

Аннотация диссертации
МАТЮШКО ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧА
«Патофизиологические и патоморфологические изменения в
организме, ассоциированные с интраабдоминальной гипертензией»,
представленную на соискание степени
доктора философии (PhD) по специальности 6D110100- Медицина

Актуальность

В исследованиях последних лет показано, что при повышении интраабдоминального давления возникают: гипоксия и гиперкапния всех тканей организма; оксидативный стресс; нарушение перфузии и ишемия органов брюшной полости, а при купировании этих процессов - реперфузия органов брюшной полости; снижается сердечный выброс, ограничивается легочная вентиляция, угнетается функция почек, нарушается кровоснабжение внутренних органов, что обуславливает у больных с развитием данного синдрома такую высокую летальность. При панкреонекрозе, перитоните, и других острых хирургических заболеваниях происходит повышение интраабдоминального давления в 30% случаев, а компартмент-синдром развивается у 5,5% таких пациентов. В исследованиях Eddy и Morris (2007) при установленном компартмент-синдроме летальность составила 68%.

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что остаются открытыми и являются предметами спора вопросы правильного и точного измерения внутрибрюшного давления, биохимических и патофизиологических процессов, сопровождающих данное состояние, поиска биомаркеров этих процессов, а также, чётких критериев, с помощью которых возможно осуществлять раннюю диагностику синдрома интраабдоминальной гипертензией и его осложнений.

Цель исследования

Изучение зависимости уровня биомаркеров и патоморфологических изменений в органах от степени и продолжительности интраабдоминальной гипертензии.

Задачи исследования

1. Разработать экспериментальную модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных;
2. Разработать аппарат для измерения интраабдоминального давления;
3. Выявить зависимость между уровнем, продолжительностью интраабдоминальной гипертензии и показателями свёртывающей системы крови;
4. Исследовать зависимость между уровнем, продолжительностью интраабдоминальной гипертензии и биомаркером пресептического состояния;
5. Изучить зависимость между уровнем, продолжительностью интраабдоминальной гипертензии и биомаркерами клеточного апоптоза и оксидативного стресса;

6. Оценить морфологические изменения внутренних органов в зависимости от уровня и продолжительности интраабдоминальной гипертензии;

7. Провести корреляционный анализ между степенью патоморфологических изменений внутренних органов и уровнем содержания биомаркеров интраабдоминальной гипертензии в сыворотки крови.

Научная новизна

- Впервые в Казахстане проведено анкетирование специалистов хирургического профиля по проблеме интраабдоминальной гипертензии;

- Разработана новая простая и быстро воспроизводимая экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у крыс;

- Разработан новый метод измерения интраабдоминального давления в эксперименте;

- Впервые на экспериментальной модели выявлена зависимость между уровнем интраабдоминальной гипертензии и показателями свёртывающей системы крови, маркерами пресептического состояния, апоптоза, оксидативного стресса, морфологическими изменениями внутренних органов.

Основные положения, выносимые на защиту

- Разработанная экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных методом пневмоперитонеума, характеризуется простотой и быстротой выполнения, минимальными затратами, низкой степенью инвазивности;

- Разработанный аппарат для измерения интраабдоминального давления, характеризуется высокой точностью измерения, универсальностью и удобством работы путём подключения к любому компьютеру;

- Существует линейная прямая зависимость уровня фибриногена и РФМК от степени интраабдоминальной гипертензии. С увеличением длительности интраабдоминальной гипертензии наблюдаются разнонаправленные изменения показателей – в сторону гиперкоагуляции на протяжении 3-12 часов, а затем к 24 часам – в обратном направлении в сторону гипокоагуляции, что, возможно, связано с развитием органной дисфункции и коагулопатией потребления;

- Показатель D-димер имеет линейную прямую зависимость от уровня ИАГ с пиком содержания на 3 часа экспозиции;

- Протеин sCD14 может рассматриваться как ранний биомаркер пресептического состояния при интраабдоминальной гипертензии, свидетельствующий о появлении грамотрицательной флоры в крови, как следствие энтерогенной транслокации микроорганизмов в кровоток;

