

УДК 616-072.5+616-08+616.37-002+616-001.18

Винник Д.М.

**Стан згортальної системи крові в лікуванні гострого інтерстиціального панкреатиту шляхом застосування гіпотермії підшлункової залози в експерименті**

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** Гострий інтерстиціальний панкреатит (ГІП) – одна з найлегших форм гострого панкреатиту (ГП), яка в більшості випадків лікується консервативно, але при неадекватному лікуванні у 15% випадків ГП переходить в деструктивні форми ГП. Якщо при ГІП летальність коливається в межах 1,6-3,1%, то при деструктивних формах досягає 80%. **Матеріали та методи дослідження.** У досліджах на 60 білих щурах після моделювання ГІП, проведено локальну гіпотермію (ЛГП) підшлункової залози (ПЗ) з допомогою 0,9% фізіологічного розчину температурою + 4°C. Після застосування ЛГП досліджувалися показники згортальної системи крові (ЗСК). **Результати.** Встановлено, що застосування ЛГП у піддослідних щурів з ГІП не викликає зміни в ЗСК. Натомість виявлено тенденцію до збільшення активного часткового тромбінового часу (АЧТЧ) і з'ясовано нижню норму міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) у групі тварин з нелікованим ГІП. **Висновки.** Після застосування локальної гіпотермії, протягом 8-10 годин, тенденції до виникнення надмірної коагуляції і ДВЗ-синдрому не виявлено, що доводить безпечність даного методу в лікуванні експериментального ГІП.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, локальна гіпотермія, гострий інтерстиціальний панкреатит.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Лікування ГП в набряковій формі має вирішальне значення для подальшого перебігу захворювання, тому що своєчасно розпочате лікування ГП в інтерстиціальній формі дозволяє попередити перехід ГП в його деструктивні форми [12, 13, 14]. Якщо при ГІП летальність коливається в межах 1,6-3,1%, то при деструктивних формах - досягає 80% [1,3,4,8].

Серед лікувального арсеналу, який існує в панкреатології, дехто з дослідників рекомендує застосовувати локальну гіпотермію ПЗ. Дослідження кріодеструкції підшлункової залози при експериментальному гострому панкреатиті дозволили встановити, що низькі температури блокують протікання патологічного процесу, знімають ферментну токсемію, що призводить в більшості випадків до одужання хворого [9, 10, 11]. На думку Б.І. Альперовича і О.О. Шалімова, застосування методики гіпотермії при гострому панкреатиті в перші три доби від початку захворювання дозволяє в більшості випадківвилікувати хворого.

Відомі сучасні методи гіпотермії підшлункової залози, які ґрунтуються на зниженні температури даного органу від +35 до +10°C, що не впливає на структуру і функцію острівців Лангерганса, але пригнічує екзокринний апарат цього органу [7, 12, 14, 15]. Локальна гіпотермія в умовах експериментального панкреатиту знижує потребу в кисні, що пояснює гальмування обмінних процесів в ПЗ при низькій температурі. Дія локальної гіпотермії на перебіг гострого панкреатиту пов'язана зі зниженням рівня метаболічних процесів, антигіпоксичним та анальгетичним ефектом і часовим фактором, тобто можливістю виграти час для проведення адекватної патогенетичної терапії [5, 6, 8, 13, 15].

Разом з тим, деякі автори [7,9] вважають, що гіпотермія ПЗ впливає на згортальну систему крові, а саме поліпшує мікроциркуляцію, так як на фоні зниження температури знижується активність ряду факторів згортання крові, що сприяє запобіганню утворення "судинного слайджу" – це і є причиною антигіпоксичного ефекту. Проте, А.І. Новікова стверджує зовсім протилежне, що інтраопераційна гіпотермія призводить до зниження активності системи згортання крові, зокрема, функції тромбоцитів [9, 10, 11]. Н.Е. Мішук вважає, що гіпотермія важкого ступеня супроводжується збільшенням в'язкості крові, підвищенням рівнів фібриногену та гематокриту [6, 8, 11, 14]. Частина рідини покидає судини внаслідок збільшення їх проникності, в результаті змен-

