

УДК 616 – 001:599.731.1 – 035.51] – 06.616 – 092.9 – 001.5

© Ю. С. П'ЯТНИЦЬКИЙ¹, С. Р. ПІДРУЧНА², М. І. КУЛІЦЬКА²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"²

Метаболічні зміни у печінці при комбінованій травмі

Yu. S. PYATNYTSKY¹, S. R. PIDRUCHNA², M. I. KULITSKA²National Medical University by O. O. Bohomolets¹
SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"²

METABOLIC CHANGES IN THE LIVER IN COMBINED TRAUMA

Комбінація механічного і термічного ураження шкірних покривів зумовлює істотні зміни морфофункціонального стану печінки і характеризується порушенням цілісності мембран гепатоцитів і дискоординацією ферментних систем. В умовах моделювання комбінованої травми досліджено активність ферментів, які характеризують метаболічні зміни у печінці. Встановлено, що за умов тяжкої скелетної травми, а особливо комбінації із механічним і термічним пошкодженням шкіри порушуються функції печінки, що підтверджується зростанням на 7-му добу гаммаглутамілтранспептидази у 3,8 рази, лужної фосфатази – у 2 рази ($p < 0,05$).

A combination of mechanical and thermal injuring of the skin causes substantial changes of morpho-functional state of the liver and characterized by violation of integrity of hepatocyte membranes and dyscoordination of enzyme systems. In conditions of modeling of combined trauma we have investigated the activity of enzymes that characterize the metabolic changes in the liver. Have found that under conditions of severe skeletal trauma, especially a combination of mechanical and thermal injuring of the skin infracture liver function that proved by growing up on the 7th day of gamaglutamiltranspeptidaza in 3.8 times, alkaline phosphatase – in 2 times ($p < 0.05$).

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Всебічне дослідження патогенезу комбінованих травм, розробка нових засобів для їх корекції здійснюються шляхом моделювання реальних патологічних процесів на експериментальних тваринах. В окремих роботах показано роль механічного і термічного ураження шкірних покривів у патогенезі тяжкої скелетної травми [1, 2, 3].

Комбінація цих видів уражень зумовлює істотні зміни морфофункціонального стану печінки і характеризується порушенням цілісності мембран гепатоцитів і дискоординацією ферментних систем. Однак їх комплексне експериментальне вивчення не проводили, недостатньо вивчено системний вплив на внутрішні органи, що створює серйозні проблеми розуміння патогенезу комбінованої травми та її лікування [4, 5, 6].

Важливу роль у патогенезі тяжкої та комбінованої травми відіграють метаболічні зміни у внутрішніх органах. Ролі пошкоджень гепатоцитів у цих умовах останнім часом приділяється все більше уваги. Можливо, що розробка підходів, направлених на попередження загибелі печінкових клітин при цій недугі, буде сприяти покращенню її прогнозу. Однак причини і механізми, що призводять до загибелі гепатоцитів у тяжко травмованих хворих, на сьогодні до кінця не виявлені. Проте яким би не був механізм пошкодження паренхіми печінки, некроз гепатоцитів

буде неминуче призводити до підвищення вмісту органоспецифічних маркерів у сироватці крові. Тому в даний час першочерговою вимогою є проведення додаткових досліджень, передусім для оцінки значущості змін маркерів пошкодження печінки у тяжко травмованих хворих при розрахунку їх ризику печінкової недостатності. Крім того, слід вивчити роль органоспецифічних маркерів печінки в патогенезі тяжкої та комбінованої травми.

Мета роботи: дослідити роль маркерів холестазу та некрозу в умовах моделювання тяжкої та комбінованої травми.

Матеріали і методи. Досліди проведено на 80 білих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 180–200 г. Усіх тварин утримували на стандартному раціоні віварію. Дослідження виконували відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених з положеннями "Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986). Перша серія експериментів (40 нелінійних білих щурів-самців масою 0,18–0,20 кг) була присвячена розробці моделі тяжкої скелетної травми, адекватної для подальшого вивчення впливу механічного дефекту та термічного опіку шкіри на її перебіг.

Для травмування тварин була використана модель політравми [7], відповідно до якої у тварин під тіопентало-натрієвим знеболюванням (60 мг×кг⁻¹ маси тіла) в асептичних умовах викликали кровотечу зі стегнової вени (близько 20 % об'єму циркулюючої крові), 1 мл якої вводили у паранефральну клітковину для формування гематоми. Далі з операційного доступу щипцями Люера ламали стегнову кістку, рану на стегні зашивали.

