

# ІНТЕГРАТИВНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ: ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ\*

УДК: 617-005.1-07

Вастьянов Р. С., Савицький І. В., Руснак С. В., Остапенко І. О., Наговіцин О. П.

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ПОРІВНЯННЯ КРОВОТЕЧ В АКУШЕРСЬКІЙ ТА ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Одеський національний медичний університет

*Кровотеча посідає перші місця за рівнем летального виходу серед усіх вікових груп населення. Так, кількість померлих жінок в акушерській практиці кожного року сягає 128 тисяч на рік, що статистично виражається 1,7 на 1 000 пологів. Дані при шлунково-кишкових кровотечах не менш обнадійливі - 423 – 464 на 100 000 чоловік. Мета дослідження: порівняти в клінічних умовах патофізіологічні показники кровотеч, які підлягали хірургічному та консервативному гемостазу, які виникали в хірургічній та акушерсько-гінекологічній практиці. Проводилось когортне дослідження на 29 роділлях які розроджені шляхом кесаревого розтину. Та 26 пацієнтів зі шлунково-кишковою кровотечею, яким проведений локальний гемостаз. Летальність у першій групі – 0 %, в другій – 7,7 %. Загальна крововтрата в першій групі сягала - 579,2±39,6 мл., а в 2-ій групі – у 38,5 % методами оцінки не визначався, 7,7 % пацієнтів компенсована стадія крововтрати, у решти субкомпенсована крововтрата. Близько 69,2 % пацієнтів в першій групі мали ускладнення зі сторони кровотечі. На початку кровотечі різниця між систолічним та діастолічним артеріальним тиском у першій групі – 40 мм.рт.ст.; в другій – 31,4 мм.рт.ст. Тахікардія відмічалась в другій групі піддослідних. Після лікування різниця між показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску в першому випадку – 36,8 мм.рт.ст., в той же час в другому – 19,3 мм.рт.ст. Отже, при патофізіологічному порівнянні кровотеч відмічається значно менш виражені показники крововтрати в акушерсько-гінекологічних хворих в порівнянні з хірургічними. Така закономірність в обраних групах пояснюється віковими особливостями та хірургічною контрольованістю крововтрати.*

Ключові слова: кровотрата, шлунково-кишкова кровотеча, акушерська кровотеча, кесарів розтин, локальний ендоскопічний гемостаз.

Кровотеча посідає перші місця за рівнем летального виходу серед усіх вікових груп населення [1,2]. З клінічної точки зору вона має найбільшу вагу в акушерській та хірургічній практиці.

За даними ВООЗ, у світі виникає близько 14 млн. кровотеч щороку лише в акушерській практиці. Це при тому, що практично всі фізіологічні пологи протікають з фізіологічною крововтратою, яка не повинна перевищувати 0,5 % від маси тіла породіллі. Кількість померлих жінок кожного року сягає 128 тисяч на рік, що статистично виражається 1,7 на 1 000 пологів. Лідируюче місце патологія займає в материнській смертності, що виражається в 2,5 % - 8 % пологів. В Україні займає 2-ге місце в материнській смертності, при тому, що в літературних джерелах відмічається факт постійного рівня протягом останніх 20 років [3]. Статистичних даних стосовно аномальних маткових кровотеч в Україні в цілому не має [4].

На сьогоднішній день акушерсько-гінекологічна та анестезіологічна допомога не має єдиних алгоритмів на всіх етапах допомоги при кровотечах [5,6].

Не оминула патологія і хірургічну практику, де відмічається високими незадовільними показниками здоров'я населення [7]. Так, лише якщо брати до уваги лише шлунково-кишкову кровотечу, яка лише в США має первинну захворюваність – 55 – 62 на 100 000 чоловік з летальністю у 6 – 10 %. В країнах Євросоюзу – 48 – 144 на 100 000 чоловік первинна захворюваність з летальністю, лише у Великобританії, – 4 – 10 %. Ситуація в Україні більш катастрофічна. Первинна захворюваність коливається в діапазоні – 423 – 464 на 100 000 чоловік [8,9]. Випадки летальності в офіційних джерелах істотно занижуються і наводяться дані про рецидив кровотеч в розмірі – 7,1 – 13,2 %, та летальністю після ло-

\* Матеріали надані оргкомітетом VII Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичної конференції «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвяченої 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (м. Полтава 11-12 жовтня 2018 р.)

