

О. В. Білоокій

Буковинський державний
медичний університет,
м. Чернівці

© Білоокій О. В.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ СТЕРИЛЬНОГО ТА ІНФІКОВАНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ НА ОПТИЧНУ ГУСТИНУ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК

Резюме. У дослідях на 76 білих нелінійних щурах-самцях показано, що перебіг інфікованого експериментального жовчного перитоніту через 24 год після дискретного надходження автожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та введення вмісту тонкого кишечника порівняно до стерильного жовчного перитоніту супроводжується зниженням оптичної густини плазми крові за довжин хвиль 250-340 нм, зростанням фільтраційного заряду іонів натрію із розвитком синдрому «втрати» його з сечею, протеїнурією на тлі зниження екскреції кислот, що титруються.

Ключові слова: оптична густина плазми крові, стерильний та інфікований жовчний перитоніт, нирки, функція.

Вступ

Відомо, що експериментальне моделювання інфікованого жовчного перитоніту проводять шляхом уведення в очеревинну порожнину стерильної медичної жовчі [2, 14, 15] та вмісту тонкого кишечника. Моделювання стерильного жовчного перитоніту проводять аналогічним чином за відсутності введення вмісту тонкого кишечника [8]. Водночас дані моделі є недостатньо ефективними, оскільки потребують для їх ініціації чинників ушкодження, що найбільш часто трапляються в клініці, не враховують провідних механізмів запуску інфікованого та стерильного жовчного перитоніту, розповсюдження та прогресування внутрішньоочеревинного запального процесу, не відтворюють локальних змін ураженого органа і, в цілому, не є репрезентативними моделями, адекватними клінічним формам інфікованого та стерильного жовчного перитоніту. Для вирішення поставленої проблеми нами розроблено моделі інфікованого та стерильного жовчного перитоніту [9, 10] за рахунок дискретного введення автожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та додаткового введення вмісту тонкого кишечника за ініфікованого перитоніту та відсутності його введення за умов стерильного перитоніту. За цих умов, розвиток інфікованого та стерильного жовчного перитоніту може викликати різні зміни оптичної густини плазми крові та призвести до різного характеру ушкодження нирок [4, 6]. Водночас порівняльний аналіз оптичної густини плазми крові та функціонального стану нирок при моделюванні інфікованого та стерильного жовчного перитоніту на основі запропонованих моделей, практично не проводився.

Мета дослідження

Провести порівняльний аналіз змін оптичної густини плазми крові та функціонального стану нирок за експериментального стерильного та інфікованого жовчного перитоніту після дискретного надходження автожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції за відсутності та додаткового введення вмісту тонкого кишечника.

Матеріали та методи досліджень

Досліди проведено на 76 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Експериментальне моделювання жовчного перитоніту проводили шляхом дискретного надходження автожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та додаткового введення 0,5 мл вмісту тонкого кишечника за ініфікованого жовчного перитоніту [9] та відсутності його введення за умов стерильного жовчного перитоніту [10].

Функцію нирок вивчали, уводячи щурам водопровідну воду в шлунок у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого 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 плазмі крові та сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію, калію — методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. У сечі визначали концентрацію білка сульфосаліциловим методом. Розраховували клубочкову фільтрацію за кліренсом ендогенного креатиніну, відносну, проксимальну, дистальну реабсорбцію іонів натрію, його фільтраційну фракцію і кліренс,



екскрецію білка, креатиніну, іонів натрію і калію, кліренс вільної від іонів натрію води, концентраційний індекс ендogenous креатиніну, показники кислоторегулювальної функції нирок за формулами, наведеними в роботі [11, 12]. Визначали оптичну густину плазми крові в діапазоні довжин хвиль від 250 до 340 нм [6].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм «Statgrafics» та «Excel 7.0».