- Самая высокая апоптотическая активность организма отмечается уже через 3 часа при любой степени интраабдоминальной гипертензии. В дальнейшем через 12 часов и позднее содержание белка p-53 и соответственно апоптотическая активность резко падает, что свидетельствует о снижении репаративной активности и сопротивляемости организма, а также истощении антиоксидантной защиты;

- Интраабдоминальная гипертензия любой степени вызывает патоморфологические изменения внутренних органов (от незначительных

патологических изменений через 3 часа по типу перицеллюлярного отека и полнокровия капилляров, до грубых изменений через 12 и 24 часа по типу очагов некроза в головном мозге, печени, почках, легких и сердца, при этом со стороны кишечника морфологических изменений при интраабдоминальной гипертензии выявлено не было;

- Существует прямая корреляционная зависимость между концентрацией маркера пресептического состояния sCD14 и показателя коагуляционной способности крови РФМК со степенью патоморфологических изменений внутренних органов.

Практическая значимость

Проведенные в диссертационной работе исследования расширяют имеющиеся представления о влиянии интраабдоминальной гипертензии на патофизиологические процессы и морфологические изменения в организме, а именно её влияние на свертывающую систему крови, на маркеры пресептического состояния, апоптоза, оксидативного стресса, а также морфологические изменения головного мозга, печени, почек, кишечника, легких и сердца.

Положительный опыт применения аппарата для измерения интраабдоминального давления позволит рекомендовать его к применению в клинической практике.

Определение содержания D-димера в плазме крови при интраабдоминальной гипертензии позволит своевременно диагностировать осложнения, ассоциированные с нарушением свёртывающей системы крови.

Определение концентрации маркера sCD14 в плазме крови при интраабдоминальной гипертензии позволит своевременно диагностировать пресептическое состояние до появления активной бактериемии.

Внедрение в практику

Получено свидетельство об интеллектуальной собственности № 0359 от 25.02.2016 года "Экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных", авторы Тургунов Е. М., Матюшко Д. Н., Койшибаев Ж. М., Мугазов М. М., Калиева Д. К. (Приложение А).