кального гемостазу у 1,1 %. Нами після проведення досліджень приводилась цифра у 3,8 %, а в деяких випадках до фатальних – 7,7 % [10].

**Мета дослідження**

Порівняти в клінічних умовах патофізіологічні показники кровотеч, які підлягали хірургічному та консервативному гемостазу, які виникали в хірургічній та акушерсько-гінекологічній практиці.

**Матеріали та методи**

В обох випадках проводились когортні клінічні дослідження. З акушерсько-гінекологічної сторони взяті 29 породіль, які були родорозроджені шляхом кесаревого розтину на базі пологового-гінекологічного відділення Балтського госпітального округу Одеської області.

З хірургічної сторони взято 26 хворих які пройшли стаціонарне лікування на базі міського центру шлунково-кишкових кровотеч та політравми міста Одеси.

В обох випадках надавалась допомога відповідно стандартам медичної допомоги, які прийняті в Україні. Всі результати оброблено математично та статистично.

**Результати та їх обговорення**

В 1-ій групі породіллі, які родорозрішені шляхом кесаревого розтину. Пацієнти 2-ї групи - це пацієнти, які підлягали хірургічному гемостазу при шлунково-кишковій кровотечі.

Середній вік пацієнтів 1-ї групи - 25,9±3,5 роки, в той же час 2-ї групи 67,5±9,0 роки. Середнє значення проведення терапії в акушерських па-

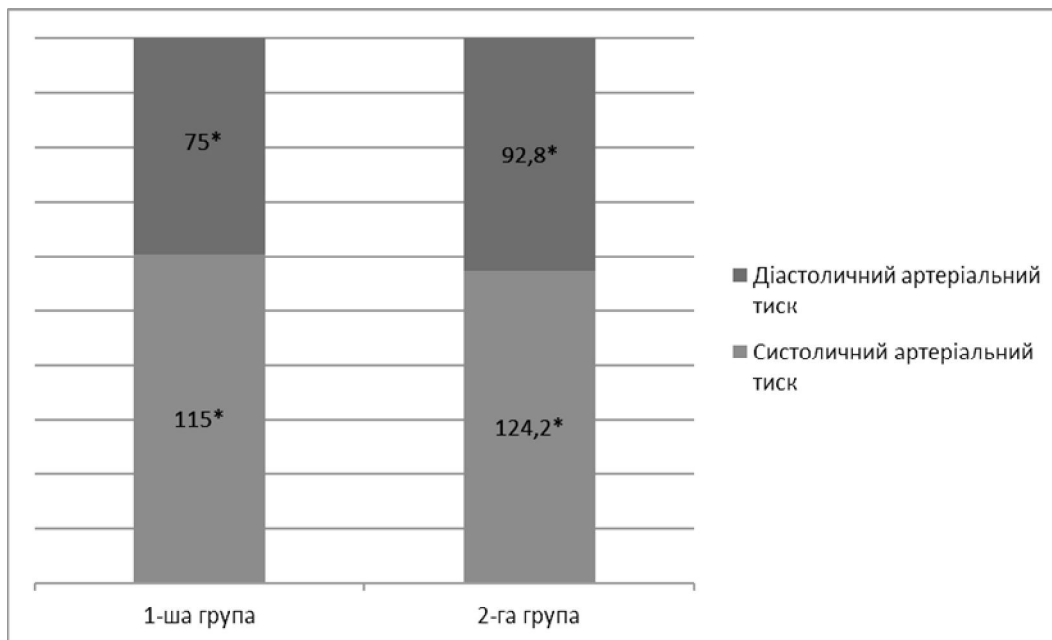
цієнтів сягала – 2,2 ліжко-дні, а хірургічних в середньому 4,5 ліжко-днів. Акушерським пацієнтам проведено відкритий метод оперативного втручання – лапаротомія з доступом за Пфаненштилем з травмуванням порожнистого органа (матки) розрізом в нижньому сегменті модифікацією по Гусакову, або по Дрефлеру. Хірургічних хворих прооперовано локальним гемостазом (прошивання судин, клепування, склерозування), без пошкодження порожнистого органу.

Відмічається факт, що кровотеча в 2-ій групі практично у всіх випадках розпочиналась самостійно на догоспітальному етапі. А в акушерських хворих такий вид кровотечі прослідковувався у 10,3 % пацієнтів, а у інших 89,7 % крововтрату відмічали інтраопераційно. Післяопераційний період в акушерських хворих був на 50 % більший в порівнянні з хірургічними.

