

ЗМІНИ ГАЗОВОГО СКЛАДУ АРТЕРІАЛЬНОЇ КРОВІ У ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

ЗМІНИ ГАЗОВОГО СКЛАДУ АРТЕРІАЛЬНОЇ КРОВІ У ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ – В експерименті на щурах з модельованим гепатопульмональним синдромом (ГПС) проведено дослідження змін вмісту газів у артеріальній крові. Результати проведеного дослідження вказують на виражений дисбаланс газового складу артеріальної крові та наявність ознак гіпоксемії: зсув рН в лужну сторону, зменшення парціального тиску кисню, зменшення парціального тиску вуглекислого газу, збільшення альвеолярно-артеріального градієнта кисню, зменшення індексу оксигенації, насичення гемоглобіну киснем та об'ємного вмісту кисню в крові.

ИЗМЕНЕНИЯ ГАЗОВОГО СОСТАВА АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ У КРЫС С МОДЕЛИРУЕМЫМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ – В эксперименте на крысах с моделируемым гепатопульмональным синдромом (ГПС) проведено исследование изменений содержания газов в артериальной крови. Результаты проведенного исследования указывают на выраженный дисбаланс газового состава артериальной крови и наличие признаков гипоксемии: сдвиг рН в щелочную сторону, уменьшение парциального давления кислорода, уменьшение парциального давления углекислого газа, увеличение альвеолярно-артериального градиента кислорода, уменьшение индекса оксигенации, насыщения гемоглобина кислородом и объемного содержания кислорода в крови.

ARTERIAL BLOOD GASES CHANGES IN RATS WITH MODULATED HEPATOPULMONARY SYNDROME – In experiments on rats with modulated hepatopulmonary syndrome (HPS) the changes in the gas content in the arterial blood were studied. Results of the investigation indicate a pronounced imbalance of arterial blood gas composition and signs of hypoxemia: pH shifting to the alkaline side, reducing the partial pressure of oxygen, reducing the partial pressure of carbon dioxide, increasing alveolar-arterial oxygen gradient, decreasing oxygenation index, hemoglobin oxygen saturation and volumetric content of oxygen in the blood.

Ключові слова: газовий склад крові, гепатопульмональний синдром.

Ключевые слова: газовый состав крови, гепатопульмональный синдром.

Key words: blood gases, hepatopulmonary syndrome.

ВСТУП На сучасному етапі розвитку суспільства проблема патології печінки займає одне з провідних місць. Завданнями гепатології є вирішення двох основних проблем: боротьба з алкогольними і вірусними захворюваннями печінки, що уражають найбільш працездатну частину населення [2, 6]. Так, захворюваність на цироз протягом 10 років зроста майже в 2 рази, а їх поширеність – на 40 % [1]. Хронічні захворювання печінки являють складність не лише в діагностичному плані, але і в лікуванні, що зумовлено провідною роллю печінки в метаболізмі всього організму, її ураження відображається на функції інших органів, у тому числі й легенів [14]. Артеріальну гіпоксемию при гепатопульмональному синдромі (ГПС) розглядають як специфічну легеневу дисфункцію при цирозі печінки, що впливає на збільшення ризику розвитку ускладнень і смертності після проведення ортотопічної трансплантації печінки [4]. Так, рівень

$\text{PaO}_2 < 50$ мм рт. ст. асоціює з високим ризиком виникнення ускладнень при трансплантації печінки (більше 30 % у перші 90 днів) [3], а летальність після проведення трансплантації печінки протягом року перевищує 40 % [13].

Оскільки на сучасному етапі патогенез ГПС залишається до кінця не вивченим, то і не існує ефективного фармакологічного лікування, і ортотопічна трансплантація печінки залишається єдиним успішним методом. Найчастіше рекомендованою терапією у пацієнтів з гострою гіпоксемиєю є довгострокова киснева терапія [10].

Метою роботи стало дослідити газовий склад артеріальної крові при експериментальному гепатопульмональному синдромі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проводили на 56 безпородних щурах-самцях масою 180–220 г. У процесі моделювання патології 8 тварин загинуло. Першу експериментальну модель ГПС було створено шляхом накладання подвійної лігатури на загальну жовчовивідну протоку і подальше її пересічення скальпелем [9]. У контрольній групі № 1 тварин загальну жовчовивідну протоку було відділено від тканин, але не пересікали. Післяопераційну рану пошарово, наглухо зашивали. На 31-шу добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом.