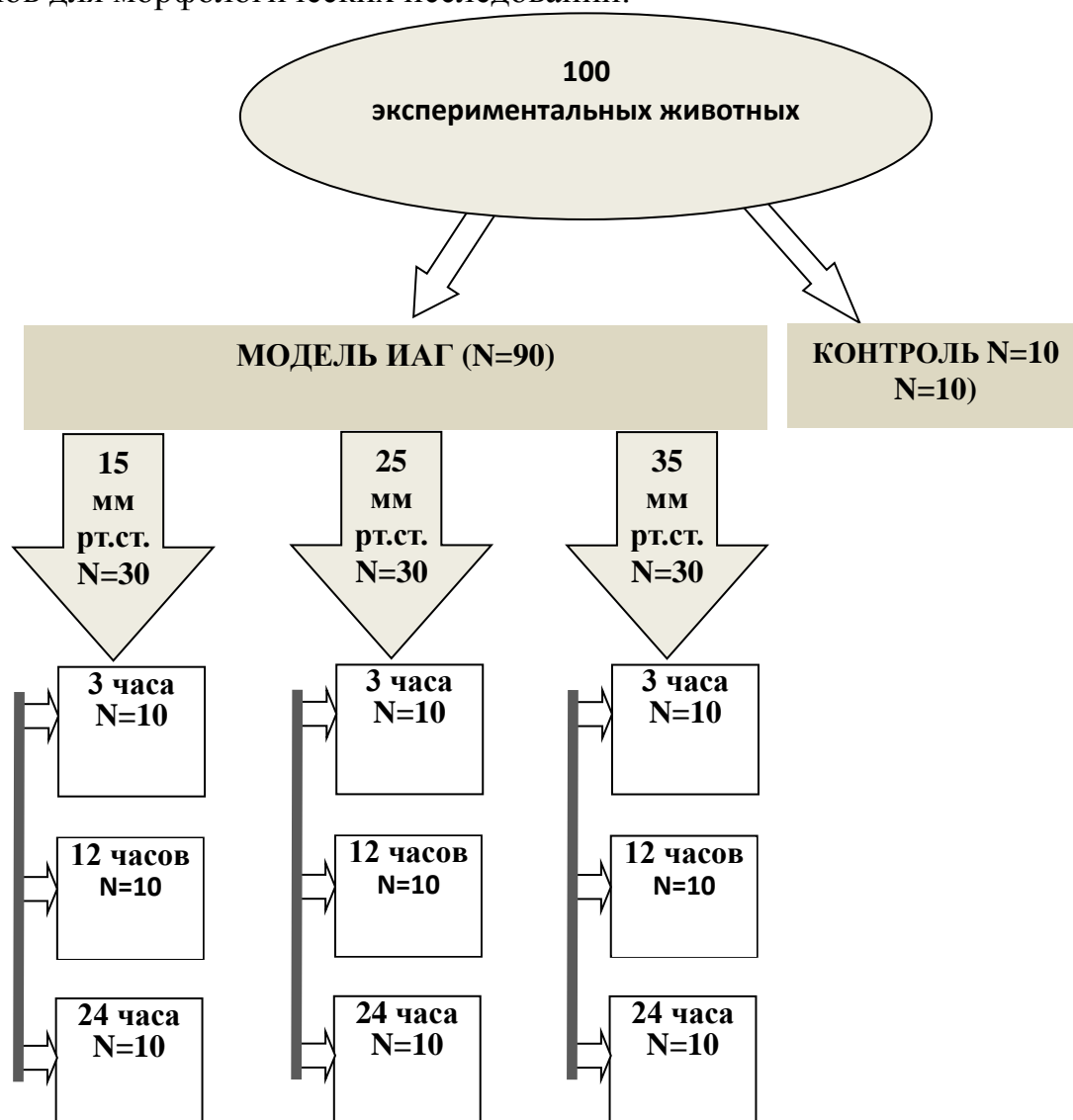
Получено свидетельство об интеллектуальной собственности № 0360 от 25.02.2016 года "Аппарат для измерения интраабдоминального давления", авторы Тургунов Е. М., Матюшко Д. Н., Колесников В. А., Байсагов Я. Ж. (Приложение А).

Разработанный аппарат для измерения интраабдоминального давления внедрен в практику Областной клинической больницы г. Караганды, Областного перинатального центра г. Караганды, Регионального акушерско-гинекологического центра г. Караганды в виде внедрения результатов НИР "Диагностика интраабдоминальной гипертензии модифицированной методикой с помощью датчика" (Приложение Б).

Дана заявка на получение патента «Аппарат для измерения интраабдоминального давления», авторы Тургунов Е. М., Матюшко Д. Н., Колесников В. А., Байсагов Я. Ж.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование проводили на 100 половозрелых беспородных крысах с массой от 160 до 210 г. Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы. В первой (контрольной) группе были интактные здоровые животные. Во второй, третьей и четвёртой группах (основные группы) - моделировалась интраабдоминальная гипертензия разной степени (15, 25 и 35 мм рт. ст. соответственно). Интраабдоминальная гипертензия моделировалась путём создания пневмоперитонеума. Каждая из основных групп была поделена на три подгруппы, соответственно экспозиции интраабдоминальной гипертензии - 3, 12, 24 часа. Таким образом, лабораторные показатели и морфологические изменения органов оценивались при отсутствии интраабдоминальной гипертензии, при 3 степенях интраабдоминальной гипертензии - 15, 25 и 35 мм рт. ст и 3 экспозициях интраабдоминальной гипертензии – 3, 12 и 24 часа. Через указанные выше промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии производилась десуфляция воздуха из брюшной полости. Под наркозом производился забор крови для лабораторных исследований и внутренних органов для морфологических исследований.



Применяемые методы:

- Метод измерения интраабдоминального давления;
- Морфологические исследования;
- Иммуноферментный анализ (SCD14 , гемоксигеназа-1, p-53);
- "Ручные" методы определения показателей свертывающей системы крови;
- Статистические методы

Выводы

Исходя из результатов диссертационной работы, можно сформулировать следующие выводы:

1. Разработанная экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных методом пневмоперитонеума, характеризуется простотой и быстротой выполнения, минимальными затратами, низкой степенью инвазивности.