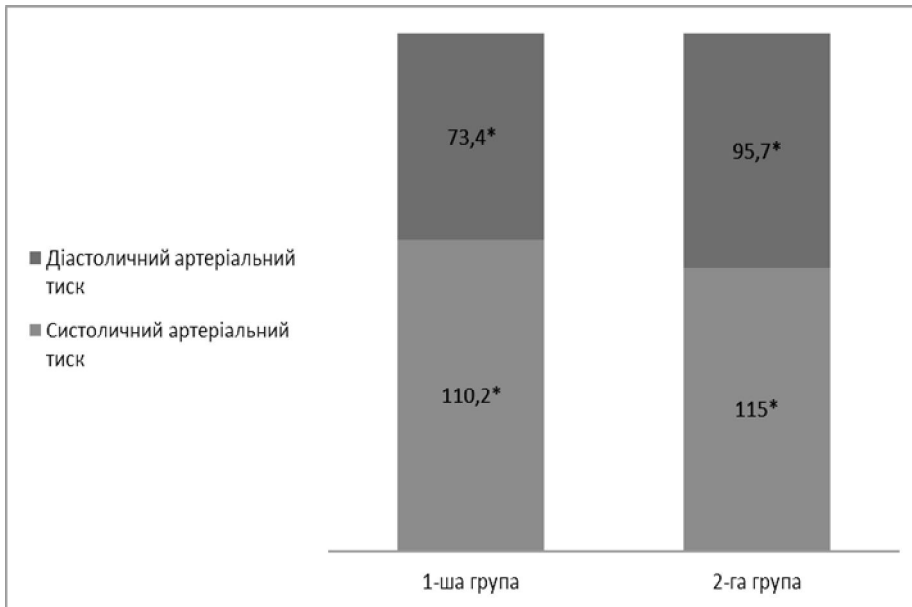
Загальна крововтрата в першій групі сягала - 579,2±39,6 мл., а в 2-ій групі – у 38,5 % методами оцінки не визначався, 7,7 % пацієнтів компенсована стадія крововтрати, у решти субкомпенсована крововтрата.

При аналізі отриманих результатів по виникненню ускладнень: 1-ша група – без ускладнень; 2-га група геморагічний шок – 18 (69,2%), загострення супутньої патології – 18 (69,2%), постгеморагічна анемія – 20 (77,0%) випадків. Рецидиви кровотеч: 1-ша група – 0 %, 2-га група - 15,4%. Летальність: 1-ша група – 0 %, 2-га група – 7,7 %.

Показники артеріального тиску у пацієнтів перед оперативними втручаннями:



Мал. 1 Показники артеріального тиску перед оперативними кровотечами. \* - p<0,05.



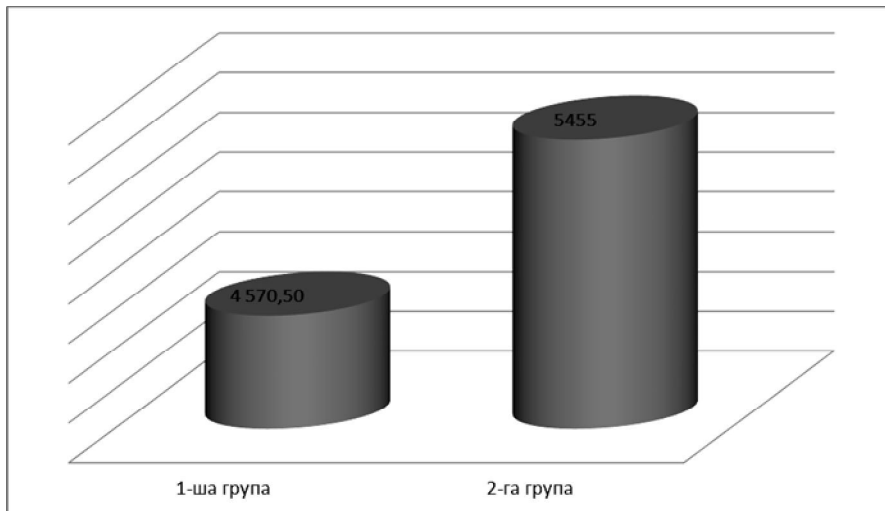
Мал. 2 Показники артеріального тиску після хірургічного лікування. \* -  $p < 0,05$ .