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали, що перебіг експериментального інфікованого жовчного перитоніту через 24 год після дискретного надходження автожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та додаткового введення 0,5 мл вмісту тонкого кишечника порівняно до стерильного жовчного перитоніту супроводжується гальмуванням оптичної густини плазми крові за довжин хвиль 250-340 нм (табл. 1). За інфікованого жовчного перитоніту

порівняно до стерильного виявлено зростання діурезу, відносного діурезу, концентрації та екскреції білка (табл. 2). Дослідження показників транспорту іонів натрію за інфікованого жовчного перитоніту порівняно до стерильного виявило зростання концентрації та екскреції досліджуваного катіона в сечі та плазмі крові, зростання його фільтраційного заряду, концентраційного індексу, кліренсу, дистального та проксимального транспорту, кліренсу безнатрієвої води (табл. 3). Дослідження кислоторегулювальної функції нирок виявило зниження стандартизованого показника екскреції кислот, що титруються за інфікованого жовчного перитоніту по відношенню до стерильного (табл. 4).

Розроблені способи моделювання інфікованого та стерильного жовчного перитоніту за рахунок коагуляції стінки спільної жовчної протоки щура та додаткового введення вмісту тонкого кишечника відтворюють в ньому деструктивні та запальні процеси, які мають місце при виникненні перитоніту у хворих.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників оптичної густини плазми крові (D) у діапазоні довжин хвиль (250-340 нм) за умов моделювання стерильного та інфікованого жовчного перитоніту ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Стерильний жовчний перитоніт (n=10)	Інфікований жовчний перитоніт (n=10)
D ₂₅₀ , ум. од.	0,515±0,0844	0,223±0,0150 p< 0,01
D ₂₆₀ , ум. од.	0,581±0,0693	0,282±0,0238 p< 0,001
D ₂₇₀ , ум. од.	0,640±0,364	0,386±0,0327 p< 0,001
D ₂₇₅ , ум. од.	0,678±0,0319	0,422±0,0338 p< 0,001
D ₂₈₀ , ум. од.	0,697±0,0351	0,423±0,0337 p< 0,001
D ₂₈₅ , ум. од.	0,655±0,0396	0,369±0,0316 p< 0,001
D ₂₉₀ , ум. од.	0,544±0,0466	0,264±0,0218 p< 0,001
D ₃₀₀ , ум. од.	0,337±0,0742	0,058±0,0043 p< 0,01
D ₃₁₀ , ум. од.	0,394±0,1205	0,014±0,0013 p< 0,01
D ₃₂₀ , ум. од.	0,478±0,1501	0,010±0,0015 p< 0,01
D ₃₄₀ , ум. од.	0,274±0,0877	0,004±0,0003 p< 0,01

Примітки: p — вірогідність різниць порівняно із стерильним жовчним перитонітом; n — число спостережень

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників функції нирок за умов моделювання стерильного та інфікованого жовчного перитоніту ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Стерильний жовчний перитоніт (n=10)	Інфікований жовчний перитоніт (n=10)
Діурез, мл/2 год · 100 г	4,13±0,040	4,62±0,125 p< 0,01
Відносний діурез, %	82,59±0,814	92,52±2,516 p< 0,01
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	4,05±0,302	4,15±0,279
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год · 100 г	16,70±1,212	18,92±0,844
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,608±0,0206	0,685±0,0613
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год · 100 г	2,51±0,104	3,18±0,322
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	57,1±6,17	45,9±4,91
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	11,92±1,356	17,13±2,800
Клубочкова фільтрація, мкл/хв · 100 г	413,0±49,51	676,32±120,00
Концентрація білка в сечі, г/л	0,007±0,0007	0,017±0,0012 p< 0,001
Екскреція білка, мг/ 2 год · 100 г	0,030±0,0030	0,078±0,0055 p< 0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл C _{cr}	0,009±0,0016	0,015±0,0024 p< 0,05

Примітки: p — вірогідність різниць порівняно із стерильним жовчним перитонітом; n — число спостережень

