

**ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ДИНАМІКА ВМІСТУ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У РАННІЙ ПЕРІОД ПІСЛЯ НАНЕСЕННЯ ПОЛІТРАВМИ В ТВАРИН ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ**

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ДИНАМІКА ВМІСТУ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У РАННІЙ ПЕРІОД ПІСЛЯ НАНЕСЕННЯ ПОЛІТРАВМИ В ТВАРИН ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ – В умовах експериментальної політравми і супутнього хронічного гепатиту в ранній період травматичної хвороби (1–7 доби) значно зростають показники ендогенної інтоксикації, перевищуючи у всі терміни групу травмованих тварин без хронічного гепатиту. Їм характерно досягнення максимальної величини через 1–3 доби й стабілізація на такому рівні до 7 доби посттравматичного періоду. В цих умовах настає істотне збільшення вмісту в сироватці крові ЦІК, який поступово зростає й через 3 і 7 дб істотно перевищує рівень тварин без хронічного гепатиту.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В РАННИЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ПОЛИТРАВМЫ У ЖИВОТНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ – В условиях экспериментальной политравмы и сопутствующего хронического гепатита в ранний период травматической болезни (1–7 суток) значительно возрастают показатели эндогенной интоксикации, превышая во все сроки группу травмированных животных без хронического гепатита. Им характерно достижения максимальной величины через 1–3 суток и стабилизация на таком уровне до 7 суток посттравматического периода. В этих условиях наступает существенное увеличение содержания в сыворотке крови иммунных комплексов, которое постепенно растет и через 3 и 7 суток существенно превышает уровень животных без хронического гепатита.

FORMATION PECULIARITIES OF ENDOGENOUS INOXICATION SYNDROME AND ACCUMULATION OF IMMUNE COMPLEXES IN THE EARLY PERIOD AFTER THE APPLICATION OF MULTIPLE INJURIES IN ANIMALS WITH CHRONIC HEPATITIS – In conditions of experimental polytrauma and related chronic hepatitis in the early period of traumatic disease (1–7 days) is significantly increasing endogenous intoxication performance, exceeding the group during all periods of injured animals without chronic hepatitis. They are characterized by maximum values of 1–3 days and stabilization at a level of up to 7 days post-traumatic period. Under these conditions, there comes a significant increase concentration in blood serum CIC, which gradually increases, and after 3 and 7 days significantly higher than animals without chronic hepatitis.

**Ключові слова:** політравма, хронічний гепатит, ендогенна інтоксикація, імунні комплекси.

**Ключевые слова:** политравма, хронический гепатит, эндогенная интоксикация, иммунные комплексы.

**Key words:** polytrauma, chronic hepatitis, endogenous intoxication, immune complexes.

**ВСТУП** До актуальних проблем сьогодення належить травматизм. У його структурі з кожним роком зростає частка множинної і поєднаної травми, яка супроводжується розвитком травматичної хвороби і характеризується значною інвалідизацією і смертністю [9]. У патогенезі травматичної хвороби провідну роль відводять синдрому ендогенної інтоксикації, який зумовлений безпосереднім травматичним пошкодженням тканин, системною відповіддю організму на запалення із вторинним ураженням

органів детоксикації і виділення [1, 3]. Все це наряду із розвитком дисбіозу в кишках і значним надходженням у кровотік мікробного ліпополісахариду призводить до різкого збільшення антигенного навантаження на організм, що супроводжується накопиченням у сироватці крові імунних комплексів [5]. Замикається чергове патологічне хибне коло, що сприяє погіршенню перебігу травматичної хвороби і призводить до поліорганної недостатності, яка вважається основною причиною смертності при політравмі [2].

Останніми роками, поряд із збільшенням частоти травматизму різко зростає захворюваність на гепатити різного походження, більшість яких ускладнюється хронізацією процесу й суттєво знижує функціональну спроможність печінки як органа утилізації ендотоксинів та імунних комплексів [11]. У зв'язку з цим, значний теоретичний і практичний інтерес становлять особливості формування синдрому ендогенної інтоксикації та динаміки вмісту імунних комплексів в умовах тяжкої скелетної травми, яка виникає в особин із хронічним гепатитом.