шується обсяг внутрішньосудинної рідини, виникають гіповолемія і гемоконцентрація. Помірна і важка гіпотермія може супроводжуватися коагулопатією внаслідок гальмування активності білків-ферментів коагуляційного каскаду під впливом холоду. Вивільнення тканинного тромбoplastину з ішемізованих тканин ініціює дисеміноване внутрішньосудинне згортання; розвивається тромбозитопенія [7,11,12]. За даними деяких авторів [8,9], гіпотермія (ГТ) середнього і важких ступенів має тенденцію до гіперкоагуляції і збільшення кількості тромбоцитів.

Таким чином, єдиної думки про вплив низьких температур при ГІП на згортальну систему крові на даний час не існує і це питання потребує подальшого розпрацювання.

**Мета дослідження.** Вивчити стан згортальної системи крові при застосуванні локальної гіпотермії підшлункової залози з інтерстиціальним набряковим панкреатитом в експерименті.

**Матеріал і методи дослідження**

Досліди проведені на 60 білих щурах лінії "Вістар" масою 0,2–0,3 кг. Для моделювання ГІП було вибрано "Церулінову модель" шляхом введення церуліну 0,5-1,0 мл внутрішньоочеревинно (50 мг/кг). Всі піддослідні щури були поділені на 3 групи: I гр. – щури з ГІП, у яких проведена гіпотермія ПЗ запропонованим методом + консервативна терапія ГІП (згідно зі стандартними протоколами); II гр. – щури з ГІП, у яких проведена лапаротомія + консервативна терапія ГІП; III гр. – щури з нелікованим ГІП. Достовірність виникнення ГІП була оцінена гістологічно (рис.1.) і підтверджена високими показниками (АА).

Гіпотермія проводилась наступним чином: через 3-5 годин після введення церуліну під наркозом виконувалась лапаротомія, через бічні контрапертури встановлювали дренаж з отворами над ПЗ. Дренаж був під'єднаний до інфузомата, який 3 рази по 3 години з перервою в 60 хвилин подавав охолоджений стерильний 0,9%. Лапаратомна рана ушивалась. У другій групі щурів (порівняльна група n=20), було проведено класичне консервативне лікування ГІП (Н2 блокатори, блокатори протонної помпи, інактиватори ферментів ПЗ, знеболюючі). Всі препарати вводились з перерахунку на масу тіла піддослідних щурів. Окрім консервативного лікування в II групі тварин для достовірності експерименту проведено лапаратомію, яку ушко. III група – тварини (n=20) з ГІП індукованим церуліном лікування не проводилось. Після 13-15 год від початку захворювання під ефірним наркозом проводився забір ПЗ для гістологічного дослідження і забір крові з черевного відділу аорти, що включала коагулограму і показники згортальної системи (Д-димер (ДД), антитромбін III (АІІІ), протеїн С (ПС), тромбіновий час (ТЧ), активованій частковий тромбіновий час (АЧТЧ), міжнародне співвідношення (МНС), фібриноген, тромбоцити). Вимірювання температури ПЗ відбувалось з допомогою електричного термометра Sitizen, мініпровідник якого встановлювався на поверхні ПЗ під час лапаратомії і виводили через контрапертуру. Нормальна температура білих щурів становить 38-40°C, ПЗ охолоджували до температури 36 – 30°C.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Результати дослідження (табл. 1) показали, що показники фібриногену в усіх 3-х групах тварин зберігались в межах референтних значень (1,5 – 3,75 г/л), проте в групі, де застосовувалась ЛГП показники були найменшими і становили 2,80±0,14 г/л, в II гр. – 3,40±0,26 г/л (p<0,003). Стосовно групи тварин з нелікованим ГІП, фібриноген становив 3,56±0,35 г/л.