Другу експериментальну модель ГПС було створено шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину CCl_4 (400 г на 1 л) у дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини в перший день експерименту, 0,3 мл на 100 г на третій день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту – 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної муки, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Контрольна група тварин № 2 перебувала на стандартному раціоні виварію і отримувала внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [15].

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [7].

Дослідження проводили на базі лабораторії КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”. В умовах тіопентало-натрієвого знеболювання у тварин забирали артеріальну кров з лівого шлуночка серця гепаринізованим шприцом [5]. Протягом перших 20 хв проводили дослідження газового складу крові на аналізаторі кислотно-лужної рівноваги й електролітів крові “ЭЦ-60 Э” (Скверті-Мед, Росія). Даний аналізатор “ЭЦ-60Э” автоматично вимірював рН, напруження вуглекислого газу (pCO_2) і кисню (pO_2) в артеріальній крові. На основі показників рН, pCO_2 і pO_2 , а також вимірюваного атмосферного тиску (P_{atm}) і

введених показників гемоглобіну (Hb) дослідної тварини і вмісту кисню в повітрі (FiO_2) із врахуванням температури дослідної тварини, автоматично було перераховано такі показники: насичення гемоглобіну киснем (SAT) та об'ємний вміст кисню в крові (O_2CT). Альвеоларно-артеріальний градієнт кисню ($AaDO_2$) розраховували за формулою: $AaDO_2 = 150 - (PaCO_2/0,8) - PaO_2$.

Результати оброблено параметричними методами варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати основних показників газового складу артеріальної крові щурів з модельованим ГПС представлено у таблиці 1.

У щурів першої експериментальної групи (на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки) зафіксовано зсув рН артеріальної крові в лужну сторону на 0,09 ($p_1 < 0,01$). У щурів другої експеримен-

тальної групи (8-тижневе введення тетрахлорметану) встановлено зсув рН артеріальної крові в кислу сторону на 0,05, проте ці зміни виявились недостовірними ($p > 0,05$).

Парціальний тиск O_2 достовірно зменшувався у тварин обох експериментальних груп. Так, у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки даний показник становив $(80,18 \pm 3,58)$ мм рт. ст., що на 12,9 % менше порівняно із тваринами контрольної групи № 1 ($p < 0,05$). У щурів після 8-тижневого введення тетрахлорметану pO_2 становив $(85,55 \pm 2,91)$ мм рт. ст., що на 9,5 % менше порівняно із тваринами контрольної групи № 2 ($p < 0,05$) (рис. 1).

Парціальний тиск CO_2 також достовірно зменшувався у тварин обох експериментальних груп. Так, у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки даний показник становив $(28,83 \pm 1,79)$ мм рт. ст., що на 23 % менше порівняно із тваринами контрольної групи № 1 ($p < 0,01$). У щурів після 8-тиж-

Таблиця 1. Газовий склад артеріальної крові щурів з експериментальним гепатопульмональним синдромом ($M \pm m$)

Дослідна група	Контрольна група № 1, n=12	Експериментальна група №1, n=12	Контрольна група № 2, n=12	Експериментальна група № 2, n=12
pH	7,37±0,01	7,46±0,02 $p_1 < 0,01$	7,38±0,02	7,33±0,01 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
pO_2 , мм рт. ст.	92,05±2,75	80,18±3,58 $p_1 < 0,05$	94,55±2,18	85,55±2,91 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
pCO_2 , мм рт. ст.	37,41±1,07	28,83±1,79 $p_1 < 0,01$	35,50±1,41	30,16±1,49 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
$AaDO_2$, мм рт. ст.	11,15±2,43	33,80±3,21 $p_1 < 0,002$	11,08±2,41	27,15±4,11 $p_1 < 0,02$ $p_2 > 0,05$
PaO_2/FiO_2	438,33±13,10	381,73±17,05 $p_1 < 0,05$	450,22±10,40	407,14±19,03 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
SAT, %	96,60±0,49	91,62±0,94 $p_1 < 0,01$	96,16±0,79	93,0±0,73 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
O_2CT , об. %	20,83±0,60	17,33±0,88 $p_1 < 0,02$	19,50±0,56	16,91±0,86 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітки:

1. p_1 – різниця достовірна порівняно з контрольними тваринами;
2. p_2 – різниця достовірна порівняно з ураженими тваринами.

