

**6D110100-Медицина мамандығы бойынша
философия доктордың (PhD) дәрежені алу үшін ұсынылған
«Интраабдоминалдық гипертензияға байланысты туындайтын ағзадағы
патофизиологиялық және патоморфологиялық өзгерістер»
МАТЮШКО ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧТІҢ
диссертациясының
аннотациясы**

Өзектілігі

Соңғы жылдарда өткізілген зерттеулердің барысында интраабдоминалдық қысым көтерілген кезде келесі жағдайлардың пайда болатыны анықталған: ағзадағы барлық ұлпалардың гипоксиясы мен гиперкапниясы; оксидативтік стресс; перфузияның бұзылысы мен құрсақ қуысындағы органдардың ишемиясы, ал осы үдерістері тоқтатылған кезде - құрсақ қуысындағы органдардың реперфузиясы; жүрек шығарылымы төмендетіліп, өкпелік ауа алмасуы шектеледі, бүйректердің қызметі аурлатылады, ішкі органдардың қанмен қамтамасыз етілуі бұзылады, осы барлық аталып шыққан жағдайлардың арқасында осы синдромы бар аурулар арасындағы өлімге ұшырау деңгейі жоғарлайды. Панкреонекроз, перитонит пен басқа асқынған хирургиялық аурулар пайда болған кезде аурулардың 30% үлесінде интраабдоминалдық қысым көтеріледі, және осындай аурулардың 5,5% үлесінде компартмент-синдромы дамиды. Eddy мен Morris (2007) өткізген зерттеулердің көрсеткіштері бойынша компартмент-синдромы пайда болған кезде өлімге ұшырау деңгейі 68% тең болғаны анықталды.

Отандық және шетел әдебиеті талданған кезде, келесі жағдайлар анықталды: құрсақ ішілік қысымның дұрыс және дәл өлшеміне, осы күйде туындайтын биохимиялық және патофизиологиялық үдерістеріне, осы күйді анықтайтын биомаркерлердің іздестіруіне, соларме бірге, интраабдоминалдық гипертензия синдромы мен оның асқынуларын ерте кезеңінде анықтай алатын айқын сипатбелгілеріне (критерийлеріне) қатысты мәселелері нақты шешілмей, дауыдың мәні болып қала береді.

Зерттеудің мақсаты

Интраабдоминалдық гипертензияның дәрежесі мен ұзақтығы және биомаркерлер мен органдардағы патоморфологиялық өзгерістердің дейгейдің арасындағы тәуелділігін зерттеу.

Зерттеудің міндеттері

1. Зертханалық жануарларда интраабдоминалдық гипертензияның эксперименталдық үлігісін әзірлеу;
2. Интраабдоминалдық қысымды өлшейтін аппаратын жасау;
3. Интраабдоминалдық гипертензияның дәрежесі мен ұзақтығы және қаңның ұйыту жүйесінің көрсеткіштері арасындағы тәуелділігін анықтау;
4. Интраабдоминалдық гипертензияның дәрежесі мен ұзақтығы және пресептикалық жағдайды анықтау үшін қолданылатын биомаркерлердің арасындағы тәуелділігін зерттеу;

5. Интраабдоминалдық гипертензияның дәрежесі мен ұзақтығы және жасушалық апоптоз бен оксидативтік стрессті анықтау үшін қолданылатын биомаркерлердің арасындағы тәуелділігін зерттеу;

6. Интраабдоминалдық гипертензияның дәрежесі мен ұзақтығына байланысты ішкі органдардың морфологиялық өзгерістерін бағалау;

7. Ішкі органдардағы патоморфологиялық өзгерістердің деңгейі мен қан сарысуындағы интраабдоминалдық гипертензияның биомаркерлер мөлшерінің арасында корреляциялық талдауды өткізу.