Метою роботи було з'ясувати особливості формування синдрому ендогенної інтоксикації та накопичення імунних комплексів у ранній період після нанесення політравми в тварин із хронічним гепатитом.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти виконано на 98 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. У першій дослідній групі моделювали хронічний гепатит за методом С. Р. Siegers et al. (1982) шляхом внутрішньочеревного введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,2 мл·кг<sup>-1</sup> два рази на тиждень протягом чотирьох тижнів із заміною питної води 5 % розчином етанолу [13]. В другій дослідній групі замість розчину тетрахлорметану вводили фізіологічний розчин в еквівалентній дозі. Через 4 тижні тваринам обох дослідних груп моделювали політравму за методом Т. Я. Секели та А. А. Гудими (2008). Під тіопентало-натрієвим наркозом (40 мг·кг<sup>-1</sup>) в асептичних умовах у тварин викликали кровотечу зі стегової вени (близько 20 % об'єму циркулюючої крові), яку вводили у паранефральну клітковину з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини. Далі з оперативного доступу ламали стегно, рану зашивали [8]. Контрольні групи склали інтактні тварини та тварини із хронічним гепатитом.

Тварин, які вижили, виводили з експерименту в умовах знеболювання методом тотального кровопускання з серця через 1, 3 і 7 дб після нанесення травми. У крові тварин визначали еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) [10], у сироватці крові – вміст фракцій молекул середньої маси при довжині хвилі 254 і 280 нм (МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub>) [6] та вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) методом преципітації розчином поліетиленгліколю 6000 [7].

Вірогідність відмінностей між контрольними і дослідними групами визначали із використанням програми STATISTICA 10.0 (“StatSoft, Inc.”, США).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Як видно з таблиці 1, під впливом політравми, порівняно з контрольною групою, у крові піддослідних тварин збільшувалася величина ЕІІ: через 1 добу – на 37,4 %, через 3 доби – на 201,8 %, через 7 дб – на 13,1 %. Через 1 і 3

доби показник виявився статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ). На тлі хронічного гепатиту величина ЕІІ була статистично вірогідно більшою вже у контрольній групі (на 29,9 %,  $p < 0,05$ ). В умовах політравми вона теж зростала стосовно контрольної групи: відповідно на 50,5, 59,8 і 56,2 % ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу той факт, що через 1 і 7 діб величина ЕІІ у групі тварин із хронічним гепатитом була статистично вірогідно більшою, ніж у групі тварин без хронічного гепатиту (відповідно на 42,3 і 79,4 %,  $p < 0,05$ ). Аналіз динаміки досліджуваного показника показав, що у тварин без хронічного гепатиту величина ЕІІ поступово зростала до 3 доби і була істотно більшою, ніж через 1 добу ( $p < 0,05$ ). Через 7 діб показник знижувався і ставав статистично вірогідно меншим, ніж через 1 і 3 доби ( $p < 0,05$ ). В умовах хронічного гепатиту він досягав максимальної величини через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби ( $p > 0,05$ ).

Вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>254</sub> (табл. 1) під впливом політравми істотно збільшувався, порівняно з контрольною групою, через 1 добу – 47,6 %, через 3 доби – на 204,8 %, через 7 діб – на 38,1 %. У всі терміни спостереження він виявився статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ). В умовах хронічного гепатиту вже у контролі показник у 2,00 раза перевищував аналогічний групи тварин без хронічного гепатиту ( $p < 0,05$ ). Після моделювання політравми показник значно зростає: відповідно у 2,01; 2,52 і 2,35 раза порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). У всі терміни спостереження він виявився істотно більшим, ніж у групі без хронічного гепатиту (відповідно у 2,72, 2,20 і 3,41 раза,  $p < 0,05$ ). Аналіз динаміки досліджуваного показника показав, що у групі тварин без хронічного гепатиту показник зростає до 3 доби і був статистично вірогідно більшим, ніж через 1 добу ( $p < 0,05$ ). В подальшому через 7 діб він знижувався і ставав істотно меншим, ніж через 3 доби ( $p < 0,05$ ). На тлі хронічного гепатиту показник теж досягав максимуму через 3 доби, проте залишався на такому ж рівні до 7 доби. В ці терміни спостереження він виявився істотно більшим, ніж через 1 добу ( $p < 0,05$ ).

У свою чергу, вміст фракції МСМ<sub>280</sub> у сироватці крові під впливом політравми теж зростає (табл. 1): через 1 добу – на 68,8 %, через 3 доби – на 122,9 %, через 7 діб – на 47,9 %. У всі ці терміни він виявився статистично вірогідно більшим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). На тлі хронічного гепатиту показник вже у контрольній

групі виявився істотно більшим, ніж у групі тварин без гепатиту ( $p < 0,05$ ). У посттравматичний період він значно зростає: відповідно у 2,31; 2,46 і 2,17 раза ( $p < 0,05$ ). У всі ці терміни вміст у сироватці крові фракції МСМ<sub>280</sub> був істотно більшим, ніж у групі тварин без хронічного гепатиту (відповідно у 2,74; 2,21 і 2,93 раза,  $p < 0,05$ ). Аналіз динаміки досліджуваного показника показав, що у тварин без хронічного гепатиту він до 3 доби зростає і ставав істотно більшим, ніж через 1 добу. До 7 доби він знижувався, що було статистично значущим стосовно 3 доби ( $p < 0,05$ ). У тварин із супутнім хронічним гепатитом він досягав максимального рівня через 1 добу й залишався на такому ж рівні до 7 доби.

