

УДК 612.339:612.1-019

*В.Ю. Бодяка, О.І. Іващук, В.П. Кабиш, А.А. Ружицький, Д.С. Дудко*  
*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

### **БІОХІМІЧНІ І РЕОЛОГІЧНІ ЗМІНИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Наведено результати експериментального дослідження впливу внутрішньочеревної гіпертензії на зміну біохімічних показників крові та стан її згортальної системи. Досліджено загальний білірубін, трансамінази, сечовину та креатинін сироватки крові, а також протромбіновий час, протромбіновий індекс, активований частковий тромбoplastиновий час, фібриноген А та розчинний фібрин-мономерний комплекс її плазми. Показано, що створена внутрішньочеревна гіпертензія протягом двох діб призводить до порушення функції нирок, що лабораторно проявляється вірогідним зростанням рівня сечовини та креатиніну сироватки крові. Також тривале зростання внутрішньочеревного тиску супроводжується вірогідним подовженням протромбінового часу і скороченням протромбінового індексу, зростанням у плазмі крові кількості фібриногену А і розчинного фібрин-мономерного комплексу.

**Ключові слова:** *внутрішньочеревний тиск, внутрішньочеревна гіпертензія, гіпоксія.*

За даними Міжнародного товариства з вивчення синдрому абдомінальної компресії (WSACS), у 24–65 % пацієнтів реанімаційних відділень має місце внутрішньочеревна гіпертензія, яка в 4–8 % випадків поєднується з недостатністю одного або декількох органів [1–3].

Незважаючи на те, що внутрішньочеревна гіпертензія призводить до швидкого розвитку поліорганної недостатності на тлі вже наявних тяжких метаболічних змін у життєво важливих органах і системах організму, зростання внутрішньочеревного тиску має самостійне клінічне значення, яке відіграє якщо не ведучу роль, то конкурує з ключовими патогенетичними чинниками основного захворювання [1, 2, 4, 5].

На теперішній час існує велика кількість експериментальних і клінічних досліджень, які доводять негативний вплив зростаючого внутрішньочеревного тиску на функціонування різних органів і систем, проте в них немає чітких відповідей на всі питання, особливо тих, які стосуються біохімічних і реологічних властивостей крові [6].

Вивчення в експерименті біохімічних і реологічних показників крові за умов наявності внутрішньочеревної гіпертензії дасть

змогу краще зрозуміти клінічну важливість даного ускладнення.

Метою дослідження було в експерименті на дрібних лабораторних тваринах дослідити вплив внутрішньочеревної гіпертензії на біохімічні показники крові та стан її згортальної системи.

**Матеріал і методи.** Експеримент виконано на 90 статевозрілих нелінійних щурах середнього віку обох статей, які були розподілені на дві групи – основну та порівняння. Основну групу склали 48 тварин, яким було підвищено внутрішньочеревний тиск до 30 мм рт. ст. згідно із запропонованою нами методикою, яка включає уведення в черевну порожнину ємності (презервативу) з певною кількістю фурациліну [7]. Величина внутрішньочеревного тиску і тривалість його дії понад 12 год відповідають внутрішньочеревній гіпертензії IV ступеня згідно з класифікацією WSACS [2].

З метою виключення можливого впливу операційної травми та наявності стороннього тіла в черевній порожнині створено групу порівняння із 42 тварин, яким уведено в черевну порожнину пустий презерватив.

Оперативні втручання проводили в умовах віварію Буковинського державного ме-

© В.Ю. Бодяка, О.І. Іващук, В.П. Кабиш та ін., 2012

дичного університету відповідно до національних вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2011), які узгоджені з «Положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Евтаназію щурів здійснювали згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, у стані глибокого наркозу, шляхом уведення надлишкової кількості наркотичного препарату відповідно до закону України № 3447-1 від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження». Забір крові проводили шляхом її взяття з нижньої порожнистої вени після виконання лапаротомії під загальним внутрішньом'язовим знеболенням (розчин каліпсолю 125 мг/кг).

Із біохімічних показників сироватки крові визначали загальний білірубін за модифікованим методом Ендрашика–Грофа, трансамінази за методом Ратмана–Френкеля, сечовину за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом, креатинін – за методом Яффа [8].