Ғылыми жаңалығы

- интраабдоминалдық гипертензияның мәселесі бойынша хирургиялық бейінді мамандар арасында сауалнама Қазақстанда бірінші рет өткізілді;

- Егеуқұйрықтардағы интраабдоминалдық гипертензияның жеңіл және тез қайталанатын эксперименталдық үлгісі әзірленді;

- Экспериментте интраабдоминалдық қысымын өлшеудің жаңа әдісі әзірленді;

- Интраабдоминалдық гипертензияның дәрежесі мен қанның ұйыту жүйесінің көрсеткіштердің, пресептикалық жағдайдың, апоптоздың, оксидативтік стресстің маркерлердің және морфологиялық өзгерістердің арасындағы тәуелділігі эксперименталдық үлгіде бірінші рет анықталды.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер

- Пневмоперитонеум әдісімен зертханалық жануарларда интраабдоминалдық гипертензияның әзірленген эксперименталдық үлгісі (моделі) қолдану жеңілдігімен және жылдамдығымен, минималдық шығынмен және инвазивтіктің төмен деңгейімен сипатталады;

- Әзірленген интраабдоминалдық қысымды өлшейтін аппараттың өлшеу дәлдігі аса жоғары болғанымен, осы аппарат әмбебап және жеңіл қолданылады, себебі, оны кез-келген компьютерге қосуға болады;

- Интраабдоминалдық гипертензияның дәрежесі мен фибриноген және еритін фибрин-мономерлік кешендердің деңгейі арасында тура желілік тәуелділік бар. Интраабдоминалдық гипертензияның ұзақтығы созылғанымен көрсеткіштердің жан-жаққа ауытқуы, яғни, 3-12 сағаттың ішінде гиперкоагуляция, ал 24 сағаттың ішінде гипокоагуляция байқалады, және осы жағдайлардың пайда болғаны органдардың дисфункциясы мен тұтынудың коагулопатиясына байланысты болуы мүмкін;

- D-димер көрсеткіші мен интраабдоминалдық гипертензия дәрежесі арасында тура желілік тәуелділігі байқалып, экспозициясының 3 сағатына мөлшердің үдемелі көзі анықталады;

- sCD14 протеині интраабдоминалдық гипертензия барысында пайда болатын пресептикалық жағдайдың ерте кезеңдегі биомаркері ретінде қарастырылуы мүмкін, және осы биомаркерлер, қан ағысына микроағзалардың энтерогендік транслокациясының нәтижесі болып саналатын қандағы грам теріс флораның пайда болғанын куәландырады;

- Ағзаның ең жоғары апоптикалық белсенділігі интраабдоминалдық гипертензияның кез-келген деңгейі пайда болғаннан 3 сағат өткеннен кейін айқындалады. Осыдан соңғы 12 сағат өткенде және одан кейін p-53 ақуыздың

мөлшері мен осыған қатысты апоптикалық белсенділік төмендеп, осы жағдай репаративтік белсенділік пен ағзаның қарсыласу күші әлсірегенін, солармен бірге, антиоксидантты қорғаныстың жетіспеушіліктің белгісі болып танылады;

- Кез-келген деңгейдегі интраабдоминалдық гипертензия ішкі органдардағы патоморфологиялық өзгерістердің пайда болуына апарып соғады (3 сағаттан кейін туындайтын болмашы патологиялық өзгерістерден, яғни, перицеллюлярлы ісіну мен капиллярлардың қанға толуынан бастап, 12 және 24 сағаттан кейін пайда болатын елеулі өзгерістерге, яғни, бас мидағы, бауырдағы, бүйректердегі, өкпедегі және жүректегі некроз ошақтары, осылармен бірге, интраабдоминалдық гипертензия анықталған кезде ішек жағынан морфологиялық өзгерістер айқындалған жоқ;

- sCD14 пресептикалық жағдайдың маркердің мөлшері және еритін фибрин- мономерлік кешені - қанның коагуляция көрсеткіші мен ішкі органдардың патоморфологиялық өзгерістердің деңгейінің арасындағы тура корреляциялық тәуелдігі бар.