Усіх піддослідних тварин поділили на три дослідних групи. У першій дослідній групі відтворювали розроблену модель тяжкої скелетної травми. У тварин другої дослідної групи додатково викликали механічне пошкодження шкірних покривів: в асептичних умовах після депіляції шкіри на спині викроювали шкірний клапоть площею 10 % від загальної площі шкіри (26,0–28,2 см²). Рану покривали стерильною пов'язкою, фіксували швами і, починаючи з першої доби, зрошували антисептичним розчином “Декасан” (“Юрія-Фарм”, м. Київ, Україна). З третьої доби рану вели відкритим способом. У тварин третьої дослідної групи додатково моделювали опік III А ступеня на аналогічній ділянці за методикою [8] у нашій модифікації (до депільованої поверхні спини прикладали мідну пластинку площею 28 см² на 10 с, попередньо занурену на 10 хв у киплячу воду).

Контрольними групами для кожного терміну обстеження слугували тварини, яким після наркотизування проводили тільки депіляцію шкіри на спинці аналогічних розмірів.

Дослідження тварин проводили на 1-шу, 3-тю та 7-му доби, що відповідало гострому періоду та періоду ранніх проявів травматичної хвороби. Тварин наркотизували тіопенталом натрію (60 мг×кг⁻¹ маси тіла) і умертвляли методом тотального кровопускання із серця. Метаболічні зміни у печінці досліджували за активністю маркерних ферментів:

лужної фосфатази (ЛФ) та гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП) (з використанням стандартного набору реактивів ТОВ НВП “Філісіт–Діагностика”) в сироватці крові та гомогенаті печінки.

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

Результати досліджень та їх обговорення.

Про пошкодження мембранних структур гепатоцитів свідчать результати досліджень органоспецифічного ферменту (маркера холестазу) – лужної фосфатази в плазмі крові та гомогенаті печінки.

Результати, наведені в таблиці 1, вказують на те, що активність лужної фосфатази в сироватці крові і гомогенаті печінки тварин усіх досліджуваних груп достовірно лінійно зростала з 1-ї до 7-ї доби спостереження. Так, показник ЛФ у плазмі крові тяжко травмованих тварин першої дослідної групи на 1-шу добу експерименту достовірно перевищував рівень інтактних щурів у 1,6 раза, а на 3-тю та 7-му доби – 1,8 та 2,0 рази відповідно. Водночас ступінь зростання досліджуваного ферменту в гомогенаті печінки цих тварин мав однотипну спрямованість. У тварин 2-ї та 3-ї дослідних груп активність лужної фосфатази у плазмі крові та гомогенаті печінки до 7-ї доби з моменту моделювання тяжкої травми з додатковим механічним дефектом та опіком шкіри достовірно зростала у 2 рази. Зважаючи на те, що ЛФ є органоспецифічним ферментом для печінки, зростання якого є типовою ознакою холестазу, одержані результати слід розглядати як підтвердження ураження гепатоцитів із проявами запальних процесів, цитолізом та застоєм жовчі в жовчних капілярах і протоках. Все це разом вносить свою частку в загальний ендогенний токсикоз, який проявляється зростанням МСМ, ЕП та маркерів токсичного синдрому.

Таблиця 1. Динаміка вмісту лужної фосфатази в сироватці крові та печінці щурів з тяжкою та комбінованою травмою (M±m; n=10)

Модель досліджу	Показник	Групи тварин			
		інтактні	травмовані		
			1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Політравма (група 1)	Кров, нмоль/(л×с)	0,56±0,02	0,89±0,01 p<0,001	1,02±0,04 p<0,001	1,11±0,02 p<0,001
	Печінка, нмоль/(кг×с)	0,90±0,01	1,58±0,07 p<0,001	1,72±0,07 p<0,001	1,82±0,04 p<0,001
Політравма + рана (група 2)	Кров, нмоль/(л×с)	0,56±0,02	1,02±0,02 p<0,001	1,08±0,02 p<0,001	1,16±0,02 p<0,001
	Печінка, нмоль/(кг×с)	0,90±0,01	1,64±0,06 p<0,001	1,79±0,04 p<0,001	1,91±0,02 p<0,001
Політравма + опік (група 3)	Кров, нмоль/(л×с)	0,56±0,02	1,06±0,04 p<0,001	1,1±0,05 p<0,001	1,17±0,02 p<0,001
	Печінка, нмоль/(кг×с)	0,90±0,01	1,73±0,05 p<0,001	1,85±0,04 p<0,001	1,92±0,03 p<0,001

Суттєвих змін зазнавала активність ще одного органоспецифічного ферменту печінки (маркера некрозу) – гаммаглутамілтранспептидази). Як показали наші дослідження (табл. 2), активність досліджуваного ферменту в крові тяжко травмованих тварин першої групи статистично достовірно значимо зросла у 3,1 раза на 3-тю добу з моменту моделювання травми. На 1-шу добу цей показник у 2,5 ($p < 0,001$) раза перевищував рівень інтактних тварин. До кінця експерименту (7-ма доба) ак-