Дослідження реологічних властивостей крові включало визначення в плазмі крові протромбінового часу за методом Квіка, протромбінового індексу, активованого часткового тромбoplastинного часу, фібриногену та розчиненого фібрин-мономерного комплексу з використанням реактивів фірми RENAM

(Німеччина) згідно з доданими до набору інструкціями.

Отримані результати статистично оброблені з використанням t-критерію Стьюдента. Результат вважали вірогідним при  $p \leq 0,05$ .

**Результати.** Наведені в табл. 1 результати дослідження динаміки біохімічних показників сироватки крові свідчать про незначне зростання рівня загального білірубину в основній групі тварин, але ці зміни показників у всі терміни спостереження невірогідні.

Внутрішньочеревна гіпертензія призводить до незначного зниження рівня аспартат-амінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові, проте ця динаміка також невірогідна в усі терміни дослідження.

Отримані результати стосовно динаміки аланінамінотрансферази (АлАТ) сироватки крові свідчать про невірогідне зниження її рівня в основній групі тварин протягом першої доби дослідження та зростання її на 48-му годину.

Відмічено зростання рівня сечовини сироватки крові в основній групі тварин, проте показники вірогідні тільки на 24-ту та 48-му години спостереження. Зростання рівня сечовини протягом усього терміну дослідження невірогідне.

Спостерігається вірогідне зростання рівня креатиніну сироватки крові за умови внутрішньочеревної гіпертензії в усі терміни спо-

Таблиця 1. Біохімічні показники сироватки крові після моделювання внутрішньочеревної гіпертензії у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин	Термін після моделювання внутрішньочеревної гіпертензії, год		
		12	24	48
Загальний білірубін, мкмоль/л	Порівняння	5,24±0,457	5,69±0,453	5,43±0,467
	Основна	6,18±0,339; p>0,05	6,39±0,473; p>0,05	6,21±0,539; p>0,05
АсАТ, ммоль/л	Порівняння	1,91±0,063	1,82±0,053	1,72±0,109
	Основна	1,73±0,058; p>0,05	1,54±0,132; p>0,05	1,61±0,057; p>0,05
АлАТ, ммоль/л	Порівняння	1,41±0,065	1,42±0,056	1,39±0,019
	Основна	1,57±0,055; p>0,05	1,63±0,056; p>0,05	1,59±0,065; p>0,05
Сечовина, ммоль/л	Порівняння	5,47±0,591	5,51±0,388	6,09±0,422
	Основна	6,64±0,542; p>0,05	6,91±0,447; p<0,05	7,31±0,353; p<0,05
Креатинін, мкмоль/л	Порівняння	0,065±0,0026	0,066±0,0067	0,061±0,0056
	Основна	0,082±0,0046; p<0,05	0,101±0,0052; p<0,01	0,106±0,0116; p<0,01

Примітки. 1. В групі порівняння n=7, в основній – n=8.

2. p – порівняно з групою порівняння відповідного терміну.

стереження. Так, на 12-ту годину рівень креатиніну в основній групі зростає в 1,3 раза, а в більш віддалені терміни – в 1,6 раза. Протягом усього терміну дослідження динаміка зміни показників обох дослідних груп невірогідна.

Аналізуючи результати дослідження стосовно динаміки реологічних показників плазми крові (табл. 2), слід зазначити, що внутрішньочеревна гіпертензія призводить до вірогідного зростання протромбінового часу на 12-ту та 24-ту години спостереження. Слід також відмітити вірогідну динаміку показників основної групи протягом усього терміну дослідження. Відбувається зниження протромбінового індексу, проте ця динаміка вірогідна тільки на 12-ту та 24-ту години. Також спостерігається вірогідна зміна показників основної групи протягом усього терміну дослідження.

показників обох дослідних груп протягом усього терміну дослідження невірогідна.

Внутрішньочеревна гіпертензія призводить до зростання розчиненого фібрин-мономерного комплексу плазми крові в основній групі із вірогідними показниками на 24-ту та 48-му години спостереження. Протягом усього терміну дослідження відмічається вірогідний ріст показників: на 24-ту годину в 1,25 раза та зниження їх на 48-му – в 1,09 раза.