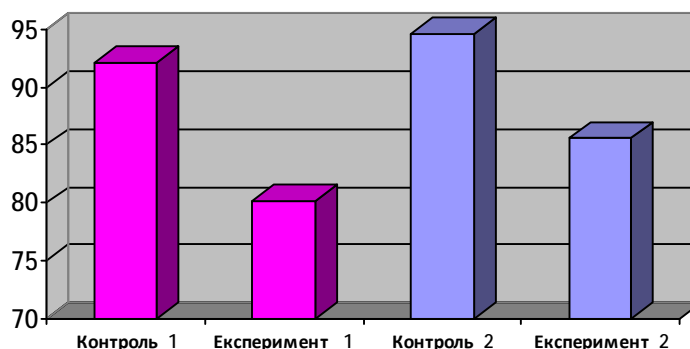


Рис. 1. Зміни парціального тиску кисню в артеріальній крові експериментальних тварин.

невого введення тетрахлорметану pO_2 становив $(30,16 \pm 1,49)$ мм рт. ст., що на 15,1 % менше порівняно із тваринами контрольної групи № 2 ($p < 0,05$).

Альвеоларно-артеріальний градієнт кисню достовірно збільшувався у тварин обох експериментальних груп. Так, у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки даний показник становив $(33,80 \pm 3,21)$ мм рт. ст., що в 3 рази більше порівняно із тваринами контрольної групи № 1 ($p < 0,002$). У щурів після 8-тижневого введення тетрахлорметану $AaDO_2$ становив $(27,15 \pm 4,11)$ мм рт. ст., що 2,4 рази більше порівняно із тваринами контрольної групи № 2 ($p < 0,02$) (рис. 2).

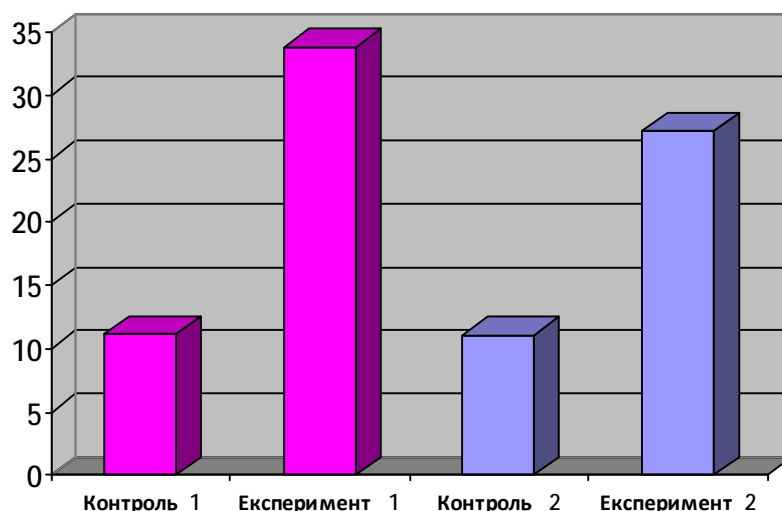


Рис. 2. Зміни альвеоло-артеріального градієнта кисню в артеріальній крові експериментальних тварин.

Об'ємний вміст кисню в крові, що відображає загальний вміст кисню в одиниці об'єму крові, також достовірно змінювався у тварин обох експериментальних груп. Так, у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки даний показник становив $(17,33 \pm 0,88)$ об. %, що на 16,8 % менше порівняно із тваринами контрольної групи № 1 ($p < 0,02$). У щурів після 8-тижневого введення тетрахлорметану O_2CT становив $(16,91 \pm 0,86)$ об. %, що на 13,4 % менше порівняно із тваринами контрольної групи № 2 ($p < 0,05$).

Оскільки найвираженіших змін серед досліджуваних показників зазнав альвеоларно-артеріальний градієнт кисню, що характеризує вентиляційно-перфузійні відношення в легенях, ймовірно, що основним механізмом артеріальної гіпоксемії при експериментальному гепатопульмональному синдромі є порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення. У нормальних легенях це співвідношення дорівнює 1, хоча воно і змінюється в різних відділах легень [11]. Механізм вентиляційно-перфузійної розбіжності реалізується за рахунок збільшення перфузії легень у результаті прекапілярно-капілярної дилатації (за рахунок функціонального шунтування) і за рахунок зменшення ефективної вентиляції в результаті істинного (анатомічного) артеріовенозного шунтування, що максимально виражене у вертикальному положенні.