Таким чином, помірна ГТ не призводила до значних змін кількості тромбоцитів (норма для щурів лінії "Вістар" складає 370 – 600 г/л). В I гр. показники становили 409,20±14,82 г/л; II гр. – 452,37±11,12 г/л; III гр. – 534,17±23,55 г/л

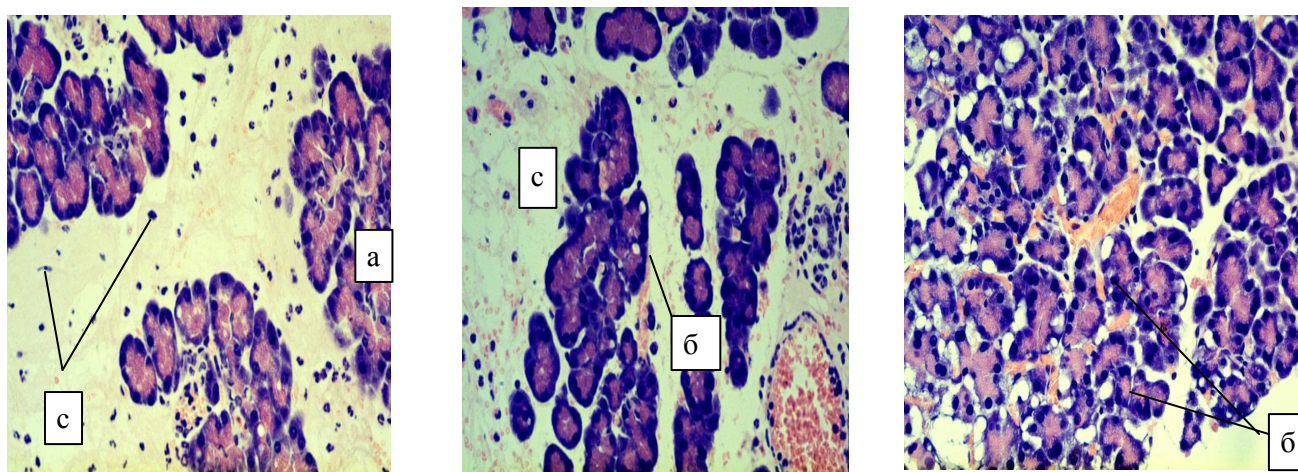


Рис.1. Гістологічна картина церулінової моделі ГПП: а) Розширення внутрішньочасточкових і міжчасточкових просторів екзокриноцитів; б) вакуолізація; с) лейкоцитарна і нейтрофільна інфільтрація. 36.: Ок. 10, Об. 40

( $p < 0,01$ ).

Показники ТЧ свідчили про нормальний час згортання крові у всіх групах, проте в III гр (тварини з нелікованим ГПП) показники становили  $12,22 \pm 0,36$  С. У групі тварин після застосування ЛГП ТЧ складав  $11,71 \pm 0,34$  С., при нормі  $8,8-13,2$  С. ( $p < 0,003$ ). II гр. –  $11,21 \pm 0,41$  С.

АЧТЧ в III групі (тварини з нелікованим ГПП) становив дещо більше верхньої межі норми –  $36,87 \pm 1,43$  С., порівняно з I групою тварин, де відбулася позитивна тенденція до зниження АЧТЧ –  $30,13 \pm 0,40$  С. ( $p < 0,01$ ). В II групі тварин АЧТЧ було на рівні  $29,13 \pm 1,27$  С., при нормі  $24-34$  С.

Найменші показники міжнародного співвідношення (МНС) були в групі тварин з нелікованим ГПП і становили нижню межу норми  $0,87 \pm 0,05$ , при нормі  $0,8-1,2$  ( $p < 0,003$ ). Стосовно I і II гр. тварин МНС становило  $0,97 \pm 0,04$  і  $1,02 \pm 0,13$  відповідно, що можна розцінювати як тенденцію до незначної гіперкоагуляції крові у тварин з нелікованим ГПП.

Для оцінки вірогідності можливого виникнення синдрому дисимінованого внутрішньо судинного згортання крові (ДВЗ) проведено якісний аналіз на наявність Д – димера (ДД), тому визначення достовірної похибки неможливе. В III гр у 2-ох тварин ДД був помірно виражений (++) і в 3-х тварин – слабо виражений, в нормі ДД відсутній. В I гр. ДД в 3-х випадках був слабо вираженим (+), в II гр. наявність ДД фіксувалась в 4-х випадках (у 2-х випадках – слабо позитивний і в 2-х – помірно позитивний).

