



Рис. 5. Динамика отношений в семье у пациентов с туберкулезом (в процентах респондентов)

образования, форма заболевания. Выявленные факты следует учитывать при планировании медико-социальной помощи пациентам с туберкулезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амлаев К. Р., Муравьева В. Н., Абросимова Ю. Е. Изучение качества жизни жителей как базис для разработки стратегии здоровья // Профилактика заболеваний и укрепл. здоровья. – 2007. – № 3. – С. 35–38.
2. Амлаев К. Р. К вопросу об изучении влияния некоторых социально-экономических факторов на здоровье // Профилактика заболеваний и укрепл. здоровья. – 2007. – № 5. – С. 8–11.
3. Амлаев К. Р., Муравьева В. Н., Абросимова Ю. Е. Комплексная оценка воздействия на здоровье различных фак-

торов // Профилактика заболеваний и укрепл. здоровья. – 2008. – № 6. – С. 34–44.

4. Васильев А. Л. Качество жизни [Электронный ресурс] – 2005. URL: <http://www.advtech.ru/vniite/lifequal.htm> (дата обращения 12.11.11).

5. Гнездилова Е. В. Качество жизни у инвалидов по туберкулезу легких // Материалы Восьмого национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 1998. – С. 481.

6. Дерманов И. Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития / Под ред. И. Б. Дерманова. – СПб, 2002. – С. 126–128.

7. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – С. 320.

Поступила 16.12.2014

И. М. КОЛЕСНИК¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ², В. А. ЛАЗАРЕНКО¹

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВАРДЕНАФИЛА ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В ХИРУРГИИ

¹Кафедра хирургических болезней ФПО

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,
Россия, 305000, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; тел. 8 960 690 58 34. E-mail: kolesnik_inga@mail.ru;

²кафедра фармакологии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. 8 910 314 73 93. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Исследована возможность применения варденафила для фармакологического прекондиционирования в хирургии. Эксперимент проведен на крысах линии Wistar. Определено влияние варденафила на выживаемость

изолированного кожного лоскута на питающей ножке и состояние микроциркуляторного русла в ишемизированной скелетной мышце в сравнении с эффектом дистантного ишемического прекондиционирования. Выявлено, что варденафил увеличивает выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке и стимулирует неоангиогенез в ишемизированной мышце голени крысы.

Ключевые слова: прекондиционирование, варденафил, ишемия, неоангиогенез.

I. M. KOLESNIK¹, M. V. POKROVSKIY², V. A. LASARENKO¹

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF AN OPPORTUNITY OF THE USE OF VARDENAFIL FOR PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING IN SURGERY

¹*Department of surgical diseases of FPE Kursk state medical university, Russia, 305000, Kursk, K. Marx str., 3; tel. 8 960 690 58 34. E-mail: kolesnik_inga@mail.ru;*

²*department of pharmacology Belgorod state national research university, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str., 85; tel. 8 910 314 73 93. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru*

The possibility of vardenafil using for pharmacological preconditioning in surgery is studied. Experiment was carried out on Wistar rats. The influence of vardenafil on the survival of pedicled isolated skin flap and the state of the microvasculature in the ischemic skeletal muscle was defined in comparison with the effect of distant ischemic preconditioning. It was revealed that vardenafil improves survival of pedicled isolated skin flap and stimulates angiogenesis in the ischemic leg muscles of rat.

Key words: preconditioning, vardenafil, ischemia, neoangiogenesis.

В любом живом организме заложены сложные механизмы самосохранения и восстановления. Задача современной медицины – изучить и найти способы их активации. Вот почему феномен ишемического прекондиционирования заслуживает самого детального изучения [5]. Эффекты прекондиционирования – цитопротекция и неоангиогенез, лежащие в основе восстановительных процессов, важны в хирургии. Открытие дистантного ишемического прекондиционирования доказало, что процесс имеет не локальный характер, а представляет собой систему многоуровневого дублирования, включающую гуморальный компонент [6, 7]. Последнее дало начало эры фармакологического прекондиционирования. Внедрение в практику фармакологических средств, способствующих активации и продлению этого естественного защитного механизма, позволит значительно улучшить результаты лечения. Известен ряд препаратов, способных инициировать процесс без ишемического эпизода [1], однако этот вопрос продолжает быть открытым.

Настоящее исследование посвящено изучению возможности применения варденафила для фармакологического прекондиционирования. Изучено влияние варденафила на выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке и состояние микроциркуляторного русла в ишемизированной скелетной мышце в сравнении

с эффектом дистантного ишемического прекондиционирования.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 260 крысах линии Wistar массой 220–250 г. Каждая группа формировалась не менее чем из десяти крыс.