Аналізуючи вміст ЦІК у сироватці крові в динаміці політравми, з'ясувалося, що величина цього показника збільшувалася тільки через 3 доби посттравматичного періоду й досягала рівня 145,6 % стосовно контрольної групи ( $p < 0,05$ ). В умовах хронічного гепатиту показник поступово зростає й через 3 і 7 діб ставав статистично вірогідно більшим, ніж у контрольній групі (відповідно на 19,7 і 24,5 %,  $p < 0,05$ ). Порівнюючи вміст ЦІК у сироватці крові між дослідними групами, з'ясувалося, що у контрольній групі величина цього показника була більшою у групі з хронічним гепатитом (на 24,4 %,  $p < 0,05$ ). У динаміці політравми показник через 1 і 7 діб виявився істотно більшим у групі з хронічним гепатитом (відповідно на 32,8 і 52,1 %,  $p < 0,05$ ). Аналіз динаміки досліджуваного показника показав, що у тварин без хронічного гепатиту вміст ЦІК у сироватці крові досягав максимуму через 3 доби, що виявилось істотно більшим, ніж через 1 добу ( $p < 0,05$ ). В подальшому він знижувався, досягаючи рівня контролю ( $p > 0,05$ ) і ставав статистично вірогідно меншим, ніж через 3 доби ( $p < 0,05$ ). В цих експериментальних умовах на тлі хронічного гепатиту показник поступово збільшувався з 1 до 7 діб. При цьому через 3 і 7 діб він був статистично вірогідно більшим, ніж через 1 добу ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, в умовах політравми значно зростає рівень ендогенної інтоксикації, що супроводжується збільшенням величини ЕІІ та вмісту в сироватці крові фракцій МСМ<sub>254-280</sub>, які до 3 доби зростають і в подальшому до 7 доби знижуються, не досягаючи рівня контрольної групи. Аналогічна динаміка цих показників в умовах експериментальної політравми відмічалася й у роботах інших авторів [4]. В умовах супутнього хронічного гепатиту вже

**Таблиця 1. Вміст у сироватці крові церулоплазміну, SH-груп та циркулюючих імунних комплексів у динаміці раннього періоду травматичної хвороби на тлі хронічного гепатиту (M±m)**

Показник	Дослідна група	Контроль (n=6/7)	Політравма		
			1 доба (n=9/10)	3 доба (n=8/9)	7 доба (n=8/9)
ЦІК, ум. од.	Без гепатиту	135,0±5,3	132,6±4,4	198,6±8,4 <sup>1</sup>	137,5±5,6 <sup>3</sup>
	Хронічний гепатит	167,9±6,7	176,1±5,8	201,0±8,5 <sup>1</sup>	209,1±7,2 <sup>1</sup>
p		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
ЕІІ, %	Без гепатиту	42,67±1,69	58,62±2,26*	86,13±2,59*	48,25±3,27 <sup>1,3</sup>
	Хронічний гепатит	55,43±2,20	83,40±2,31*	88,56±1,69*	86,56±2,01*
p		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
МСМ <sub>254</sub> <sup>1</sup> ум. од.	Без гепатиту	0,042±0,003	0,062±0,004*	0,086±0,003 <sup>1</sup>	0,058±0,004 <sup>3</sup>
	Хронічний гепатит	0,084±0,004	0,169±0,007*	0,212±0,009 <sup>1</sup>	0,198±0,008 <sup>1</sup>
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
МСМ <sub>280</sub> <sup>1</sup> ум. од.	Без гепатиту	0,048±0,004	0,081±0,004*	0,107±0,005 <sup>1</sup>	0,071±0,004 <sup>3</sup>
	Хронічний гепатит	0,096±0,005	0,222±0,009*	0,236±0,010*	0,208±0,009*
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: 1) \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );

2) p – вірогідність відмінностей між групами без гепатиту та із хронічним гепатитом;

3) <sup>1,3</sup> – показники стосовно 1 і 3 діб спостереження статистично вірогідні ( $p < 0,05$ );

4) n – у чисельнику: кількість тварин у дослідній групі без гепатиту, в знаменнику: із хронічним гепатитом.

