

УДК 616.36:577.1+616.381-002

**В. П. Пішак**  
**В. В. Білокий**  
**Ю. Є. Роговий**

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ВВЕДЕННЯ СТЕРИЛЬНОЇ ЖОВЧІ В ОЧЕРЕВИННУ ПОРОЖНИНУ В РОЗВИТКУ ГЕПАТО-РЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ

**Ключові слова:** жовчний перитоніт, нирки, печінка, гепаторенальний синдром.

**Резюме.** У досліджах на 40 білих нелінійних щурах самцях показано, що перебіг експериментального жовчного перитоніту через 72 год після введення в очеревинну порожнину жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла супроводжується розвитком гепато-ренального синдрому.

### Вступ

Перебіг жовчного перитоніту, особливо III Б стадія, супроводжується істотним ендотоксикозом [11], що нагадує метаболічну стадію шоку з синдромом поліорганної недостатності, який суттєво впливає на ймовірність летальності при цьому патологічному процесі [1, 8, 12]. Серед уражених органів особливий інтерес представляють нирки та печінка так як їх ушкодження призводять до розвитку гострої ниркової та печінкової недостатності, які істотно ускладнюють перебіг жовчного перитоніту [2, 9, 10]. Водночас ймовірність розвитку гепаторенального синдрому з патофізіологічним обґрунтуванням механізму його розвитку за умов введення в очеревинну порожнину токсичних концентрацій жовчі вивчено недостатньо.

### Мета дослідження

З'ясувати можливість розвитку гепаторенального синдрому та представити його патофізіологічне обґрунтування за умов введення в очеревинну порожнину токсичних концентрацій стерильної жовчі.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Досліди провели на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Експериментальне моделювання жовчного перитоніту проводили шляхом введення в очеревинну порожнину стерильної жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла з проведенням дослідження на 3 добу розвитку патологічного процесу [2].

Функцію нирок вивчали, вводячи щурам водопровідну воду в шлунок кількістю 5% від маси тіла за допомогою металевго зонда, з подальшим збором сечі впродовж 2 год. негайно після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У пла-

змі крові визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою. У сечі визначали концентрацію білка з сульфосаліциловою кислотою, іонів натрію - методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Розраховували екскрецію білка, іонів натрію за формулами наведеними в роботі [3]. У кірковій речовині нирок та печінці визначали активність супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази [5]. Показники необмеженого протеолізу і фібринолізу в кірковій ділянці нирок, печінці та сечі оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу та азофібрину [3].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgraphics" та "Excel 7.0".

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати дослідження показали, що на третю добу після введення експериментальним тваринам в очеревинну порожнину стерильної жовчі спостерігалось зростання протеолітичної активності сечі за лізисом азоальбуміну, азоколагену, азоказеїну та підвищувалася сумарна, ферментативна і неферментативна фібринолітична активність сечі. Зростала концентрація креатиніну в плазмі крові, екскреція іонів натрію, білка (рис. 1). У печінці та кірковій речовині нирок знижувалися активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і зростали протеолітичні активності за лізисом альбуміну та азоколагену (рис. 2).

Введення жовчі в очеревинну порожнину призводило до ушкодження стінки кишечника, особливо за рахунок впливу гідрофобних жовчних кислот [6]. Це сприяло розвитку дисбактеріозу в просвіті тонкої і товстої кишки [2] та надмірному надходженню факторів альтерації: жовчних кислот, ендотоксину з кров'ю порталної вени до печінки. Сприяті ушкодженню гепатоцитів могла знижена активність

