelatal injuries is accompanied by more compromised biliary liver function from the first day of the experiment prior to its completion.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Останніми роками у структурі травматизму чільне місце посідає поєднана краніоскелетна травма. Характерною її особливістю є розвиток поліорганної дисфункції і недостатності, які належать до основних причин смертності [1]. Тому пошук закономірностей і механізмів формування недостатності органів і систем організму в умовах такої травми належать до ключових напрямків розвитку сучасної теоретичної і практичної медицини [2, 3].

У роботах ряду авторів як модель розвитку поліорганної дисфункції в умовах тяжкої експериментальної травми привертає увагу вивчення функціонального стану печінки – центрального органа детоксикації організму. Органоспецифічність утворення і виділення жовчі ставить їх у ряд чутливих маркерів розвитку печінкової недостатності в умовах травматичної хвороби [4, 5]. Однак в умовах краніоскелетної травми, особливо поєднаної із зовнішньою кровотечею, яка має місце в більшості клінічних випадків, жовчовидільна функція печінки вивчена недостатньо.

Мета роботи: з'ясувати динаміку показників жовчовидільної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму, поєднану із крововтратою.

Матеріали і методи. Експерименти виконано на 54 нелінійних білих щурах-сацях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на три групи: контрольну і дві дослідні. До контрольної групи увійшли 6 інтактних тварин. В обох дослідних групах (по 24 тварини) під тіопентало-натрієвим наркозом ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси тіла) моделювали закрити черепно-мозкову травму за методикою [4] у власній модифікації. Енергія удару становила $0,375 \text{ Дж}$, що відповідало травмі середнього ступеня тяжкості. Крім цього, спеціально розробленим пристроєм наносили однократний удар по кожному стегну, що викликало закритий перелом стегнових кісток. У другій дослідній групі додатково моделювали кровотечу зі стегнової вени ($20\text{--}22\%$ об'єму циркулюючої крові), 1 мл якої вводили у порожнину живота для відтворення гематоми.

У тварин, які вижили, досліджували жовчовидільну функцію печінки через 1, 3 і 7 діб після травми, що відповідало гострому періоду і періоду ранніх проявів травматичної хвороби. Під тіопентало-натрієвим знеболюванням ($60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) у тварин катеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. В отриманій жовчі відповідно до

рекомендацій [7] визначали концентрацію сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального, прямого і непрямого білірубину. На основі цих даних розраховували швидкість їх екскреції із жовчю.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою” (European Convention, 1984). Евтаназію щурів після забору жовчі проводили методом тотального кровопускання з серця.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

Результати досліджень та їх обговорення.

Як видно з таблиці 1, через 1 добу після модельованої травми швидкість жовчовиділення мала тенденцію до зниження – на 11,0 % ($p < 0,10$). Через 3 і 7 діб вона ставала статистично достовірно меншою, ніж у контрольній групі (відповідно, на 20,6 % ($p < 0,01$) і 30,0 % ($p < 0,001$)). Додаткова крововтрата зумовлювала ще більше зниження швидкості жовчовиділення.

Таблиця 1. Вплив крововтрати на динаміку показників жовчовиділення у відповідь на краніоскелетну травму ($M \pm m$)