Різниця між систолічним та діастолічним артеріальним тиском у першій групі – 40 мм.рт.ст.; в другій – 31,4 мм.рт.ст. Тахікардія відмічалась в другій групі піддослідних.

Різниця між показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску в першому випа-

дку – 36,8 мм.рт.ст., в той же час в другому – 19,3 мм.рт.ст.

Розмір інфузійної терапії підраховали на до госпітальному, інтраопераційному та післяопераційному періодах. В порівняння дані подано в діаграмі:



### Обговорення

Дослідженні чітко встановлено факт контролюваності кровотечі, а, в подальшому, виникненні ускладнень, у пацієнтів з кровотечею на госпітальному етапі. Сучасні методи профілактики не витримують критики стосовно спонтанного виникнення патологічного стану.

Хірургічні пацієнти, через свій значний вік, мають більше супутніх патологій, які негативно відображаються на лікуванні таких хворих, у порівнянні з акушерськими хворими. Відмічається значна летальність у 2-ій групі яка навіть не порівнюється з її відсутністю у 1-й групі.

Хірургічний гемостаз зменшує загальну кількість лікування в порівнянні з менш інвазивними

методами. Але при наявності супутньої патології та значного віку відкритий хірургічний гемостаз у 2-й групі призвів би до більших показників летальності.

За рахунок кращої компенсації акушерських хворих, загальна крововтрата відмічалась меншою в порівнянні з хірургічними. Підкреслимо той факт, що у групі з хірургічних хворих були пацієнти на рівні акушерських, за віковим порівнянням. За рахунок цього значення артеріального тиску мінімально відмічалось у двох групах.

Розмір крововтрати значною мірою краще обрахувати при виникненні її інтраопераційно, аніж на до-операційних етапах. Незважаючи на розширений оперативний прийом в акушерських хворих, їх патологічний стан потребує меншої

медикаментозної та інфузійно-трансфузійної підтримки. Що мало можливість сказати про хірургічних хворих в яких патологічний стан виник до періоду оперативного втручання, який в подальшому і потребує більшого розміру інфузійно-трансфузійної підтримки та в деяких випадках повторних оперативних втручань.

Отже, при патофізіологічному порівнянні кровотеч відмічається значно менш виражені показники крововтрати в акушерсько-гінекологічних хворих в порівнянні з хірургічними. Така закономірність в обраних групах пояснюється віковими особливостями та хірургічною контрольною крововтрати.

### References

1. Timerbulatov ShM., Sagitov RB., Timerbulatov VM. Oprudelenie obyoma i stepeni ostroy [Determination of volume and degree of acute blood loss]. Klinicheskaya i eksperimentalnaya khirurgiya. 2012. 2: 69 - 72. (Russia)
2. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 977 "Caesarean section" dated December 27, 2011

3. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 205 "Obstetric bleeding" dated March 24, 2014
4. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 353 "Abnormal uterine bleeding" dated April 26, 2016.
5. Shifman EM, Kulikov OV, Belomestnov R. Intensivnaya terapiya i anestesiiya pri krvopoteri v akusherstvi. [Intensive therapy and anesthesia in blood loss in obstetrics]. Anestesiologiya i reanimatologiya. 2014. 1: 76-78. (Russia)
6. Ostromensky VV, Borisov AV. Sovremennyye podkhody k profilaktike i lecheniyu poslerodovoy krvotekheniy. [Modern approaches to the prevention and treatment of postpartum hemorrhages]. Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. 2017. 17 (3): 74 - 77. (Russia)
7. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 613 "Peptic ulcer of the stomach and duodenum in adults" dated September 3, 2014
8. Innovative technologies of surgical treatment of acute gastrointestinal bleeding / LY. Kovalchuk, EM. Shepetko, VO. Shaprin and others. The submission for the State Prize of Ukraine in the field of surgery - Ternopil, 2013. - 10 p.
9. Timerbulatov VM, Timerbulatov ShV, Sagitov RB. Hemostaz pri ostrich zelydchno-kisehnykh krvotekheniy. [Hemostasis in acute gastrointestinal bleeding]. Chiruriya. Zhurnal imeni M.I. Purogova. 2010 3: 20-26. (Russia)
10. Rusnak SV. Ephektivnist' medikamentoznogo gemostazy pruzhlynkovich krvotekchakh vrazhkovogo genezy. [Effectiveness of medicinal hemostasis in gastrointestinal bleeding of gastric ulcer]. Zhurnal tez dopovidey konph. Z miznarodnoy ychast' "Sychnasni praktichni ta teoretichni aspektu klinichnoi medycyny" pruzvychena 85-richchy z dny zasnuvanny SNT ONMedU . 2015: 183 - 184. (Ukrainian)

### Реферат

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ В АКУШЕРСКОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Вастьянов Р. С., Савицкий И. В., Руснак С. В., Остапенко И. О., Наговицын А. П.