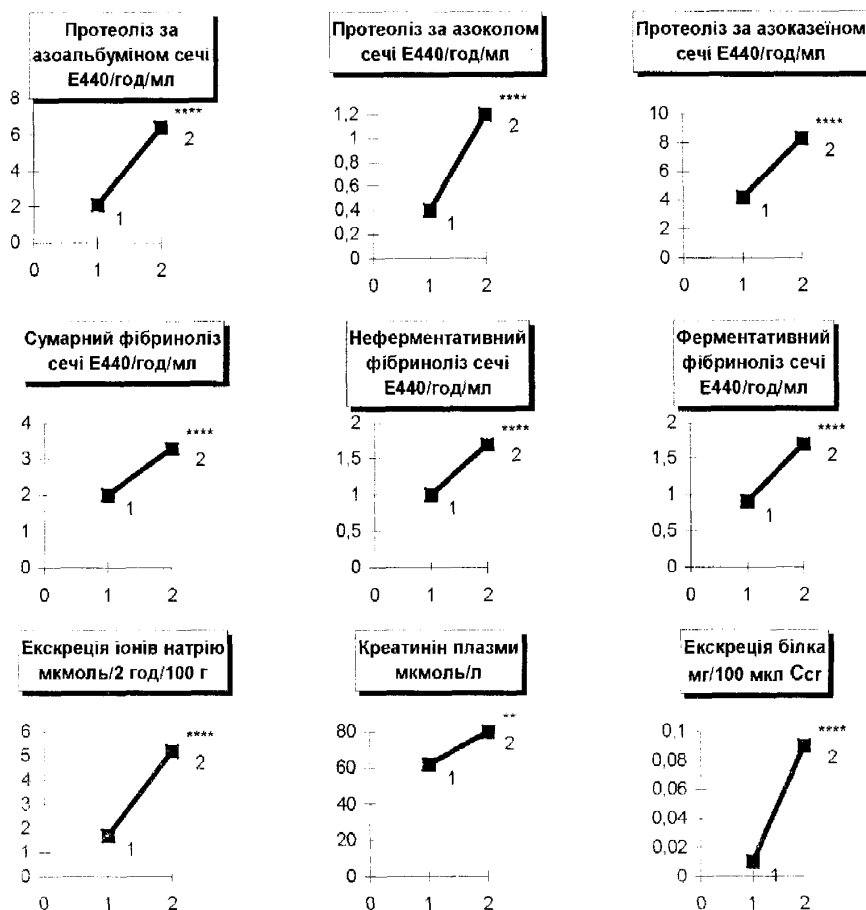
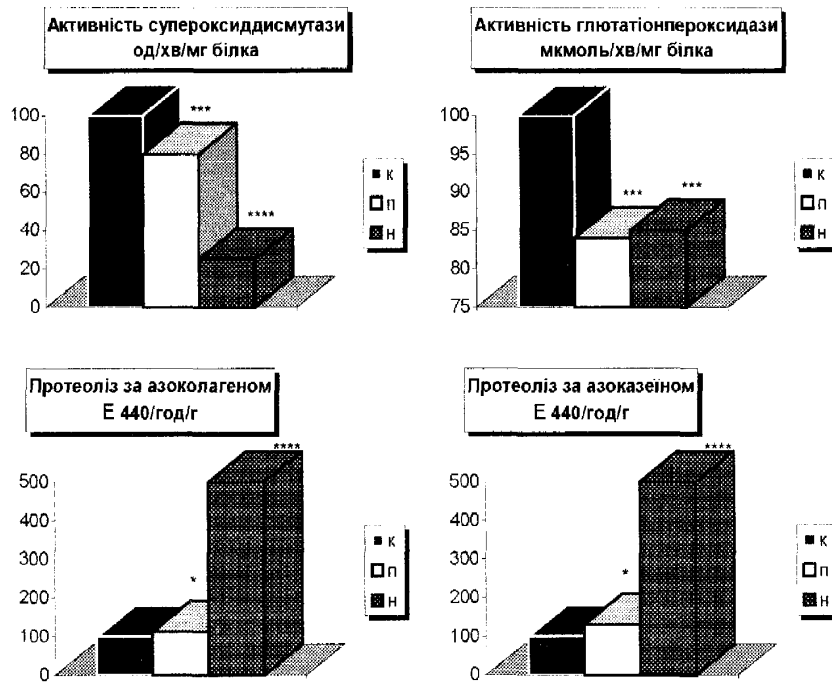


Рис. 1. Показники необмеженого протеолізу, фібринолізу сечі та функції нирок на третю добу після введення в очеревинну порожнину білим щурам стерильної жовчі. 1 - контроль; 2 - третя доба після введення в очеревинну порожнину стерильної жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла

Примітка. Вірогідність різниць порівняно до контролю відзначено: \*\* -  $p < 0,02$ ; \*\*\*\* -  $p < 0,001$

ферментів антиоксидантного захисту супероксиддимурази та глутатіонпероксидази. Надмірна активація протеолізу та детергентна дія гідрофобних жовчних кислот ймовірно зумовлювали ушкодження гепатонітів, на що вказує зростання протеолітичної активності печінки за лізісом азоальбуміну, азоколагену. Під впливом ушкоджувальної дії гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину на гепатити мала місце транслокація жовчних кислот та ендотоксину в кров, які фільтрувалися в ниркових клубочках і активували процеси необмеженого протеолізу та фібринолізу сечі. Свідченням цього було зростання протеолітичної активності сечі за лізісом азоальбуміну, азоколагену, азоказеїну та підвищення сумарної, ферментативної і неферментативної фібринолітичної активності сечі. Механізм ушкодження нирок можна розглядати через призму ура-

ження проксимального відділу нефрону [4] за рахунок дії ендотоксину грамнегативної мікрофлори, до якого виявлені рецептори в цьому відділі ниркових каналців [3]. Крім того, ушкодження проксимального відділу нефрону могли викликати продукти перекисного окиснення ліпідів, фактор некрозу пухлин-а, які також продукуються під впливом ендотоксину [2]. Надмірна активація протеолізу та детергентна дія гідрофобних жовчних кислот могли зумовити ушкодження цього відділу нефрону, який містить велику кількість лізосом [4]. Пророзвиток реакцій ушкодження на рівні кіркової ділянки нирок, яка в основному представлена проксимальними каналцями, свідчило про зниження активності супероксиддимурази, глутатіонпероксидази, активація протеолізу за лізісом азоальбуміну і азоколагену та розвиток протеїнурії, оскільки білок реабсорбується в



**Рис. 2.** Активність супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, стан необмеженого протеолізу в печінці та кіркової речовини нирок на третю добу після введення в очеревину порожнину білим щурам стерильної жовчі в дозі 1,25 мл/ 100 г маси тіла.

К - контроль; П- печінка; Н - кіркова речовина нирок

**Примітка.** Вірогідність різниць порівняно до контролю відзначено: \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\*-  $p < 0,01$ ; \*\*\*\*-  $p < 0,001$

основному в проксимальному каналці. Зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію призводило до загрози втрати цього електроліту з сечею, про що свідчить зростання екскреції іонів натрію, що компенсувалося активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку внаслідок дії надлишку іонів натрію на macula densa дистального відділу нефрону. Під дією ангіотензину II, внаслідок спазму артеріол, розвивалася ішемія кіркової речовини нирок та ймовірно печінки з активацією реакцій перекисного окиснення ліпідів із вторинним пошкодженням проксимального каналця та гепатоцитів під впливом ангіотензину II.

Сприяти ушкодженню нирок за умов альтерації печінки при жовчному перитоніті могли наступні чинники: зниження артеріального тиску при патології печінки ймовірно викликало гіпоксію нирок і ушкодження проксимального відділу нефрону; не виключне зростання концентрації аміаку при патології печінки могло сприяти енергодефіциту каналців нирок за рахунок зв'язування з альфа-кетоглута-

ровою кислотою циклу Кребса; гіпоальбумінемія при патології печінки ймовірно зумовлювала зниження об'єму циркулювальної крові і гіпоксичне ушкодження проксимального каналця; гепатоцелюлярна недостатність сприяла надходженню ендотоксину та інших токсинів шлунково-кишкового тракту в кров з подальшим ураженням проксимального відділу нефрону; гіпоглікемія при патології печінки могла сприяти енергодефіциту каналців нирок; залізодефіцитна анемія при ушкодженні печінки ймовірно зумовлювала гіпоксичне ураження нирок [3, 7]. Водночас, ушкодження нирок могло зумовлювати і вторинну патологію печінки. Так, активація ренін-ангіотензинової системи в результаті ушкодження проксимального відділу нефрону могла викликати ішемічне ураження печінки за рахунок вазоконстрикторного впливу ангіотензину II, особливо гепатоцитів з функціональної ділянки з низьким парціальним тиском кисню, розміщених навколо центральної печінкової вени; видільний метаболічний ацидоз при патології нирок міг сприяти ушкодженню гепатоцитів за рахунок реалізації ацидотичної тріади.