**Обговорення результатів.** Підсумовуючи результати проведеного експериментального дослідження, слід відмітити, що внутрішньочеревна гіпертензія тривалістю понад 12 годин із різким зростанням внутрішньочеревного тиску до максимально високих цифр (30 мм рт. ст.) призводить до порушення функції нирок, що лабораторно проявляється вірогідним зростанням рівня креатиніну та сечовини сироватки крові.

Таблиця 2. Реологічні показники плазми крові після моделювання внутрішньочеревної гіпертензії у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин	Термін після моделювання внутрішньочеревної гіпертензії, год		
		12	24	48
Протромбіновий час, с	Порівняння	16,26±0,515	17,91±0,629	15,26±0,545
	Основна	18,16±0,509; p<0,05 <sup>^</sup>	21,71±0,524; p<0,01*	16,91±0,856; p>0,05*
Протромбіновий індекс, %	Порівняння	96,19±2,136	87,27±2,997	92,16±3,902
	Основна	88,68±2,203; p<0,05 <sup>^</sup>	65,51±3,587; p<0,01*	81,71±4,157; p>0,05*
АЧТЧ, с	Порівняння	17,31±0,557	18,03±0,619	18,77±0,436
	Основна	18,31±0,409; p>0,05 <sup>^</sup>	19,03±0,781; p>0,05 <sup>^</sup>	19,26±0,698; p>0,05 <sup>^</sup>
Фібриноген А, г/л	Порівняння	3,47±0,358	4,44±0,306	3,83±0,382
	Основна	4,78±0,377; p<0,05 <sup>^</sup>	5,64±0,396; p<0,05 <sup>^</sup>	5,01±0,276; p<0,05 <sup>^</sup>
РФМК, 10 <sup>-2</sup> г/л	Порівняння	1,01±0,031	1,10±0,027	0,97±0,055
	Основна	1,09±0,037; p>0,05 <sup>^</sup>	1,36±0,044; p<0,001*	1,06±0,051; p<0,05*

*Примітки:* 1. В групі порівняння n=7, в основній – n=8.

2. АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час; РФМК – розчинений фібрин-мономерний комплекс.

3. <sup>^</sup> відносно групи порівняння відповідного терміну; \* порівняно з попереднім показником.

При створенні внутрішньочеревної гіпертензії спостерігається зростання активованого часткового тромбoplastинового часу плазми крові, проте ця динаміка невірогідна в усі терміни дослідження. Відмічено вірогідне зростання кількості фібриногену А плазми крові за умови внутрішньочеревної гіпертензії в усі терміни спостереження. Динаміка

Відмічено найбільш потужний вплив внутрішньочеревної гіпертензії на реологічні властивості крові. Дані зміни можна пояснити розвитком гіпоксії, яка викликає суттєві зміни в організмі. Так, внутрішньочеревна гіпертензія протягом доби призводить до гіпокоагуляції крові, яка характеризується вірогідним зростанням протромбінового часу та

зменшенням протромбінового індексу. Показники на 48-му годину спостереження повертаються до початкових, проте їх зміна невірогідна, що можна пояснити можливою адаптацією організму до гіпоксії. З іншого боку, відмічається зростання в плазмі крові фібриногену А, що вказує на підвищення її в'язкості. Також внутрішньочеревна гіпертензія призводить до подовження активованого часткового тромбoplastинового часу плазми крові, що свідчить про її гіпокоагуляцію і схильність до кровоточивості, проте ця зміна показників невірогідна протягом усього терміну дослідження. У більш віддалені терміни відмічено вірогідне зростання розчиненого фібрин-мономерного комплексу плазми крові, що характерно для активації її згортальної системи.

Отже, внутрішньочеревна гіпертензія протягом доби призводить до сповільнення згортальності крові, проте вона має схильність до гіперкоагуляції, оскільки одночасно відбувається активація процесів її згортання.

Таким чином, внутрішньочеревна гіпертензія є одним із головних етіологічних чин-

ників розвитку поліорганної недостатності за умов гострої хірургічної патології органів черевної порожнини. Тому хворі на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини потребують постійного моніторингу внутрішньочеревного тиску, а при стрімкому його зростанні – негайної корекції.

#### Висновки

1. Створена внутрішньочеревна гіпертензія (30 мм рт. ст.) протягом двох діб призводить до порушення функції нирок, що лабораторно проявляється вірогідним зростанням рівня сечовини та креатиніну сироватки крові.