Моделирование изолированного кожного лоскута на питающей ножке проводилось на вторые сутки эксперимента. Степень его выживаемости оценивали на пятые сутки после моделирования (6-е сутки эксперимента) планиметрически по Автандилову, измеряя площадь выжившей ткани. В дальнейшем рассчитывали показатель выживаемости (отношение площади выжившей ткани к изначальной площади лоскута × 100%) [2, 3].

Ишемию скелетной мышцы моделировали на правой голени крысы оперативным удалением бедренной, подколенной, передней и задней большеберцовых артерий. Следует отметить характерные особенности строения артериального русла крыс. Наружная подвздошная артерия разделяется на срамно-тазовый ствол и бедренную артерию. Бедренная артерия является непосредственным продолжением наружной подвздошной артерии и проходит по медиальной поверхности бедра, переходя дистально в подколенную артерию. Кроме мелких ветвей от бедренной артерии отходит довольно крупная артерия сафена (a. saphena), которая является ана-

логом глубокой бедренной артерии человека. Эта артерия кровоснабжает большую приводящую, полуперепончатую, полусухожильную и стройную мышцы и образует коленное сплетение. Около полусухожильной мышцы от артерии сафена отходят две дистальные ветви, участвующие в кровоснабжении голени и стопы. Подколенная артерия, являющаяся продолжением бедренной артерии, дистально разделяется на переднюю и заднюю большеберцовые артерии, снабжающие кровью голень и стопу [3]. Анализ анатомического строения задней конечности крысы показал, что ввиду особенностей ветвления артерий нижних конечностей для создания модели ишемии тканей целесообразно выполнять перевязку бедренной артерии непосредственно перед отхождением от нее а. saphena. В литературе описаны способы моделирования ишемии, которые включают перевязку бедренной артерии у места отхождения, у места деления, а также перевязку всех ее ветвей на бедре. Нами в дополнение к указанному способу предпринято удаление участка магистрального сосуда конечности для предотвращения образования прямых анастомозов по «vasa vasorum». Данная модификация модели приводит к развитию ишемии крайне тяжелой степени [3]. Состояние микроциркуляторного русла в мышцах голени оценивали по уровню микроциркуляции и результатам морфологического исследования. Уровень микроциркуляции в мышцах голени определяли при помощи оборудования производства компании «Biopac systems»: полиграфа MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии LDF100C и игольчатого датчика TSD 144. Регистрацию и обработку результатов лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) производили с помощью программы «AcqKnowledge» версии 4.2. Запись кривой уровня микроциркуляции осуществляли в пяти точках (середина длины мышцы, точки на 3–5 мм выше и ниже, латеральнее и медиальнее первой) в течение 30 секунд в каждой точке. Из полученных пяти значений выводили среднее, которое вносили в протокол и принимали за уровень микроциркуляции в мышцах голени у данного животного. Из 10 полученных значений рассчитывали среднее, которое принимали за уровень микроциркуляции в данной группе животных на данном сроке исследования [3, 4]. Морфологическое исследование выполняли на материале стандартных участков мышц, взятых после выведения животных из эксперимента. Обработку материала производили по стандартной методике с фиксацией в формалине, заливкой в парафин, окраской гематоксилином и эозином. Общеморфологическое и морфометрическое исследование выполняли с применением системы для сканирования и архивирования изображений «MiraxDesk». Животных выводили из эксперимен-

та на 21-е и 28-е сутки после операции. По литературным данным, после моделирования ишемии мышц голени уровень микроциркуляции в них резко снижается, его восстановление начинается лишь после 10 суток, однако до 90 суток остается достоверно ниже значения, зарегистрированного в группе интактных животных [3, 4]. Учитывая результаты, полученные при анализе возможности компенсаторного восстановления регионарного кровообращения в применяемой нами модели, а также литературные данные, как наиболее информативные расценили 28-е сутки, 21-е рассматривали как промежуточные.

Дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИП) проводили 10-минутным пережатием левой бедренной артерии с последующей 30-минутной реперфузией непосредственно перед моделированием патологии, затем каждые 46 часов первые семь суток эксперимента [2, 3].

Варденафил вводили внутривенно в суточной дозе 0,5 мг/кг каждые 46 часов первые 7 суток эксперимента. Такая схема обусловлена тем, что через 46 часов эффект прекондиционирования ослабевает [1, 6], и именно в первые 7 суток эффективна активация неоангиогенеза в ишемизированной мышце.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе «Microsoft Excel» версии 10.0 при помощи средств пакета анализа. Описательная статистика применялась для нахождения среднего значения (M) показателей и ошибки среднего (m). Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями использовался для сравнения соответствующих показателей в различных группах животных и определения достоверности различий между ними. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При моделировании кожного лоскута на питающей ножке выживает часть его длины, превосходящая ширину основания не более чем в 2 раза. Мы заведомо моделировали лоскут, длина которого в 4 раза превосходила ширину основания.