Антитромбін III (АIII) у групі тварин, де застосовувалася ЛГП, становив найбільші значення –  $90,77 \pm 1,40\%$ , при нормі  $80-120\%$ . В II гр –  $85,58 \pm 4,28\%$ . В групі тварин з нелікованим ГПП АIII був на рівні  $89,36 \pm 5,82\%$  ( $p < 0,01$ ).

ПС – білок, який входить у скринінгову систему при визначенні наявності ДВЗ синдрому, показники в жодному разі не виходили за межі норми ( $0,7-1,5$ ) у всіх групах тварин. В I гр –  $0,90 \pm 0,05$ ; II гр –  $1,12 \pm 0,06$ ; III гр –  $1,38 \pm 0,06$ , що власне свідчить про відсутність будь-яких впливів ЛГП і церулінової моделі ГПП на печінку ( $p < 0,003$ ).

Таблиця 1. Таблиця порівняння результатів досліджуваних аналізів (АIII, ПС, фібриноген, АЧТЧ, ТЧ, тромбоцити) у 3-х групах

Групи тварин	АIII	ПС	ТЧ	АЧТЧ	МНС	Фібриноген	Тромбоцити
I	$90,77 \pm 1,40$ ( $p < 0,01$ )	$0,90 \pm 0,05$	$11,71 \pm 0,34$ ( $p < 0,003$ )	$30,13 \pm 0,40$ ( $p < 0,01$ )	$0,97 \pm 0,04$ ( $p < 0,003$ )	$2,80 \pm 0,14$ ( $p < 0,003$ )	$409,20 \pm 14,82$ ( $p < 0,01$ )
II	$85,58 \pm 4,28$ ( $p < 0,01$ )	$1,12 \pm 0,06$	$11,21 \pm 0,41$ ( $p < 0,003$ )	$29,13 \pm 1,27$ ( $p < 0,01$ )	$1,02 \pm 0,13$ ( $p < 0,003$ )	$3,40 \pm 0,26$ ( $p < 0,003$ )	$452,37 \pm 11,12$ ( $p < 0,01$ )
III	$89,36 \pm 5,82$	$1,38 \pm 0,06$	$12,22 \pm 0,36$	$36,87 \pm 1,43$	$0,87 \pm 0,05$	$3,56 \pm 0,35$	$534,17 \pm 23,55$

### Висновки

1. Застосування локальної гіпотермії ПЗ запропонованою методикою при ГПП є безпечною лікувальною процедурою і не порушує згортальну властивість крові.

2. ГПП є передумовою для незначної гіперкоагуляції.

### Перспективи подальших досліджень

На основі отриманих результатів дослідження будуть розроблені критерії патогенетичної обґрунтованої профілактики порушення згортальної системи крові при ГПП.

### Література

1. Вискунов, В. Г. Ферментная агрессия как основной фактор патогенеза острого панкреатита / В. Г. Вискунов, А. В. Поздняков, А. М. Фещенко // Панкреатит острый и хронический: материалы Междунар. конгр. хирургов. – 2002 – Т. 1. – С. 60-61.
2. Шойхет, Я. Н. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей / Я. Н. Шойхет, А. П. Момот // Проблемы клин. медицины. – 2008 - №12. – С7-13.
3. Джарар Р.М. Коррекция гемостаза в лечении острого панкреатита / Р.М. Джарар и соавт. // Новости хирургии. - 2011– № 4 (16). – С. 102-117.
4. Филин, В. И. Неотложная панкреатология / В. И.Филин, А. Л. Костюченко // СПб.: «Деан», 2000. – 480 с.
5. Молчанова, Л. В. Нарушение показателей гемостаза у больных панкреонекрозом в стадии гнойных осложнений / Л. В. Молчанова, Г. Г. Чернышева, И. Е. // Новости хирургии. – 2009 – № 4. – С. 24-28.
6. Сапожников, Ю. А. Состояние системы гемостаза у больных острым панкреатитом / Ю. А. Сапожников, А. А. Рудик, М. В. Воробьев // Дальневосточ. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 110-112.
7. Лычев, В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В. Г. Лычев // – М: Медицина, 1993. – 160 с.
8. Луцевич Э.В. Поджелудочная железа как одна из мишеней «аутоферментативного взрыва» при панкреатите / Э.В. Луцевич, Г.В. Чепеленко // Хирургия. – 2001 – № 9. – С. 57–60.
9. Шалимов А.А. Гипотермия в хирургии поджелудочной железы / А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, В.С. Земсков и др. // Клиническая хирургия. – 1982. – № 11. – С. 1-7.
10. Bhagat L. Thermal stress-induced HSP70 mediates protection against intrapancreatic trypsinogen activation and acute pancreatitis in rats / Bhagat L, Singh VP, Song AM. // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 22. – P.156-65.
11. Formela LJ. Inflammatory me-