Ключевые слова: кровопотеря, желудочно-кишечное кровотечение, акушерское кровотечение, кесарево сечение, локальный эндоскопический гемостаз.

Кровотечение занимает первые места по уровню летального исхода среди всех возрастных групп населения. Так, количество умерших женщин в акушерской практике каждый год достигает 128 000 в год, что статистически выражается 1,7 на 1000 родов. Данные при желудочно-кишечных кровотечениях не менее обнадеживающие - 423 - 464 на 100 000 человек. Цель исследования сравнить в клинических условиях патофизиологические показатели кровотечений, подлежащих хирургическому и консервативному гемостазу, которые возникали в хирургической и акушерско-гинекологической практике. Проводилось когортное исследование на 29 роженицах, которые родоразрешены путем кесарева сечения, и 26 пациентках с желудочно-кишечным кровотечением, которым проведен локальный гемостаз. Летальность в первой группе - 0%, во второй - 7,7%. Общая кровопотеря в первой группе достигала - 579,2 ± 39,6 мл. А во второй группе - у 38,5% методами оценки не определялся, 7,7% пациентов компенсирована стадия кровопотери, в остальных субкомпенсированная кровопотеря. Около 69,2% пациентов в первой группе имели осложнения со стороны кровотечения. В начале кровотечения разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением в первой группе - 40 мм.рт.ст.; во второй - 31,4 мм.рт.ст. Тахикардия отмечалась во второй группе испытуемых. После лечения разница между показателями систолического и диастолического артериального давления в первом случае - 36,8 мм.рт.ст., в то же время во втором - 19,3 мм.рт.ст. Следовательно, при патофизиологическом сравнении кровотечений отмечается значительно менее выраженные показатели кровопотери у акушерско-гинекологических больных по сравнению с хирургическими. Такая закономерность в избранных группах объясняется возрастными особенностями и хирургической контролируемостью кровопотери.

### Summary

PATHOPHYSIOLOGICAL COMPARISON OF BLEEDING IN OBSTETRIC AND SURGICAL PRACTICE

Vastyanov R. S., Savitsky I. V., Rusnak S. V., Ostapenko I. O., Nagovitsin O. P.

Key words: blood loss, gastrointestinal bleeding, obstetric bleeding, caesarean section, local endoscopic haemostasis.

Bleeding ranks the leading position among the causes of deaths among all age groups. For instance, the number of women died of direct or indirect obstetric causes reaches 128,000 cases per year, i. e. 1.7 per 1 000 of parturitions. Data on gastrointestinal bleeding are far from being less alarming: 423 - 464 cases of bleeding per 100 000 people. The purpose of the study was to compare the pathophysiological parameters of bleedings subjected to surgical and conservative haemostasis that arose in surgical, obstetric and gynaecological practices. A cohort study included 29 pregnant women who gave birth by Caesarean section, and 26 patients with gastrointestinal bleeding who were supported by local haemostasis. No mortality was registered in the first group, while in the second group mortality made up 7.7%. The total blood loss in the first group reached 579.2 ± 39.6 ml, while in the 2nd group in 38.5% of cases the extensiveness of blood loss was not determined by the methods of assessment, and 7.7% of patients had compensated stage of blood loss, and the rest had sub compensated blood loss. About 69.2% of

patients in the first group developed complications resulted from bleeding. At the beginning of the bleeding, the difference between systolic and diastolic blood pressure in the first group was 40 mm Hg, while in the second this was 31.4 mm Hg. Tachycardia was noted in the second group. Following the treatment, the difference between systolic and diastolic blood pressure in the first case made up 36.8 mm Hg, while in the second it was 19.3 mm Hg. Consequently, when comparing the pathophysiological parameters of bleeding, we may state the blood loss indices in obstetric and gynaecological patients are less marked than those in surgical practice. Such a pattern in the selected groups can be explained by age-related features and surgical controllability of blood loss.