На пятые сутки в контрольной группе площадь выжившей ткани составила $1,59 \pm 0,03$ см², показатель выживаемости – 40% от изначальной площади (4 см²). Все изучаемые методы коррекции способствовали достоверному увеличению площади выжившей ткани по сравнению с контрольной группой. Проведение дистантного ишемического прекондиционирования – до значения $2,36 \pm 0,09$ см² ($p=0,00001$); введение варденафила – до $3,45 \pm 0,06$ см² ($p<0,05$).

Таким образом, дистантное ишемическое прекондиционирование способствует увеличению выживаемости изолированного кожного лоскута

на питающей ножке. Варденафил в этой модели оказывает аналогичное действие.

Полученные результаты не опровергли наших предположений о способности варденафила инициировать процесс прекодиционирования и привели к необходимости исследования других эффектов.

Прекодиционирование индуцирует экспрессию генов программ, вовлеченных не только в цитопротекцию, но и в восстановительные механизмы [6]. В связи с этим в дальнейшем исследовании нами изучено влияние варденафила на состояние микроциркуляторного русла в ишемизированной скелетной мышце.

Среднее значение уровня микроциркуляции в интактной мышце голени крыс составляет 526 ± 34 ПЕ. Результат не имеет значимых отличий от результатов, полученных другими авторами, применявшими данную модель.

В группе ложнооперированных животных среднее значение уровня микроциркуляции в мышцах правой голени составляет на 21-е сутки 527 ± 10 ПЕ, на 28-е сутки – 532 ± 33 ПЕ. На всех сроках результаты лазерной доплерографической флоуметрии не имеют достоверных отличий от показателей в группе интактных животных – 526 ± 34 ПЕ ($p=0,19$; $p=0,43$ соответственно). При гистологическом исследовании отличий от строения интактных мышц также не выявлено.

При моделировании ишемии мышц голени уровень микроциркуляции на 21-е сутки – 322 ± 7 ПЕ, на 28-е – 361 ± 8 ПЕ, что достоверно ниже значения в интактной мышце ($p < 0,05$). На 21-е сутки ишемизированная мышца макроскопически выглядела набухшей, в ней имелись крупные участки серовато-коричневатого цвета. Данные участки гистологически представляли собой крупные очаги организующегося некроза с резорбцией некротических волокон и разрастанием грануляционной ткани. На 28-е сутки цвет мышцы нормализовывался, но она выглядела несколько гипотрофичной. При гистологическом исследовании участки резорбируемого некроза были значительно мельче, а в микроциркуляторном русле отмечались полнокровие и новообразование единичных капилляров. Вблизи участков некроза встречались пучки атрофированных мышечных волокон.

При оценке уровня микроциркуляции в опытных группах было выявлено, что проведение дистантного ишемического прекодиционирования, введение варденафила способствуют эффективному и равнозначному повышению уровня регионарного кровотока в ишемизированной мышце голени крыс. Показатели ЛДФ в этих группах достоверно выше таковых в контрольной группе на соответствующем сроке – ДИП: 21-е сутки – 450 ± 8 ПЕ ($p < 0,05$), 28-е сутки – 702 ± 23 ПЕ

($p < 0,05$); варденафила 21-е сутки – 483 ± 20 ПЕ ($p = 0,00001$), 28-е сутки – 824 ± 7 ПЕ ($p = 0,00001$). Уровень микроциркуляции во всех опытных группах на 21-е сутки приближается к показателям в группе интактных животных, а на 28-е сутки значительно выше. То есть можно говорить о том, что компенсаторное восстановление регионарного кровообращения в ишемизированных мышцах животных опытных групп произошло до 28 суток эксперимента. Согласно литературным данным восстановление исходного значения микроциркуляции при применении данной модели наблюдается значительно позже (в срок до 3 месяцев).

При макроскопической оценке мышцы ишемизированной голени крыс после проведения дистантного ишемического прекодиционирования на 21-е и 28-е сутки ишемии не отличались по цвету и виду от интактных. При гистологическом исследовании некротические изменения в них не обнаруживались. Однако в некоторых участках встречались мелкие очаги атрофирующихся миоцитов с пролиферацией клеток перимизия. При большом увеличении в ишемизированных мышцах голени отмечалось усиленное новообразование капилляров, более выраженное на 28-е сутки ишемии. Гистологическое исследование ишемизированных мышц в группе с применением варденафила не выявило достоверных отличий в динамике морфологических изменений по сравнению с данной группой.

Следовательно, в модели ишемии мышц голени дистантное ишемическое прекодиционирование и варденафил оказывают равноценное стимулирующее влияние на неоваскулогенез.