diators in acute pancreatitis / Formela LJ, Galloway SW, Kingsnorth AN. // Br J Surg. – 1995. – Vol. 82 (6). – P.13.

12. Frossard J. L. Both thermal and non-thermal stress protect against caerulein induced pancreatitis and prevent trypsinogen activation in the pancreas / Frossard JL, Baghat L, Lee HS, Nietaranta AJ // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 78-83.

13. Grisii K. Hyperthermia induces heat-shock protein expression, reduces pancreatic injury, and improves survival in necrotizing pancreatitis / Grisii K, Kim F, McFadden D // Pancreas. – 2000. – Vol. 21. – P. 120-5.

14. Matsuoka K. Effects of hypothermia on cerulein-induced pancreatitis / Matsuoka K, Ueno T, Morita K // Pancreas. – 2003. – Vol. 26. – P.12-7.

15. Metzler W. Hyperthermia, inducing pancreatic heat-shock proteins, fails to prevent cerulein-induced stress kinase activation / Metzler W, Hofken T, Weber H // Pancreas. – 1999. – Vol. 19. – P.150-7.

16. Wagner A. Hyperthermia induces heat shock protein expression and protection against cerulein-induced pancreatitis in rats / Wagner A, Weber H, Jonas L [at all] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111. – P.39-42

*Винник Д.М.*

**Состояние свертывающей системы крови в лечении острого интерстициального панкреатита путем применения гипотермии поджелудочной железы в эксперименте**

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Острый интерстициальный панкреатит (ОИП) – одна из самых легких форм острого панкреатита, которая в большинстве случаев лечится консервативно, но при неадекватном лечении в 15% случаев ОИП переходит в деструктивные формы острого панкреатита (ОП). Если при ОИП летальность колеблется в пределах 1,6-3,1%, то при деструктивных формах достигает 80%.

**Материалы и методы исследования.** В опытах на 60 белых крысах после моделирования острого ОИП, проведено локальную гипотермию (ЛГП) поджелудочной железы (ПО) с помощью 0,9% физиологического раствора температурой + 4°C. После применения ЛГП исследовались показатели свертывания крови (ПСК).

**Результаты.** Установлено, что применение ЛГП у подопытных крыс с ОИП не вызывает изменения в свертывающей системе крови (ССК). Зато выявлена тенденция к увеличению активного частичного тромбинового времени (АЧТВ) и нижнюю границу

нормы международного нормализованного отношения (МНО) в группе животных с нелеченым ОИП. **Выводы.** После применения локальной гипотермии, в течение 8-10 часов, тенденции к возникновению гипер коагуляции и ДВС-синдрома не выявлено, что доказывает безопасность данного метода в лечении экспериментального ОИП.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, локальная гипотермия, острый интерстициальный панкреатит.

*Д.М. Винник*

**Status of the Blood Coagulation System in Experimental Treatment of Acute Interstitial Pancreatitis Using Local Hypothermia**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano – Frankivsk, Ukraine

**Abstract.** Acute interstitial pancreatitis (AIP) is one of the simplest forms of acute pancreatitis treated conservatively in most cases. However, AIP transforms into destructive forms of acute pancreatitis when treating inadequately (15% of cases).