Практикалық маңыздылығы

Диссертациялық жұмыста өткізілген зерттеулер интраабдоминалдық гипертензияның ағзадағы патофизиологиялық үдерістері мен морфологиялық өзгерістеріне ететін әсеріне, яғни, қанның ұйыту жүйесіне, пресептикалық жағдайдың, апоптоздың, оксидативтік стресстің маркерлеріне ететін әсерлеріне, және бас мидағы, бауырдағы, бүйректердегі, ішектегі, өкпелердегі және жүректегі морфологиялық өзгерістер туралы ұғымдарды кеңейтті.

Интраабдоминалдық қысымды өлшейтін аппараттың пайдалану жөніндегі оң тәжірибесінің арқасында оны клиникалық жұмыста қолдану үшін ұсынуға болады.

Интраабдоминалдық гипертензия пайда болған кезде қан плазмасының құрамындағы D-димердің мөлшері анықталғанда қанның ұйыту жүйесіне байланысты туындайтын асқынуларын дер уақытында анықтауға мүмкіндік туғызады.

Интраабдоминалдық гипертензия пайда болған кезде қан плазмасының құрамындағы sCD14 маркердің көлемі анықталғанда белсенді бактериемия өзін танытқанша пресептикалық жағдайі дер уақытында анықтауға мүмкіндік туғызады.

Тәжірибеге енгізу

25.02.2016 жылда «Зертханалық жануарларда интраабдоминалдық гипертензияның эксперименталдық үлгісі» № 0359 зияткерлік меншік туралы куәлік алынды, авторлар - Тургунов Е. М., Матюшко Д. Н., Койшибаев Ж. М., Мугазов М. М., Калиева Д. К. (Қосымша А).

25.02.2016 жылда «Интраабдоминалдық қысымды өлшейтін аппараты» тақырыбындағы № 0360 зияткерлік меншік туралы куәлік алынды, авторлар - Тургунов Е. М., Матюшко Д. Н., Колесников В. А., Байсагов Я. Ж. (Қосымша А).