Умови експерименту	Контроль	Краніоскелетна травма		
		1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Швидкість жовчовиділення, $\text{мл} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
Травма	2,293±0,108 (n=6)	2,040±0,071 (n=7)	1,820±0,086** (n=6)	1,605±0,049*** (n=6)
Травма + кровотеча		1,719±0,086** (n=7)	1,610±0,053*** (n=6)	1,357±0,058*** (n=6)
p		<0,05	<0,10	<0,01
Швидкість виділення загальних жовчних кислот, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
Травма	4,12±0,28 (n=6)	3,26±0,24* (n=7)	2,55±0,20** (n=6)	2,04±0,08*** (n=6)
Травма + кровотеча		1,93±0,12*** (n=7)	1,45±0,10*** (n=6)	1,16±0,11*** (n=6)
p		<0,001	<0,001	<0,001
Швидкість виділення холестеролу, $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
Травма	0,53±0,03 (n=6)	0,59±0,04 (n=7)	0,50±0,03 (n=6)	0,39±0,03** (n=6)
Травма + кровотеча		0,38±0,02** (n=7)	0,31±0,02*** (n=6)	0,26±0,03*** (n=6)
p		<0,001	<0,001	<0,01
Швидкість виділення загального білірубину, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
Травма	228,8±12,1 (n=6)	214,3±10,7 (n=7)	179,4±10,9* (n=6)	155,7±6,1*** (n=6)
Травма + кровотеча		170,8±7,4** (n=7)	156,9±5,7*** (n=6)	125,8±2,9*** (n=6)
p		<0,01	<0,10	<0,01
Швидкість виділення прямого білірубину, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
Травма	151,1±8,4 (n=6)	133,3±7,9 (n=7)	104,0±6,6** (n=6)	81,84±5,65*** (n=6)
Травма + кровотеча		55,60±1,92*** (n=7)	81,43±4,38*** (n=6)	56,62±2,93*** (n=6)
p		<0,001	<0,05	<0,01
Швидкість виділення непрямого білірубину, $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$				
Травма	77,69±7,19 (n=6)	81,06±3,99 (n=7)	75,49±5,20 (n=6)	73,87±3,69 (n=6)
Травма + кровотеча		44,18±2,63** (n=7)	75,49±5,35 (n=6)	69,16±4,68 (n=6)
p		<0,001	>0,05	>0,05

Примітка. * – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); p – достовірність відмінностей між групами тварин з краніоскелетною травмою та краніоскелетною травмою і кровотечею.

ня в динаміці посттравматичного періоду (відповідно, на 25,0, 29,8 і 40,8 % ($p < 0,01$)). Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясувалося, що додаткова крововтрата зумовлювала більше відхилення досліджуваного показника: через 1 добу – на 15,7 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 11,5 % ($p < 0,10$), через 7 діб – на 15,4 % ($p < 0,01$).

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот внаслідок травми з 1-ї до 7-ї діб знижувалася: через 1 добу – на 20,9 % ($p < 0,05$), через 3 доби – на 38,1 % ($p < 0,01$), через 7 діб – на 50,5 % ($p < 0,005$). В умовах додаткової крововтрати ці відхилення були більш вираженими: відповідно, на 53,2, 64,8 і 71,8 % ($p < 0,001-0,005$), що зумовило статистично значущі відмінності й стосовно групи тварин із самою краніоскелетною травмою ($p < 0,005$).

У свою чергу, швидкість виділення холестеролу в умовах травми через 1 і 3 доби статистично достовірно не відрізнялася від рівня контролю ($p > 0,05$), проте через 7 діб величина даного показника істотно знижувалася (на 26,4 %, $p < 0,01$). Додаткова крововтрата сприяла зниженню величини досліджуваного показника в усі терміни спостереження (відповідно, на 28,3, 41,5 і 50,9 %, $p < 0,01$). У цій дослідній групі швидкість виділення холестеролу виявилася також статистично достовірно меншою, ніж у групі травмованих тварин без крововтрати (через 1 добу – на 35,6 % ($p < 0,005$), через 34 доби – на 38,0 % ($p < 0,005$), через 7 діб – на 33,3 % ($p < 0,01$)).

Швидкість виділення загального білірубину із жовчю через 1 добу після травми майже не змінювалася стосовно контрольної групи ($p > 0,05$). Через 3 доби вона знижувалася і на 21,6 % була меншою, ніж у контролі ($p < 0,05$). Через 7 діб це зниження було ще більшим – на 31,9 % ($p < 0,001$). Додаткова крововтрата спричиняла більше порушення швидкості виділення загального білірубину із жовчю у посттравматичному періоді: відповідно, на 25,3 % ($p < 0,01$), 31,4 % ($p < 0,001$) і 40,0 % ($p < 0,001$). При цьому величина досліджуваного показника в цій групі через 1 і 7 діб виявилася статистично достовірно меншою, ніж у групі травмованих тварин без додаткової крововтрати (відповідно, на 20,3 і 19,2 %, $p < 0,01$). Через 3 доби відмічалася лише тенденція до меншої величини цього показника (на 12,5 %, $p < 0,05$).