у контролі досліджувані показники ендогенної інтоксикації істотно більші. На тлі політравми вони значно зростають, перевищуючи у всі терміни групу тварин без хронічного гепатиту. Їм характерно досягнення максимальної величини через 1–3 доби й стабілізація на такому ж рівня до 7 доби. Отримані результати свідчать про більше накопичення продуктів ендогенної інтоксикації та порушення детоксикаційної функції печінки в умовах тяжкої травми і супутнього хронічного гепатиту, що очевидно, пропорційне ступеню ураження паренхіми печінки [12]. В цих умовах настає істотне збільшення вмісту в сироватці крові ЦІК, яке у тварин із самою політравмою досягає максимального рівня через 3 доби й нормалізується до 7 доби. Особливістю величини цього показника у посттравматичному періоді в умовах хронічного гепатиту був суттєво більший вміст ЦІК у контрольній групі, який після нанесення політравми поступово зростає, що через 3 і 7 діб істотно був більшим від рівня тварин без хронічного гепатиту. Ці дані вказують на більше антигенне навантаження організму в умовах політравми і хронічного гепатиту, що збільшує вимоги до імунної системи й швидше може призвести до декомпенсації резервних можливостей організму [5]. Отримані нами результати слід враховувати в умовах клініки, насамперед шляхом своєчасної діагностики супутнього хронічного гепатиту й розробки адекватних заходів інтенсивної терапії.

**ВИСНОВКИ** 1. В умовах експериментальної політравми і супутнього хронічного гепатиту в ранній період травматичної хвороби (1–7 доби) значно зростають показники ендогенної інтоксикації, перевищуючи у всі терміни групу тварин без хронічного гепатиту. Їм характерно досягнення максимальної величини через 1–3 доби й стабілізація на такому ж рівні до 7 доби.

2. У цих умовах настає істотне збільшення вмісту в сироватці крові ЦІК, який поступово зростає й через 3 і 7 діб істотно перевищує рівень тварин без хронічного гепатиту.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гайдук С. В. Ранняя диагностика синдрома полиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой / С. В. Гайдук, В. В. Бояринцев, С. В. Гаврилин [и др.] // Политравма: диагностика, лечение и профилактика осложнений : материалы II Всероссийской

научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2007. – С. 40.

2. Ельський В. Н. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, А. М. Кардаш, Г. А. Городник ; под ред. В. И. Черния. – Донецк : Новый мир, 2004. – 200 с.

3. Эндотоксикоз при тяжелой сочетанной травме / И. А. Ерюхин, С. В. Гаврилин, Н. С. Немченко [и др.] // Вестн. хирургии. – 2001. – Т. 160, № 5. – С. 120–124.

4. Козак Д. В. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах політравми / Д. В. Козак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2012. – № 1 (16). – С. 69–71.

5. Козак Д. В. Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів у відповідь на політравму в експерименті / Д. В. Козак // Клінічна хірургія. – 2013. – № 12 (852). – С. 76–78.

6. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.]. – К., 1998. – С. 10–13.

7. Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность организма : метод. рекомендации / НИИ общей и коммунальной гигиены им. А. Н. Марзеева. – К., 1988. – 23 с.

8. Пат. на корисну модель 30028 Україна МІЖ 2006 G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Т. Я. Секела, А. А. Гудима (Україна) ; заявник і патентовласник Тернопільський мед. університет. – № U 2007 10471; заявл. 21.09.2007; опубл. 11.2.08; Бюл. № 3-4.

9. Роцін Г. Г. Багатофакторний аналіз летальності при поєднаній травматичній організму черевної порожнини / Г. Г. Роцін, В. І. Іванов, В. О. Крилюк // Клінічна хірургія. – К. : ТОВ "Ліга-Інформ", 2013. – № 4. – С. 40–44.

10. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, Р. М. Рикун, Р. М. Крибжанова // Лаб. дело. – 1988. – Т. 4, № 9. – С. 22–24.

11. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция : монография / С. В. Федорченко. – К. : Медицина, 2010. – 272 с.

12. Шапо В. П. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях / В. П. Шапо, А. Н. Несторенко, Т. В. Джоджуа // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 1 (5). – С. 75–77.

13. Effects of dithiocarb and (+)cyanidanol-3 on the CCL<sub>4</sub> alcohol induced fibrosis of rat liver / C. P. Siegers, V. Voipel, G. Schel [et al.] // Connective Tissue Norm. and Fibrosis. Hum. Liver. Stuttgart. New-York. – 1982. – Vol. 3. – P. 244–245.

Отримано 28.05.15