The mortality rate for patients with acute interstitial pancreatitis is 1.6-3.1% while the mortality rate for patients with its destructive forms reaches 80%. **Materials and Methods.** Local hypothermia (LGP) of pancreas by using 0.9% NaCl solution with an initial temperature of 4°C was performed experimentally on 60 white rats after modeling of AIP. Indicators of the blood coagulation system (BCS) and complete coagulogram were investigated for the presence of disseminated intravascular coagulation (DIC) after the application of LGP. **Results.** The use of LGP in experimental rats with AIP did not cause any changes in the BCS. Moreover, the tendency to increase in the activated partial thromboplastin time (APTT) and the lower limit of international normalized ratio (INR) in animals with untreated AIP was noted. **Conclusions.** After application of local hypothermia for 8-10 hours no tendency to the development of excessive blood clotting and disseminated intravascular coagulation was found proving the safety of this method in treatment of experimental AIP.

**Keywords:** pancreas, local hypothermia, acute interstitial pancreatitis.

Надійшла 16.02.2015 року.

УДК: 616-001.3/6-06:616.36/.61-091.8

*Гданський С.М., Герасимюк Н.І.*

**Особливості ультраструктурних змін у гепатоцитах і синусоїдах печінки щурів при поєднаній травми грудної клітки і стегна**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», м. Тернопіль, Україна

e-mail: gdanski155@gmail.com

**Резюме.** В експерименті на щурах з моделюванням поєднаної травми грудної клітки і стегна та використанням електронної мікроскопії прослідковано особливості розвитку змін у гепатоцитах і гемомікроциркуляторному руслі печінки. Встановлено, що дистрофічні зміни в гепатоцитах розвиваються на тлі дисфункціональної перебудови елементів гемомікроциркуляторного русла вже в ранні терміни (на 1-шу добу) після нанесення травми. У гемомікроциркуляторному руслі виникає виражене повнокров'я з розширенням просвіту синусоїдів і заповненням їх форменими елементами крові: як еритроцитами, так і лімфоцитами та нейтрофілами. При цьому в гепатоцитах каріолема ядер ставала хвилястою за рахунок чисельних випинань та інвагінацій, на відміну від гладенької каріолеми ядер гепатоцитів інтактних тварин. В цитоплазмі збільшувалася кількість вільних лізосом. Досить розширеними виглядали просвіти жовчних капілярів, розташованих у проміжках між двома сусідніми гепатоцитами. До цих явищ поступово приєднувалися деструктивні зміни мітохондрій з одночасним помітним розширенням каналців і цистерн як гранулярної, так і гладенької ендоплазматичної сітки. Такі зміни прогресували до 3-ї доби посттравматичного періоду і стабілізувалися до 7-ї доби експериментального спостереження. Починаючи з 7-ї доби експерименту виникали регенераторні процеси,

які продовжувалися до завершення спостереження у 28-денний термін з майже повним відновленням стану гемомікроциркуляторного русла і структурної організації гепатоцитів. Присутність в гемомікроциркуляторному руслі печінки клітин білої крові, особливо у ранній посттравматичний період, може бути свідченням розвитку в організмі у відповідь на травму реактивних змін з проявом запальної реакції і відповідної імунної відповіді.

**Ключові слова:** поєднана травма, гепатоцити, мікроциркуляція, ультраструктура.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Частота поєднаних пошкоджень грудної клітки і опорно-рухового апарату варіює від 3,4 до 11,7% [3, 4], а за даними інших авторів сягає 20-30%. Тому з огляду збільшення кількості постраждалих з тяжкими травмами зростає і актуальність питань лікування та профілактики ускладнень у даній категорії пацієнтів [7]. Причому відмічено, що при поєднаній травмі летальність більш, ніж у три рази вища, порівняно з летальністю інших травматологічних хворих [10].

Наростаюча при комбінованих і поєднаних травмах дезінтеграція функціональних систем організму проявляється