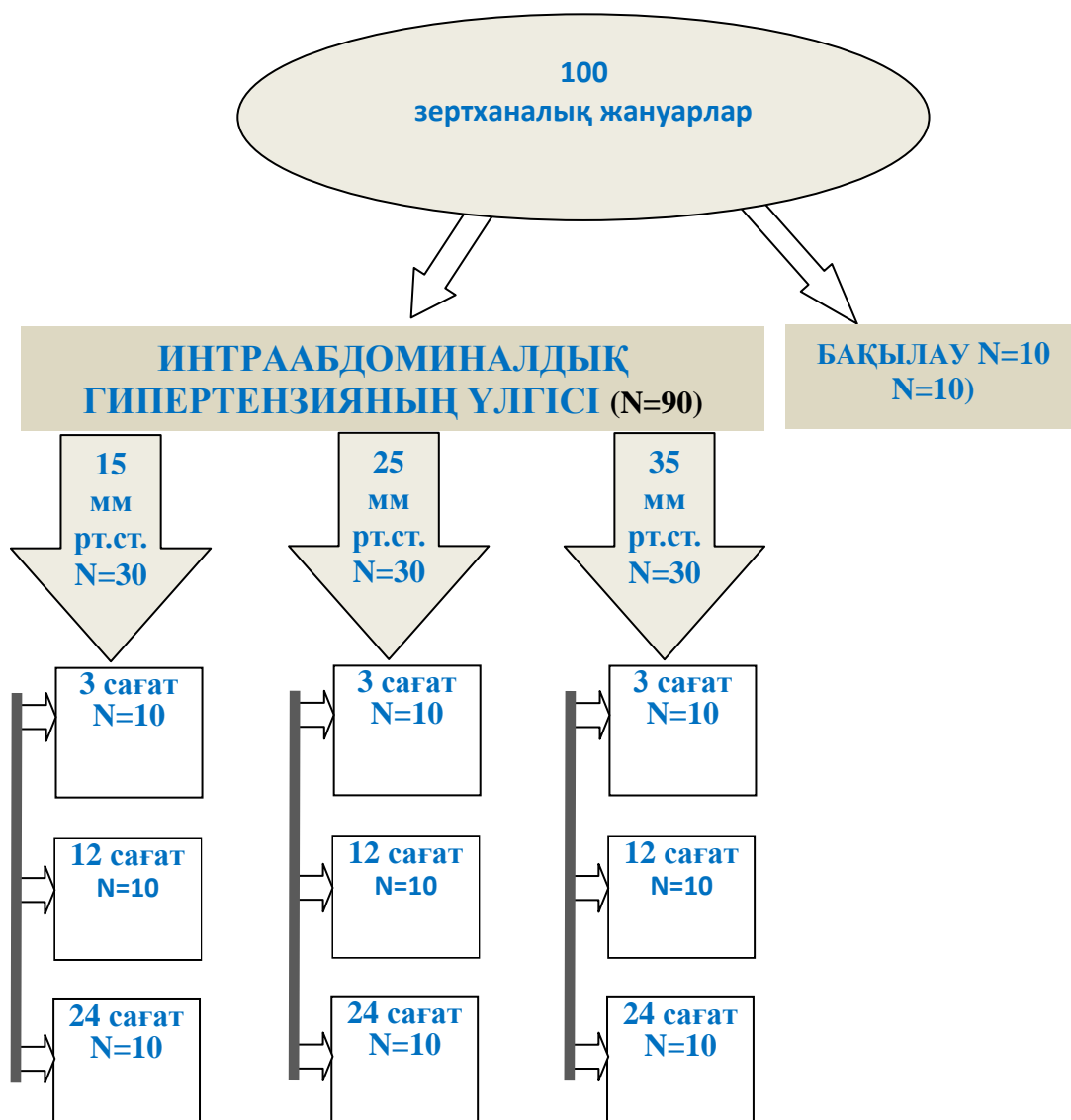
Әзірленген интраабдоминалдық қысымды өлшейтін аппарат Қарағанды қаласының Облыстық клиникалық аурухананың, Қарағанды қаласының Облыстық перинаталдық орталықтың, Қарағанды қаласының Аймақтық

акушерлік-гинекологиялық орталықтың тәжірибесіне «Интраабдоминалдық гипертензияны түрлендірілген әдістемемен қадағалау арқылы диагностикалау» (Қосымша Б) ғылыми зерттеу жұмыстың нәтижелерін пайдалану ретінде енгізілген.

«Интраабдоминалдық қысымды өлшейтін аппараты» патентін алу үшін өтініші берілген, авторлар Тургунов Е. М., Матюшко Д. Н., Колесников В. А., Байсагов Я. Ж.

Зерттеудің материалдары мен әдістері

Эксперименталдық зерттеу салмағы 160 г бастап 210 г дейінгі 100 жыныс мүшелері жетілген нашар тұқымды егеуқұйрықтырда өткізілген. Барлық зерханалық жануарлар 4 топқа бөлінді. Бірінші (бақылау) топта интактты сау жануарлар енгізілген. Екінші, үшінші және төртінші (негізгі топтарда) топтарда әр түрлі деңгейдегі интраабдоминалдық гипертензиясының үлгісі жасалған (15, 25 и 35 мм сынап бағанасына сәйкес). Интраабдоминалдық гипертензия пневмоперитонеумдың үлгісін жасау арқылы жасалынды. Негізгі топтардың әрқайсысы интраабдоминалдық гипертензияның экспозицияларына - 3, 12, 24 сағаттарға сәйкес үш топшаларға бөлінді. Сөйтіп, зертханалық көрсеткіштер мен органдардың морфологиялық өзгерістері келесі жағдайларда бағаланған: интраабдоминалдық гипертензия болмаған кезде, интраабдоминалдық гипертензияның 3 дәрежесінде – сынап бағанасындағы 15, 25 и 35 мм және интраабдоминалдық гипертензияның 3 экспозицияларында – 3, 12 и 24 сағатта. Интраабдоминалдық гипертензия жасалғаннан кейінгі жоғарыда аталып шыққан уақыт аралықтарын өткен соң құрсақ қуысынан ауа десуфляциясы өткізілген. Зертханалық зерттеулерге арналған қан және морфологиялық зерттеулерге арналған ішкі органдар наркоз қолданумен алынды.