2. Підвищення внутрішньочеревного тиску (30 мм рт. ст.) протягом двох діб призводить до подовження протромбінового часу та скорочення протромбінового індексу, а також характеризується зростанням у плазмі крові кількості фібриногену А та розчинного фібрин-мономерного комплексу.

**Перспективність дослідження.** Доцільним є вивчення патоморфологічних змін внутрішніх органів за умов внутрішньочеревної гіпертензії.

#### Список літератури

1. Клинико-диагностические аспекты интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома. (Обзор литературы) / В. А. Гольбрайх, И. Б. Федулова, В. А. Голуб [и др.] // Бюл. Волгоградск. научн. центра РАМН. – 2010. – № 2. – С. 17–19.
2. Синдром интраабдоминальной гипертензии / Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, П. В. Подачин и др. ; под ред. В. С. Савельева. – Новосибирск: Сибирский успех, 2008: Партнеры Сибири, 2008. – 32 с.
3. Different techniques to measure intra-abdominal pressure: time for a critical reappraisal / M. L. Malbrain, D. Chiumello, P. Pelosi [et al.] // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33, № 7. – P. 1195–1198.
4. De Waele J. J. Intra-abdominal hypertension and the effect on renal function / J. J. De Waele, I. De Laet // Acta. Clin. Belg. Suppl. – 2007. – Vol. (2). – P. 371–374.
5. Ibis C. The value of intra-abdominal pressure measurement in patients with acute abdomen / C. Ibis, A. Altan // Asian J. Surg. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 33–38.
6. Забелин М. В. Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии : автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.01.17 «Хирургия» / М. В. Забелин. – М., 2010. – 46 с.
7. Патент України на корисну модель 62782, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання внутрішньочеревної гіпертензії на дрібних лабораторних тваринах / Бодяка В. Ю. ; заявник та патентовласник Бодяка Володимир Юрійович. – № u201103501 заявл. 24.03.11 ; опубл. 12.09.11, Бюл. № 17.
8. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований: 2-е изд., стереотипное / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М. : Медицина, 2006. – 544 с.

*В.Ю. Бодяка, А.И. Иващук, В.П. Кабыш, А.А. Руژیцкий, Д.С. Дудко*

**БИОХИМИЧЕСКИЕ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Представлены результаты экспериментального исследования влияния внутрибрюшной гипертензии на изменение биохимических показателей крови и состояние её свертывающей системы. Исследованы общий билирубин, трансаминаза, мочевины и креатинин сыворотки крови, а также протромбиновое время, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген А и растворимый фибрин-мономерный комплекс её плазмы. Показано, что созданная внутрибрюшная гипертензия на протяжении двух суток приводит к нарушению функции почек, что лабораторно проявляется достоверным ростом уровня мочевины и креатинина сыворотки крови. Также длительное повышение внутрибрюшного давления сопровождается достоверным удлинением протромбинового времени и сокращением протромбинового индекса, увеличением в плазме крови количества фибриногена А и растворимого фибрин-мономерного комплекса.

*Ключевые слова:* внутрибрюшное давление, внутрибрюшная гипертензия, гипоксия.

*V.Yu. Bodyaka, O.I. Ivashchuk, V.P. Kabysh, A.A. Ruzhytskyi, D.S. Dudko*

**BIOCHEMICAL AND RHEOLOGICAL BLOOD CHANGES UNDER THE INTRAPERITONEAL HYPERTENSION SIMULATION IN RATS**

There have been submitted the results of experimental study of intraperitoneal hypertension impact on the blood biochemical indexes changes and the state of its coagulation system. There have been studied general bilirubin, transaminases, blood urea, blood serum creatinine and prothrombin time, prothrombin index, activated partial thromboplastin time, fibrinogen A and soluble fibrin monomer complex of blood serum. The obtained results testify that the created intraperitoneal hypertension results in kidneys dysfunction within two days that is laboratory evident by the increasing of blood urea and blood serum creatinine levels. Also long-lasting increasing of intra-abdominal pressure is accompanied by credible increase of the prothrombin time and decrease of the prothrombin index, increase of the amount of fibrinogen A and soluble fibrin monomer complex in the blood serum.

*Key words:* intra-abdominal pressure, intraperitoneal hypertension, hypoxia.

*Поступила 07.06.12*