тивність гаммаглутамілтранспептидази у 2,9 раза була вищою від рівня контрольної групи щурів. У тяжко травмованих тварин другої групи після моделювання політравми з додатковим механічним дефектом шкіри активність ензиму в крові найсуттєвіше перевищувала рівень інтактних тварин на 3-тю та 7-му доби. У ці терміни спостереження його активність статистично достовірно зростала у крові в 3,4 та 3,3 раза відповідно порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 2. Динаміка вмісту гаммаглутамілтранспептидази в крові щурів з тяжкою травмою, обтяженою механічним дефектом та опіком шкіри ($M \pm m$; $n=10$)

Модель досліджу	Показник	Групи тварин			
		інтактні	травмовані		
			1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Політравма (група 1)	ГГТП, мккат/л	0,87±0,19	2,16±0,1 $p < 0,001$	2,7±0,12 $p < 0,001$	2,53±0,17 $p < 0,001$
Політравма + рана (група 2)	ГГТП, мккат/л	0,87±0,19	2,39±0,14 $p < 0,001$	2,94±0,17 $p < 0,001$	2,83±0,12 $p < 0,001$
Політравма + опік (група 3)	ГГТП, мккат/л	0,87±0,19	2,61±0,25 $p < 0,001$	3,31±0,05 $p < 0,001$	3,12±0,02 $p < 0,001$

Аналогічну динаміку стосовно досліджуваного показника спостерігали і в третій групі тяжко травмованих опечених тварин. Його активність у крові найістотніше зростала на 3-тю добу спостереження і у 3,8 ($p < 0,001$) раза перевищувала рівень контрольної групи тварин. Через 24 год після моделювання тяжкої травми додатковим опіком шкіри активність ГГТП статистично достовірно збільшилася у 2 рази. На 7-му добу експерименту цей показник у 3,6 раза ($p < 0,001$) перевищував рівень інтактних щурів.

Дослідження маркерів печінки призвело до їх статистично значимого зростання в усі терміни спостереження усіх досліджуваних груп тварин. Активність органоспецифічного ферменту печінки – лужної фосфатази – в сироватці крові і гомогенаті печінки тварин усіх досліджуваних груп достовірно

лінійно зростала з 1-ї до 7-ї доби спостереження. У тварин 2-ї та 3-ї дослідних груп активність лужної фосфатази у плазмі крові та гомогенаті печінки до 7-ї доби з моменту моделювання тяжкої травми з додатковим механічним дефектом та опіком шкіри достовірно максимально зросла у 2 рази. Найбільшу активність проявила ГГТП на 3-тю добу (у 3,8 раза) спостереження у третій групі тяжко травмованих опечених тварин.

Висновок. За умов тяжкої скелетної травми, а особливо комбінації із механічним і термічним пошкодженням шкіри порушуються функції внутрішніх органів, що підтверджується зростанням на 7-му добу маркерів ушкодження печінки (гаммаглутамілтранспептидази – у 3,8 раза, лужної фосфатази – у 2 рази, $p < 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Особливості життєдіяльності організму в умовах тяжкої травми / А. А. Гудима, Т. Я. Секела, С. Р. Підручна, О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 13 червня 2008 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 115.
 2. Гудима А. А. Патогенетичні особливості перебігу тяжкої травми у поєднанні зі скальпованою ранною шкіри / А. А. Гудима, Т. Я. Секела // VIII читання ім. В. В. Підвисоцького, 28–29 травня 2009 р. : бюлетень. – Одеса, 2009. – С. 131–132.
 3. Динаміка адаптаційних можливостей організму лабораторних тварин на різних моделях механічної травми / І. Р. Мисула, А. А. Гудима, Т. Я. Секела, О. Я. Зятковська // VII читання ім. В. В. Підвисоцького, 22–23 травня 2008 р. : бюлетень. – Одеса, 2008. – С. 41–42.
 4. Политравма: патофизиологические и клинические аспекты, лечебная тактика и принципы организации помощи больным /

В. В. Бойко, В. Г. Рынденко, А. Е. Зайцев [и др.] // Междунар. мед. журн. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 68–74.
 5. Haas N. P. Developments in polytrauma management. Priority-based strategy / N. P. Haas, T. Lindner, H. J. Bail // Chirurg. – 2007. – Vol. 78, № 10. – P. 894–901.
 6. Gebhard F. Polytrauma–pathophysiology and management principles / F. Gebhard, M. Huber–Lang // Langenbeck’s Arch. Surg. – 2008. – Vol. 393, № 6. – P. 825–831.
 7. Пат. на корисну модель 30028 Україна МІЖ 2006 G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Т. Я. Секела, А. А. Гудима; заявник і патентовласник Терн. держ. мед. ун-т. – № U 2007 10471; заявл. 21.09.2007; опубл. 11.2.08, Бюл. № 3. – 4 с.
 8. Regas F. C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F. C. Regas, H. P. Ehrlich // J. Trauma. – 1992. – Vol. 32, № 5. – P. 557–563.

Отримано 20.03.14