Қолданылатын әдістер:

- Интраабдоминалдық қысымын өлшеу әдісі;
- Морфологиялық зерттеулер;
- Иммуноферменттік талдау (SCD14 , гемоксигеназа-1, p-53);
- Қанның ұйыту жүйесінің көрсеткіштерін анықтау үшін қолданылатын «қолмен іске асырылатын» әдістері;
- Статистикалық әдістер

Тұжырымдамалар

Диссертациялық жұмыстың қорытындыларына байланысты келесі тұжырымдамаларды шығару болады:

1. Пневмоперитонеум әдісі арқылы зертханалық жануарларда интраабдоминалдық гипертензияның әзірленген эксперименталдық үлгісі (моделі) жеңіл және тез орындалады, сонымен бірге, осы әдіс оған қажетті шығындардың минималды деңгейі мен инвазивтіліктің төмен деңгейімен сипатталады.

2. Аналогты қадаға мен сандық түрлендіргішті бір корпусқа біріктіру арқылы жасалған интраабдоминалдық қысымды өлшейтін аппараттың өлшеу дәлдігі аса жоғары болғанымен, осы аппарат әмбебап және жеңіл қолданылатын

құралға айналды, себебі, осы аппаратты кез-келген компьютерге USB-порт арқылы қосуға болады.

3. Фибриноген және еритін фибрин- мономерлік кешендердің деңгейлері мен интраабдоминалдық гипертензияның дәрежесі арасында тура желілік тәуелділігі анықталған. Интраабдоминалдық гипертензияның барлық дәрежелерінде фибриногеннің мөлшері оны бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық тарапынан айтарлықтай жоғары болады ($p < 0,01$); интраабдоминалдық гипертензияның ұзақтығы созылуымен бірге көрсеткіштердің көрсеткіштері жан-жаққа өзгере бастайды – 3-12 сағаттың ішінде - гиперкоагуляция, ал 24 сағатқа қарай гипокоагуляция байқала бастайды, және осы жағдайлардың пайда болғаны органдардың дисфункциясы мен тұтынудың коагулопатиясына байланысты болуы мүмкін; D-димердің көрсеткіші мен интраабдоминалдық гипертензия дәрежесі арасында тұра желілік тәуелділігі байқалып, экспозициясының 3-нші сағатына мөлшердің үдемелі көзі анықталады, және интраабдоминалдық гипертензияның барлық дәрежелерінде D-димердің 2 есе және одан да биік көтерілгені статистикалық тарапынан елеулі болып саналады ($p < 0,01$).

4. интраабдоминалдық гипертензияның барлық деңгейлерде интраабдоминалдық қысымның көтерілгені sCD14 пресептикалық жағдайдың көрсеткіші болып танылатын маркер мөлшерінің статистикалық тарапынан айтарлықтай жоғарлайды, яғни, бақылау топпен салыстырғанда 1,2 - 11 есе көтерілгеніне ($p < 0,01$) апарып соғады; 12 сағаттан бастап 24 сағатқа дейін интраабдоминалдық гипертензияның ұзақтығы құрсақ ішілік қысымның кез-келген көрсеткіштерінде статистикалық тарапынан айтарлықтай жоғарлайды, sCD14 ($p < 0,01$) мөлшердің көтерілгеніне апарып соғады; сөйтіп, sCD14 протеині интраабдоминалдық гипертензия барысында пайда болатын пресептикалық жағдайдың ерте кезеңдегі биомаркері ретінде қарастырылуы мүмкін, және осы протеин, қан ағысына микроағзалардың энтерогендік транслокациясының нәтижесі болып саналатын қандағы грам теріс флораның пайда болғанын куәландыра алады.