Таким образом, в данном экспериментальном исследовании нами показано, что варденафил в применяемой дозе оказывает эффект, аналогичный дистантному ишемическому прекодиционированию на модели изолированного кожного лоскута на питающей ножке и ишемии мышцы голени крысы, способствуя увеличению выживаемости лоскута и стимуляции неоангиогенеза в ишемизированной мышце.

Фармакологическое прекодиционирование варденафилом наряду с дистантным ишемическим прекодиционированием может рассматриваться как доступный универсальный инструмент предупреждения ишемического повреждения мягких тканей в хирургии. Способность варденафила стимулировать неоангиогенез позволяет изучать возможность его применения как активатора репаративных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов» / Л. А. Бокерия, И. Н. Чичерин. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. – 302 с.

2. Влияние дистантного прекодиционирования на выживаемость ишемизированных тканей / И. М. Колесник, М. В. Покровский, В. А. Лазаренко и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3. № 3. – С. 214–217

3. Колесник И. М. Дистантное и фармакологическое прекодиционирование. Новые возможности применения в хирургии. LAP LAMBERT Academic Publishing. – Saarbrücken, 2012. – 123 с.

4. Фармакологическое прекодиционирование эритроцитинем при ишемии конечности / И. М. Колесник, М. В. Покровский, Т. Г. Покровская (и др.) // Биомедицина. – 2011. – № 4. – С. 90–93.

5. *Bolli R.* Causative role of oxyradicals in myocardial stunning: a proven hypothesis // *Basic. res. cardiol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 156–162.

6. *Dirnagl U.* Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia from experimental strategies to clinical use / U. Dirnagl, K. Becker, A. Meisel // *Lancet.* – 2009. – Vol. 8. № 4. – P. 398–412.

7. *Sommer C.* Ischemic preconditioning: postischemic structural changes in the brain // *J. neuropathol. exp. neurol.* – 2008. – Vol. 67. – P. 85–92.

Поступила 28.11.2014

**А. В. КОСТЫРНОЙ, О. Ю. ГЕРБАЛИ, Д. Е. ВОРОНКОВ,
А. В. КОСЕНКО, С. Н. ВОРОВСКИЙ**

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕРИТОНИТА

*Кафедра хирургии № 1 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,
Россия, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; тел. +79788565696. E-mail: oksana.gerbali@mail.ru*

В данной статье анализируется клинический эффект комплексного подхода к выбору тактики лечебно-хирургического алгоритма у больных с распространенным гнойным перитонитом. Включение в комплекс лечебных мероприятий пациентам, состояние которых характеризовалось особой тяжестью, распространенностью процесса по брюшине и степенью ее загрязнения, адаптированной прогностической интегральной шкалы, позволяющей оценить тяжесть состояния пациентов с плановыми этапными санациями брюшины в послеоперационном периоде, позволило сократить койко-день с $54,6 \pm 4,7$ до $37,8 \pm 3,2$ сут. и уменьшить количество осложнений.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, лечебно-хирургическая тактика.

A. V. KOSTYRNOY, O. Y. GERBALI, D. E. VORONKOV, A. V. KOSENKO, S. N. VOROVSKY

PERITONITIS QUESTIONS AT ISSUE

*Chair of surgery № 1 Medical academy named after S. I. Georgievskiy of the Federal state autonomous educational institution of higher education «Crimean federal university named after V. I. Vernadskiy»,
Russia, 295006, Simferopol, Lenin's 5/7 parkway,
tel. +79788565696. E-mail: oksana.gerbali@mail.ru*

In given article the clinical effect of the complex approach to a choice of tactics of medical-surgical algorithm at patients with a widespread purulent peritonitis is analyzed. Inclusion in a complex of medical actions to the patients which condition was characterised by special weight, prevalence of process on abdominal and degree of its pollution adapted prognostic the integrated scale, allowing to estimate weight of a condition of patients with planned sanitation of abdominal in the postoperative period has allowed to reduce day in the hospital with $54,6 \pm 4,7$ day to $37,8 \pm 3,2$ day and to reduce quantity of complications.

Key words: widespread purulent peritonitis, medical-surgical tactics.

«Я и мои современники воспитаны в страхе перед богом и перитонитом» – так в 1876 г. охарактеризовал проблему перитонита Вегнер [9]. В настоящее время проблема перитонита не стала менее актуальной. Оптимизм, навеянный эрой антибиотиков, экстракорпоральные методики деток-

сикации не оправдали себя. Различные методы дренирования в значительной части наблюдений не предотвращают тяжелых послеоперационных осложнений, требующих неоднократных оперативных вмешательств. О нерешенности данной проблемы свидетельствует высокая летальность,