2. Разработанный аппарат для измерения интраабдоминального давления, характеризуется высокой точностью измерения за счёт объединения аналогового датчика и цифрового преобразователя в один корпус, универсальностью и удобством работы через подключения к любому компьютеру через USB-порт.

3. Выявлена линейная прямая зависимость уровня фибриногена и РФМК от степени интраабдоминальной гипертензии. При всех уровнях ИАГ содержание фибриногена статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,01$); с увеличением длительности ИАГ наблюдаются разнонаправленные изменения показателей – в сторону гиперкоагуляции на протяжении 3-12 часов, а затем к 24 часам – в обратном направлении в сторону гипокоагуляции, что, возможно, связано с развитием органной дисфункции и коагулопатией потребления; показатель D-димера имеет также линейную прямую зависимость от уровня ИАГ с пиком содержания на 3 часа экспозиции, причем при всех уровнях ИАГ, более чем 2-х кратный подъем уровня D-димера является статистически значимым ($p < 0,01$).

4. Увеличение интраабдоминального давления вызывает статистически значимое повышение содержания маркера пресептического состояния sCD14 при всех степенях интраабдоминальной гипертензии в 1,2 - 11 раз в сравнении с контролем ($p < 0,01$); продолжительность интраабдоминальной гипертензии от 12 до 24 часов вызывает статистически значимое повышение концентрации sCD14 ($p < 0,01$) при любых цифрах внутрибрюшного давления; таким образом, белок sCD14 может рассматриваться как ранний биомаркер пресептического состояния при интраабдоминальной гипертензии, свидетельствующий о появлении грамотрицательной флоры в крови, как следствие энтерогенной транслокации микроорганизмов в кровоток.

5. Активация и статистически значимое повышение уровня протеина p-53 в 1,2-1,6 раз ($p < 0,01$), и как следствие, высокая апоптотическая активность организма, отмечается в самые ранние сроки (3 часа) от начала воздействия ИАГ любой степени. В дальнейшем через 12 часов и позднее его содержание

резко падает, что свидетельствует о снижении репаративной активности и сопротивляемости организма, а также истощении антиоксидантной защиты.

6. Разнонаправленные изменения гемоксигеназы-1 в зависимости от времени и степени интраабдоминальной гипертензии свидетельствует о значении этого фермента как белка-адаптогена. Отсутствие выраженных изменений в содержании гемоксигеназы-1 в сыворотке крови вероятнее всего свидетельствует об отсутствии положительного влияния этого фермента на выработку противовоспалительных, цитопротективных факторов при интраабдоминальной гипертензии.

7. ИАГ любой степени вызывает различные патоморфологические изменения внутренних органов. Перицеллюлярный отек, полнокровие капилляров и вен, единичные очаговые кровоизлияния появляются уже в группах с ИАД 15 мм рт. ст. в течение 3 часов, наиболее яркие и значимые изменения наблюдаются со стороны сердца - некроз и фрагментация кардиомиоцитов, очаговые кровоизлияния в миокарде; лёгких - дис- и ателектазы, фибринойдный некроз; печени - полнокровие центральной вены печеночной доли, некроз гепатоцитов; почек - кровоизлияния в мозговом и/или корковом слое почек, дистрофия эпителия почечных канальцев; головного мозга - глиоз, очаги энцефаломалии, кровоизлияния. Статистическая значимость необратимых изменений со стороны внутренних органов регистрируется в основном при ИАД 25 и 35 мм рт. ст. при любой экспозиции, достигая максимума в группах 35 мм рт. ст. в течение 12 и 24 часов. Со стороны кишечника морфологических изменений при ИАГ выявлено не было.

8. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью патоморфологических изменений внутренних органов и концентрацией маркера-"пресепсина" sCD14 ($p<0,01$); корреляционная взаимосвязь между содержанием РФМК и патоморфологическими изменениями внутренних органов: очаговые кровоизлияния в миокард и легкие, полнокровие вен печени, перицеллюлярный отёк головного мозга ($p<0,01$).

Исполнитель Матюшко Д. Н.