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників транспорту іонів натрію за умов моделювання стерильного та інфікованого жовчного перитоніту ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Стерильний жовчний перитоніт (n=10)	Інфікований жовчний перитоніт (n=10)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,950±0,2053	3,175±0,4131 p< 0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	111,0±4,05	138,25±1,057 p< 0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	44,36±4,231	93,59±16,656 p< 0,02
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	3,89±0,827	14,81±2,093 p< 0,001
Екскреція іонів натрію, ммоль/100 мкл C _{cr}	1,356±0,4093	2,88±0,563 p< 0,05
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	44,33±4,220	93,46±16,656 p< 0,02
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,903±0,0273	99,82±0,036
Концентраційний індекс іонів натрію, ум. од.	0,008±0,0016	0,023±0,0030 p< 0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2 год · 100 г	0,034±0,0066	0,107±0,0154 p< 0,001
Кліренс вільної від іонів натрію води, мл/2 год · 100 г	4,09±0,043	4,51±0,120 p< 0,01
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	453,3±13,46	623,9±14,39 p< 0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	4,86±0,513	10,59±1,987 p< 0,02
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C _{cr}	1,086±0,1598	1,019±0,1598
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл C _{cr}	10,00±0,297	12,78±0,203 p< 0,001

Примітки: p — вірогідність різниць порівняно із стерильним жовчним перитонітом; n — число спостережень

Таблиця 4

Порівняльна характеристика показників кислоторегулювальної функції нирок за умов моделювання стерильного та інфікованого жовчного перитоніту ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Жовчний перитоніт (n=10)	Інфікований жовчний перитоніт (n=10)
Екскреція кислот, що титруються мкмоль/2 год · 100 г	80,84±6,396	66,55±7,460
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год · 100 г	329,75±38,608	392,74±68,433
Амонійний коефіцієнт, од.	3,96±0,232	5,51±0,398 p< 0,01
Концентрація іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,018±0,0021	0,018±0,0031
Екскреція іонів водню, ммоль/2 год · 100 г	0,075±0,0084	0,083±0,0149
Екскреція іонів водню, ммоль/100 мкл C _{cr}	0,020±0,0023	0,014±0,0021
Екскреція кислот, що титруються, ммоль/100 мкл C _{cr}	23,55±4,152	11,36±1,134 p< 0,02
Екскреція аміаку, ммоль/100 мкл C _{cr}	101,72±22,559	60,82±5,690

Примітки: p — вірогідність різниць порівняно із стерильним жовчним перитонітом; n — число спостережень

Перфорація органа створює умови для потрапляння ендогенної жовчі, що міститься в його просвіті, в очеревинну порожнину та поступового розвитку перитоніту, що найбільше відповідає характеру патологічного процесу в людей.

Наявність некротизованих країв дефекту органа створює всі необхідні умови для тривалого надходження жовчі з просвіту органа в очеревинну порожнину, розвиток перифокального запалення стінки органа, тобто моделюється ділянка найбільшого патологічного ураження — джерело тривалого ушкодження очеревинної порожнини. Розвиток інфікованого жовчного перитоніту підтверджено зростанням у жовчі кількості мікроорганізмів: *E. coli* — (7,58±0,39) lg Куо/мл, *S. Faecalis* — (7,49±0,39) lg Куо/мл, *B. Fragilis* — (5,47±0,39) lg Куо/мл, *P. niger* — (5,07±0,39) lg Куо/мл [1]. Надходження інфікованої жовчі в очеревинну порожнину призводило до ушкодження стінки кишечника за рахунок впливу гідрофобних жовчних кислот [13] та вищеперахованих мікроорганізмів. Це сприяло розвитку істотного дис-

бактеріозу в просвіті тонкої, товстої кишки [1, 3, 7] і надмірному надходженню жовчних кислот, ендотоксину та патогенної мікрофлори у воротну вену. Під впливом ушкоджувальної дії гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину на гепатити мала місце транслокація жовчних кислот, ендотоксину та патогенної мікрофлори в кров, які активували процеси необмеженого протеолізу та фібринолізу. На тлі зростання протеолітичної активності плазми крові збільшувалася оптична густина плазми крові за стерильного жовчного перитоніту та мав місце розпад білків сечі зі зниженням його концентрації та екскреції в даній біологічній рідині. Водночас, більш низькі показники оптичної густини плазми крові за інфікованого жовчного перитоніту пояснюється додатковим впливом патогенної мікрофлори, яка надходила в кров за цього патологічного процесу. За інфікованого жовчного перитоніту порівняно до стерильного виявлене зростання діурезу, відносного діурезу та фільтраційної фракції іонів натрію пояснюється розвитком поліуричної форми гострої ниркової недостат-