УДК 615.277:616-006.6

**Дудка Є. А., Щудрова Т. С., Петрюк А. Є., Заморський І. І.**

## **ВПЛИВ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК, ІНДУКОВАНОГО АЦЕТАМІНОФЕНОМ**

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

*В експериментах на 24 лабораторних нелінійних білих щурах досліджено вплив мелатоніну (5 мг/кг) на морфофункціональний стан нирок за умов розвитку ацетамінофен-індукованого гострого пошкодження нирок. Встановлено, що одноразове введення ацетамінофену дозою 750 мг/кг призводить до пошкодження переважно проксимальних канальців нефрону, що виявляється некрозом 12% та поширеними дегенеративними змінами у 50% канальцевих клітин за даними гістологічного дослідження. При цьому спостерігається порушення функції нирок, на що вказує зменшення діурезу в 1,6 рази, зниження швидкості клубочкової фільтрації в 2 рази, збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові в 1,7 рази, зростання протеїнуриї та фракційної екскреції іонів натрію в 3,3 рази, що підтверджує порушення реабсорбційної здатності нефронів. Виявлено, що одноразове застосування мелатоніну виявляє цитопротекторний ефект щодо епітеліоцитів ниркових канальців, значно обмежуючи ступінь та поширеність гістопатологічних змін, та, відповідно, попереджуючи розвиток токсичної нефропатії, що підтверджується нормалізацією більшості показників: зростанням діурезу в 1,3 рази, швидкості клубочкової фільтрації в 1,6 рази, реабсорбції іонів натрію на 2%, зниженням креатинінемії та протеїнуриї порівняно до показників нелікованих тварин. Отримані дані щодо ефективності профілактичного застосування мелатоніну після введення токсичної дози ацетамінофену вказують на нефропротекторну активність пінеального гормону, обумовлену його здатністю впливати на ключові ланки патогенезу даної патології. Результати проведеного дослідження обґрунтовують перспективність подальшого експериментального вивчення впливу екзогенного мелатоніну на перебіг ниркової патології різного ґенезу.*

Ключові слова: ацетамінофен-індуковане гостре пошкодження нирок, мелатонін, нефропротекція

### **Вступ**

Гостре пошкодження нирок (ГПН) це клінічний синдром, що ускладнює перебіг захворювань та погіршує прогноз значної кількості госпіталізованих пацієнтів. Згідно сучасних уявлень з позиції базових дисциплін та даних клінічних досліджень, ГПН розглядається не як недостатність одного органу, а як синдром, при якому нирка відіграє провідну роль у розвитку мультиорганної дисфункції [1,2]. При цьому у багатьох пацієнтів розвиток синдрому спровокований комплексом етіологічних чинників ішемічного, септичного чи нефротоксичного характеру, вплив яких призводить до пошкодження клітин ниркових канальців та порушення функції нирок. Рання діагностика та розуміння патофізіологічних механізмів розвитку різних клінічних варіантів синдрому є надзвичайно важливими для пошуку та впровадження ефективних терапевтичних методів профілактики та лікування.

Нефротоксичність є одним з основних побічних ефектів лікарських засобів, та може бути результатом гемодинамічних змін, прямого токсичного впливу на клітини канальців чи інтерстицій, або порушення ренальної екскреції [2]. Ацетамі-

нофен (парацетамол) широко застосовується як анагетик та антипіретик, основним токсичним ефектом якого при застосуванні високих доз є пошкодження печінки, що розвивається у 3-26% випадків [3,4]. Поряд із цим відомо, що передозування ацетамінофену призводить до розвитку ГПН у 2-10% пацієнтів, при цьому у частини пацієнтів ступінь ураження нирок не корелює із ступенем порушення функції печінки. З іншого боку, розвиток у 40-80% пацієнтів ГПН за наявності гострого пошкодження печінки значно погіршує прогноз та є одним з основних показів до трансплантації печінки [4,5]. Токсичність ацетамінофену обумовлена надлишковим утворенням під впливом ензимів цитохрому P450 високореактивного метаболіту N-ацетил-парабензохіноніміну, який за звичайних умов швидко інактивується шляхом зв'язування з глутатіоном. Накопичення токсичного метаболіту виснажує запаси глутатіону, а його зв'язування з сульфгідрильними групами білків призводить до мітохондріальної дисфункції з розвитком окисного стресу, порушенням енергетичного метаболізму, вивільненням апоптоз-індукуючого фактору та проапоптотичних білків з наступною індукцією