5. p-53 протеиннің белсенділуі (активация) мен статистикалық тарапынан елеулі, яғни, 1,2-1,6 есе ($p < 0,01$) көтерілгені, және осыған байланысты, ағзаның апоптикалық белсенділігінің жоғарлағаны кез-келген деңгейдегі интраабдоминалдық гипертензияның әсер етудің басталған кезінен бастап ең ерте кезеңдерінде (3 сағатта) анықталады. Бұдан әрі, 12 өткен соң және одан кейін оның мөлшерінің көрсеткіштері кенеттен түсе бастайды және осы жағдай репаративтік белсенділігі мен ағзаның қарсыласу күші әлсірегенін, солармен бірге, антиоксидантты қорғаныстың жетіспеушіліктің белгісі болып танылады.

6. Интраабдоминалдық гипертензияның уақыты мен деңгейіне байланысты гемоксигеназа-1 жан-жақты ауытқуы осы ферменттің ақуыз-адаптоген ретінде маңыздылығының белгісі болып танылады. Қан сарысуындағы гемоксигеза-1 мөлшерінде айқын көрінетін өзгерістердің болмағаны осы ферменттің интраабдоминалдық гипертензияның барысында пайда болатын қабынуға қарсы және цитопротективтік факторларға әсер етпегенін білдіруі мүмкін.

7. Кез-келген деңгейдегі интраабдоминалдық гипертензия ішкі органдардың әр түрлі патоморфологиялық өзгерістерге апарып соғады. Топтарда интраабдоминалдық қысымы 3 сағаттың ішінде сынап бағанасы бойынша 15 мм анықталған кезде перицеллюляр ісіну, капиллярлар мен веналардың қанға толуы, жеке ошақтық қан құйылуы пайда болады, бірақ ең айқын және маңызды өзгерістер келесі органдарда орын алады: жүректе - некроз бен кардиомиоциттердің фрагментациясы, миокардтағы ошақтық қан құйылулары; өкпелерде - дис- және ателектазалар, фибрионид некрозы; бауырда – бауыр үлесшісіндегі орта венаның қанға толуы, гепатоциттердің некрозы; бүйректерде – бүйректердің миы және/немесе қабықты қабатта, бүйрек каналдардың (жолдардың) эпителий дистрофиясы; бас мидің - глиоз, энцефаломалиция ошақтары, қан құйылулары. Ішкі органдардың қайтымсыз өзгерістердің статистикалық маңызы, көбінесе интраабдоминалдық қысым пайда болған кездегі кез-келген экспозицияда сынап бағанасы бойынша 25 және 35 мм анықталып, 12 және 24 сағаттың ішінде сынап бағынасы бойынша максимумға дейін жетеді. Интраабдоминалдық гипертензия пайда болған кезде шек жақтан морфологиялық өзгерістер анықталған жоқ.

8. Ішкі органдардың патоморфологиялық өзгерістердің көрсеткіштері мен «пресепсин» sCD14 – маркердің мөлшері арасында тура корреляциялық байланыс анықталды ($p < 0,01$); еритін фибрин- мономерлік кешендердің мөлшері мен ішкі органдардың патоморфологиялық өзгерістертердің арасындағы корреляциялық өзара байланыс: миокард пен өкпелердің ошақтық қан құйылуы, бауыр веналардың қанға толуы, бас мидің перицеллюляр ісінуі ($p < 0,01$).

Орындаушы Матюшко Д. Н.