ності [12] за рахунок ушкодження рецепторів до ангіотензину 2 приносної артеріоли. У механізмі декомпенсації нирок найбільш важливими патогенетичними ланками було ушкодження проксимального відділу нефрону за рахунок дії ендотоксину грамнегативної мікрофлори, до якого виявлені рецептори в цьому відділі ниркових каналців, на що вказував розвиток каналцевої протеїнурії із зростанням концентрації та екскреції білка за інфікованого жовчного перитоніту по відношенню до стерильного. Крім того, ушкодження проксимального відділу нефрону могли викликати продукти перекисного окиснення ліпідів, тромбоксан A_2 , фактор некрозу пухлин α , які також продукуються під впливом ендотоксину [7]. Надмірна активація протеолізу та детергентна дія гідрофобних жовчних кислот могли зумовити ушкодження цього відділу нефрону, який містить велику кількість лізосом [12]. Порушення енергетичного обміну проксимальних і дистальних каналців викликали продукти із середньою молекулярною масою, які здатні ушкоджувати мітохондрії. Продукти перекисного окиснення ліпідів стимулювали накопичення тромбоксану A_2 у кірковій речовині нирок, який був причиною вторинного пошкодження дистального відділу нефрону. Зміни показників транспорту іонів натрію із наявністю зростання його концентрації та екскреції з сечею, його кліренсу та концентраційного індексу за інфікованого жовчного перитоніту пояснюється більш істотним розвитком синдрому «втрати» даного катіона з сечею та «прихованим» ушкодженням про-

ксимального відділу нефрону [5], оскільки за інфікованого жовчного перитоніту по відношенню до стерильного, реабсорбція в останньому зростала за рахунок процесів пасивного транспорту за умов високого фільтраційного навантаження нефрону на тлі ушкодження активних енергозалежних механізмів реабсорбції в даному відділі ниркових каналців. Зниження стандартизованих показників екскреції кислот, що титруються за інфікованого жовчного перитоніту порівняно до стерильного, які зумовлені додатковим ушкодженням ниркових каналців.

Висновок

Перебіг інфікованого експериментального жовчного перитоніту через 24 год після дискретного надходження автожовчі зі спільної жовчної протоки щура через сформований дефект її стінки шляхом термокоагуляції та введення вмісту тонкого кишечника порівняно до стерильного жовчного перитоніту супроводжується зниженням оптичної густини плазми крові за довжин хвиль 250–340 нм, зростанням фільтраційного заряду іонів натрію із розвитком синдрому «втрати» його з сечею, протеїнурією на тлі зниження екскреції кислот, що титруються.

Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування ролі нових механізмів ушкодження внутрішніх органів за умов розвитку синдрому поліорганної недостатності при запропонованих моделях інфікованого та стерильного експериментального жовчного перитоніту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білоокій В. В. Аналіз популяційного рівня порожнинної мікрофлори товстої кишки за умов експериментального жовчного перитоніту / В. В. Білоокій // Вісн. наук. досліджень. — 2007. — № 4. — С. 69–71.
2. Білоокій В. В. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий, В. П. Пішак // Бук. мед. вісник. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 156–159.
3. Білоокій В. В. Роль ушкодження кишечника у патогенезі розлитого жовчного перитоніту / В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий // Шпит. хірургія. — 2004. — № 4. — С. 121–124.
4. Білоокій В. В. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантний захист у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок за умов експериментального жовчного перитоніту залежно від дози введення жовчі / В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий, М. В. Халатурник // Гал. Лікар. вісник. — 2004. — Т. 11, № 4. — С. 5–8.
5. Гоженко А. І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук [та ін.] // Одес. мед. ж. — 2001. — № 5. — С. 16–19.
6. Нові підходи до оптимізації діагностики гострого панкреатиту / В. В. Максим'юк, І. Ю. Полянський, Ф. В. Гринчук, В. В. Андрієць // Укр. ж. хірургії. — 2011. — № 3 (12). — С. 225–227.
7. Перитоніт як ускладнення гострого холециститу / Б. О. Мільков, О. Л. Кухарчук, А. В. Бочаров, В. В. Білоокій. — Чернівці, 2000. — 175 с.
8. Нечитайло М. Ю. Жовчний перитоніт: патофізіологія і лікування / М. Ю. Нечитайло, В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий. — Чернівці: БДМУ, 2011. — 296 с.
9. Патент 97619 Україна, МПК G 09B 23/28 (2006.01) Спосіб моделювання інфікованого жовчного перитоніту // О. В. Білоокій, Ф. В. Гринчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Білоокій — №u201410759. Заявл. 02.10.2014 р. Чинний з 25.03.2015. Заявник і власник патенту: Буковинський державний медичний університет. — Бюл. № 6.
10. Патент 97060 Україна, МПК (2015.01), A61B 17/00 Спосіб моделювання жовчного перитоніту / О. В. Білоокій, Ф. В. Гринчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Білоокій — №u201410761. Заявл. 02.10.2014 р. Чинний з 25.02.2015. Заявник і власник патенту: Буковинський державний медичний університет. — Бюл. № 4.
11. Роговий Ю. Є. Патофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії / Ю. Є. Роговий,