У свою чергу, швидкість виділення прямого білірубину на тлі краніоскелетної травми через 1 добу практично не змінювалася стосовно контрольної групи ($p > 0,05$). Проте через 3 і 7 діб показник знижувався – відповідно, на 31,2 % ($p < 0,01$) і 45,8 % ($p < 0,01$). Додаткова крововтрата сприяла більшому зниженню величини досліджуваного показника: відповідно, на 63,2, 46,1 і 62,5 % ($p < 0,005$). У цих експериментальних умовах він виявився ста-

тистично достовірно меншим, ніж у групі травмованих тварин без крововтрати: через 1 добу – на 58,3 % ($p < 0,005$), через 3 доби – на 21,7 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 30,8 % ($p < 0,01$).

Так само зазнавала відхилень і швидкість виділення непрямого білірубину, проте у групі тварин із самою травмою ці відмінності стосовно контрольної групи виявилися статистично недостовірними впродовж експерименту ($p > 0,05$). На тлі додаткової крововтрати тільки через 1 добу показник виявився істотно меншим від контролю ($p < 0,05$). Через 3 і 7 діб він істотно від контрольної групи не відрізнявся. Аналогічно через 1 добу у травмованих тварин із крововтратою швидкість виділення непрямого білірубину виявилася істотно меншою, ніж в аналогічних тварин без крововтрати ($p < 0,005$).

Отримані результати свідчать про те, що краніоскелетна травма сприяє значному порушенню жовчовидільної функції печінки в гострий період і період ранніх проявів травматичної хвороби. З одного боку, це, очевидно, пов'язано із зниженням утворення основних компонентів жовчі, зокрема синтезу загальних жовчних кислот, холестеролу та прямого білірубину, що відбувається в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, які найчутливіші до порушення клітинного гомеостазу під впливом шоку, гіпоксії, дії медіаторів запалення та навантаження ендотоксинами, що має місце при тяжкій травмі [8]. При цьому також розвивається набряк органа, що сповільнює виділення жовчі [9]. Погіршення жовчовидільної функції в умовах додаткової крововтрати свідчить про те, що гіпоксія є одним із ключових чинників, які сприяють розвитку дисфункції печінки. За цих умов поглиблюється ліпопероксидація, що сприяє руйнуванню ендоплазматичних мембран гепатоцитів з порушенням як синтезу, так і виділення компонентів жовчі на біліарному полюсі гепатоцитів. Звертає на себе увагу той факт, що в умовах саме краніоскелетної травми відсутнім був феномен "поліхолії", який характерний для скелетної травми і розвивається через 1 добу після її нанесення [4, 5]. Можна припустити, що це пов'язано із специфікою ураження, насамперед пошкодженням мозку, і вимагає подальшого поглибленого дослідження.

Висновки. 1. У динаміці гострого періоду та періоду ранніх проявів травматичної хвороби внаслідок краніоскелетної травми має місце порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот, холестеролу, загального та прямого білірубину і досягає мінімального рівня через 7 діб після нанесення травми.

2. Додаткова крововтрата на тлі краніоскелетної травми супроводжується більшими порушеннями жовчовидільної функції печінки, починаючи з першої доби експерименту та до його закінчення.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі будуть вивчені основні механізми сповільнення відтоку жовчі та розроблені шляхи їх корекції в умовах тяжкої травми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гудима А. А. Динаміка морфометричних показників та їх кореляція з летальністю у тварин із різною метаболізувальною здатністю печінки в ранньому періоді політравми / А. А. Гудима, В. В. Ярема // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 4 (60). – С. 65–67.
2. Гудима А. А. Порушення жовчоутворення і жовчовиділення в ранній період політравми у тварин з різною метаболізувальною здатністю печінки / А. А. Гудима, В. В. Ярема // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 2 (17). – С. 48–52.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во “Новый мир”, 2008. – 140 с.
5. Зягковська О. Я. Динаміка показників функціонального стану печінки на тлі тяжкої механічної травми у комбінації з термічним опіком та його корекція ксенопластикою / О. Я. Зягковська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 2 (11). – С. 53–55.
6. Мальш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Мальш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 49–56.
7. Соколова Ф. М. Адаптивные возможности ранней реабилитации у детей с тяжелой ЧМТ / Ф. М. Соколова, Т. Г. Топорук, В. П. Берснев // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 112–113.
8. Чекман И. С. Микросомальная ферментная система организма / И. С. Чекман, К. А. Посохова, Е. Г. Береговая. – К., 1996. – 80 с.

Отримано 20.03.14