Подібні результати отримали й інші дослідники. Так, Hourani et al. задокументували збільшення альвеолар-

Індекс оксигенації (PaO_2/FiO_2) зазнав достовірних змін лише у щурів першої експериментальної групи, де він зменшився на 12,9 % ($p < 0,05$) і становив 381,73.

Щодо насичення гемоглобіну киснем, то даний показник достовірно зменшувався у тварин обох експериментальних груп. Так, у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки даний показник становив $(91,62 \pm 0,94)$ %, що на 5,2 % менше порівняно із тваринами контрольної групи № 1 ($p < 0,01$). У щурів після 8-тижневого введення тетрахлорметану показник насичення гемоглобіну киснем становив $(93,0 \pm 0,73)$ %, що на 3,3 % менше порівняно із тваринами контрольної групи № 2 ($p < 0,05$).

но-артеріального градієнта кисню у 45 % представників на трансплантацію печінки, а Fahy et al. дослідили, що 69 % кандидатів на трансплантацію печінки мають збільшений альвеоларно-артеріальний градієнт кисню [8, 12].

Отже, отримані результати вказують на дисбаланс газового складу артеріальної крові та наявність ознак гіпоксемії у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом: зсув рН в лужну сторону, зменшення парціального тиску кисню, зменшення парціального тиску вуглекислого газу, збільшення альвеоларно-артеріального градієнта кисню, зменшення індексу оксигенації, насичення гемоглобіну киснем та об'ємного вмісту кисню в крові.

ВИСНОВКИ 1. Основним механізмом артеріальної гіпоксемії при експериментальному гепатопульмональному синдромі є порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення.

2. Більш виражені зміни показників газового складу артеріальної крові спостерігали у щурів першої експериментальної групи (на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вірусні гепатити і рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, О. В. Рябокони, В. С. Копча. – ТДМУ : Укрмедкнига, 2010. – 187 с.
2. Денисюк Я. С. Сучасні погляди на проблему алкогольної хвороби печінки (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні

- прояви, принципи діагностики) / Я. С. Денисюк, М. А. Бичков // Гепатологія. – 2009. – № 4. – С. 4–15.
3. Гепатопульмональний синдром: состояние проблемы / Л. Ю. Ильченко, И. Г. Федоров, А. А. Карабиненко [и др.] / Современные технологии в медицине. – 2009. – № 1. – С. 84–88.
4. Печеночно-легочный синдром и особенности его проявления при циррозе печени, сочетающемся с хронической обструктивной болезнью легких / В. А. Невзорова, Е. А. Кочеткова, Ж. Массард [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – № 3. – С. 15–19.
5. Пат. 63892U, МПК А61В 17/00. Спосіб відбору крові в експерименті у щурів / Гудима А. А., Добродієв А. В., Марущак М. І. [та ін.] – № u 2011 03185 ; заявл. 18.03.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. № 20.
6. Чимпой К. А. Роль про- та антиоксидантної систем плазми крові в порушенні тиреоїдного гомеостазу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки / К. А. Чимпой // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 1 (53) . – С. 95–97.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.
8. Fahy J. V. Pulmonary function before and after liver transplantation / J. V. Fahy, K. M. Kerr, J. R. Lake, W. M. Gold // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 143. – P. 303.
9. Fallon M. B. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon, G. A. Abrams, J. W. McGrath [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 779 – 784.
10. Fukushima K. Y. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy / K. Y. Fukushima, H. Yatsuhashi, A. Kinoshita [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 42. – P. 176 – 180.
11. Henig Noreen R. Mechanisms of hypoxia / Noreen R. Henig, David J. Pierson // Respiratory Care Clinics of North America. – 2000. – Vol. 6, №4. – P. 501–521.
12. Hourani J. M. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity / J. M. Hourani, P. E. Bellamy, D. P. Tashkin [et al.] // Am. J. Med. – 1991. – Vol. 90. – P. 693–700.
13. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease / E. Roberts Kari, M. Kawut Steven, J. Krowka Michael [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 130–139.
14. Rodriguez-Roisin R. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD) / R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka, Ph. Herve, M. B. Fallon // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 861–880.
15. Zhang Hui-Ying Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao [et al.] // World J. Gastroenterology. – 2007. – Vol.13 (25). – P. 3500–3507.

Отримано 13.09.12