- К. В. Слободян, Л. О. Філіпова. — Чернівці: Медичний університет, 2013. — 200 с.
12. Роговий Ю. Є. Патологія гепаторенального синдрому на поліурічний стадії сулемової нефропатії / Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, Л. О. Філіпова. — Чернівці: Медичний університет, 2012. — 200 с.
 13. Синельник Т. Б. Жовчні кислоти в процесах утворення каналцевої жовчі / Т. Б. Синельник, О. Д. Синельник, В. К. Рибальченко // Фізіол. ж. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 80–93.
 14. Lilly J. R. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy / J. R. Lilly, W. H. Weintraub, R. P. Altman // Surgery. — 2002. — Vol. 75, N 664. — P. 542–550.
 15. Mc Carthy J. Bile peritonitis: Diagnosis and course / J. Mc Carthy, J. Picazo // J. of Surgery. — 2003. — Vol. 116, N 664. — P. 341–348.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
ВЛИЯНИЯ СТЕРИЛЬНОГО
И ИНФИЦИРОВАННОГО
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ЖЕЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА
НА ОПТИЧЕСКУЮ
ПЛОТНОСТЬ
ПЛАЗМЫ КРОВИ И
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК**

О. В. Белоокий

Резюме. В опытах на 76 белых нелинейных крысах-самцах показано, что течение инфицированного экспериментально-го желчного перитонита через 24 часа после дискретного поступления автожелчи с общей желчной протоки крысы через сформированный дефект ее стенки путем термокоагуляции и введения содержимого тонкого кишечника в сравнении со стерильным желчным перитонитом сопровождается снижением оптической плотности плазмы крови при длине волны 250-340 нм, увеличением фильтрационного заряда ионов натрия с развитием синдрома «потери» его с мочой, протеинурией на фоне снижения экскреции титруемых кислот.

Ключевые слова: *оптическая плотность плазмы крови, стерильный и инфицированный желчный перитонит, почки, функция.*

**A COMPARATIVE ANALYSIS
OF INFLUENCE OF
STERILE AND INFECTED
EXPERIMENTAL BILE
PERITONITIS ON THE
OPTICAL DENSITY OF
PLASMA AND RENAL
FUNCTION**

О. V. Bilo'okiy

Summary. In experiments on 76 albino non-line male rats it was established, that the duration of the infected experimental biliary peritonitis for 24 hours after discrete flow of autobile from common bile duct of rat through the formed defect wall by thermocoagulation into peritoneal cavity and the introduction of the contents of the small intestine, in comparison with the sterile biliary peritonitis be accompanied the decreasing of optical density of blood plasma at wavelength 250-340 nm and increasing of filtration fraction of sodium ions with the development of the syndrome of loss of sodium ions and reducing excretia titratable acid.

Key words: *optical density of blood plasma, sterile and infected biliary peritonitis, kidneys, function.*