**Висновки**

1. Перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні жовчі в

дозі 1,25 мл/100 г маси тіла в очеревинну порожнину білих щурів супроводжується розвитком гепаторенального синдрому.

2. Поєднане ушкодження печінки і нирок за умов введення токсичної дози жовчі в очеревинну порожнину можна представити як хибне коло розвитку патологічного процесу.

**Перспективи подальших досліджень**

Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування нових механізмів розвитку гепаторенального синдрому при розповсюдженому жовчному перитоніті залежно від тяжкості перебігу захворювання.

**Література.** 1. Білоокій В.В., Роговий Ю.Є., Пішак В.П. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту//Бук. мед. вісник.-2004.- Т.8, №1.- С. 156-159. 2. Мільков Б.О., Кухарчук О.Л., Бочаров А.В., Білоокій В.В. Перитоніт як ускладнення гострого холециститу.-Чернівці, 2000.-175 с. 3. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром.-Чернівці: Медакадемія, 2002.- 221 с. 4. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону//Фізіол. ж.-2003.-Т. 49, № 6.- С. 94-100. 5. Роговий Ю.Є. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження).- Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.04/ Буковинська держ. мед. академ.- Одеса, 2000.- 36 с. 6. Синельник Т.Б., Синельник О.Д., Рибальченко В.К. Жовчні кислоти в процесах утворення каналцевої жовчі//Фізіол. ж.-2003.- Т. 49, № 6.- С. 80-93. 7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей/ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.- М.: Гэотар Медицина, 1999.- 864 с. 8. Шер-

ман Д.М. Контуры общей теории шока//Патол. физиол. и эксперим. терапия.-2003.-№ 3.-С. 9-12. 9. Lilly J.R., Weintraub W.H., Altman R.P. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy//Surgery.-2002.-V. 75, N 664.- P. 542-550. 10. Mc Carthy J., Picazo J. Bile peritonitis: Diagnosis and course//J. of Surgery.-2003.-V. 116, N 664.- P. 341-348. 11. Mentzer S.H. Bile peritonitis//Arch. Surgery.-2002.-V. 29, N 227.- P. 248-252. 12. Wangenstein O.H. On the significance of the escape of sterile bile into the peritoneal cavity//Ann. of Surgery.-2001.-V. 84, N 691.- P. 835-841.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВВЕДЕНИЯ СТЕРИЛЬНОЙ ЖЕЛЧИ В БРЮШНУЮ ПОЛОСТЬ В РАЗВИТИИ ГЕПАТО-РЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА**

*В. П. Пишак, В. В. Белоокій, Ю. Е. Роговий*

**Резюме.** В опытах на 40 белых нелинейных крысах самцах показано, что течение экспериментального желчного перитонита через 72 часа после введения в брюшную полость желчи в дозе 1,25 мл/100 г массы тела сопровождается развитием гепато-ренального синдрома.

**Ключевые слова:** желчный перитонит, почки, печень, гепато-ренальный синдром.

**THE PATHOGENETIC ROLE OF INTRODUCING STERILE BILE INTO THE PERITONEAL CAVITY IN THE DEVELOPMENT OF THE HEPATO-RENAL SYNDROME**

*V. P. Pishak, V. V. Bilooky, Yu. Ye. Rohovy*

**Abstract.** In experiments on 40 albino non-line male rats it has been demonstrated, that the course of experimental biliary peritonitis in 72 hours after the injection of bile in a dose of 1,25 ml/100 g into the peritoneal cavity is accompanied by the development of the hepatorenal syndrome.

**Key words:** biliary peritonitis, kidneys, liver, hepatorenal syndrome.

**Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. – 2004. – Vol.3, №3. – P.79–82.*

*Падійшла до редакції 11.10.2004*