

- висимости от клинико-лабораторных показателей: дис. ...канд. мед. наук : 14.01.16 / Кампос Елена Диеговна; Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – Москва, 2018. – 215 с.
4. Фармакологический обзор адъювантных средств в современной фтизиатрии / П. А. Гудзь, Д. Ю. Семенов, Е. А. Сейтов [и др.] // Вестник НовГУ. – 2020. – № 4 (120). – С. 60–69. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).60-69](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69)
  5. Global tuberculosis report 2021. – Geneva: World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  6. Working Group on New TB Drugs. – Available at: [www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical](http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical).
  7. NIH. PNU-100480 In Newly Diagnosed, Drug Sensitive Patients With Pulmonary TB; Early Bactericidal Activity; Whole Blood Assay U.S. National Library of Medicine. – Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225640>.
  8. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. – 2018. – Available at: [www.who.int/tb/publications/2018/](http://www.who.int/tb/publications/2018/).
  9. Sya, I. K. Vitamin C: a natural inhibitor of cell wall functions and stress response in mycobacteria / K. Sya, I. D. Chatterji // Adv. Exp. Med. Biol. – 2018. – Vol. 1112. – P. 321–332.
  10. The oxidative stress network of *Mycobacterium tuberculosis* reveals coordination between radical detoxification systems / S. Nambi, J. E. Long, B. B. Mishra [et al.] // Cell Host Microbe. – 2015. – № 6. – P. 829–837.
  11. Role of Vitamins B, C, and D in the fight against tuberculosis / G. Tyagi, P. Singh, M. Varma-Basil [et al.] // Int. J. Mycobacteriol. – 2017. – Vol. 6, N 4. – P. 328–332.
  12. Combination of anti-tuberculosis drugs with Vitamin C or NAC against different *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* strains / B. Khameneh, B. S. Fazly Bazzaz, A. Amani [et al.] // Microb. Pathog. – 2016. – Vol. 93. – P. 83–87.
  13. In vitro study of stepwise acquisition of rv0678 and atpE mutations conferring bedaquiline resistance / N. Ismail, N. A. Ismail, S. V. Omar [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2019. – Vol. 63, N 8. – pii: e00292-19.
  14. Antimycobacterial activity of DNA intercalator inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* primase DnaG / C. Gajad-eera, M. J. Willby, K. D. Green [et al.] // J. Antibiot. (Tokyo). – 2015. – Vol. 68, N 3. – P. 153–157.
  15. Identification of novel mycobacterial inhibitors against mycobacterial protein kinase G / Y. Kanehiro, H. Tomioka, J. PETERS [et al.] // Front Microbiol. – 2018. – Vol. J9. – P. 1517.
  16. Evaluation of the efficacy of valproic acid and suberoylanilide hydroxamic acid (vorinostat) in enhancing the effects of first-line tuberculosis drugs against intracellular *Mycobacterium tuberculosis* / M. Rao, D. Valentini, A. Zumla [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 69. – P. 78–84.
  17. Functional drug screening reveals anticonvulsants as enhancers of mTOR-independent autophagic killing of *Mycobacterium tuberculosis* through inositol depletion / M. Schiebler, K. Brown, K. Hegyi [et al.] // EMBO Mol. Med. – 2015. – Vol. 7, N 2. – P. 127–139.
  18. Metformin use is associated with a low risk of tuberculosis among newly diagnosed diabetes mellitus patients with normal renal function: A nationwide cohort study with validated diagnostic criteria / M. C. Lee, C. Y. Chiang, C. H. Lee [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, N 10. – e0205807.
  19. Metformin alters human host responses to *Mycobacterium tuberculosis* in healthy subjects / E. Lachmandas, C. Eckold, J. Böhme [et al.] // J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 220, N 1. – P. 139–150.
  20. Opperman, T. J. Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition / T. J. Opperman, S. T. Nguyen // Front Microbiol. – 2015. – N 6. – P. 421.
  21. Bah, A. Macrophage autophagy and bacterial infections / A. Bah, I. Vergne // Front Immunol. – 2017. – N 8. – P. 1483.
  22. NR1D1 ameliorates *Mycobacterium tuberculosis* clearance through regulation of autophagy / V. Chandra, E. Bhagyaraj, R. Nanduri [et al.] // Autophagy. – 2015. – Vol. 11, N 11. – P. 1987–1997.
  23. Antimicrobial and Antibiofilm Peptides / A. Di Somma, A. Moretta, C. Canè [et al.] // Biomolecules. – 2020. – N 10. – P. 652. doi: [10.3390/biom10040652](https://doi.org/10.3390/biom10040652).
  24. Lazzaro, B. P. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution / B. P. Lazzaro, M. Zasloff, J. Rolff // Science. – 2020. – Vol. 368. – eaau5480. doi: [10.1126/science.aau5480](https://doi.org/10.1126/science.aau5480).
  25. Synergy between circular bacteriocin AS-48 and ethambutol against *Mycobacterium tuberculosis* / C. Aguilar-Pérez, B. Gracia, L. Rodrigues [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – Vol. 62. – e00359-18. doi: [10.1128/AAC.00359-18](https://doi.org/10.1128/AAC.00359-18).

УДК 616-018.2-007.271-001-036

Р.А. Жилев, Я.А. Кулебакина, Ю.И. Стрельченко, М.В. Пальчик

## ВЛИЯНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ТЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

**Резюме.** Широкое распространение дисплазии соединительной ткани и повышение качества ее клинико-лабораторной диагностики ведут к тому, что во многих случаях возникают вопросы о комбинированных основных заболеваниях с учетом имеющейся дисплазии соединительной ткани. Важным в этом вопросе является связь тех или иных осложнений с травмой (или иной патологией, имеющей внешние причины) с дисплазией соединительной ткани. Особую значимость этот вопрос приобретает в связи с оценкой длительности лечения, инвалидности, появлении новой вторичной патологии. Поздние осложнения травматической

болезни у лиц с дисплазией соединительной ткани характеризуются преимущественно осложнениями гнойно-воспалительного характера со склонностью к генерализации инфекционного процесса и развитием септического поражения всех внутренних органов. У пациентов с дисплазией соединительной ткани преобладают осложнения преимущественно воспалительного характера, а без дисплазии соединительной ткани — дисциркуляторного. Наличие иммунодефицитного синдрома с последующим развитием септических осложнений также связано с наличием (в качестве преморбидного состояния) синдрома дисплазии соединитель-

*ной ткани. В некоторых случаях воспалительная патология на фоне дисплазии соединительной ткани начинается раньше, и нагноительные процессы текут быстрее, захватывая обширные области. В других случаях они неожиданно появляются на 14-16 дни после травмы и быстро приводят к смерти больного от сепсиса, локального нагноительного процесса или пневмонии.*

**Ключевые слова:** *травматическая болезнь, дисплазия соединительной ткани*

Широкое распространение дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и повышение качества ее клиническо-лабораторной диагностики ведут к тому, что во многих случаях возникают вопросы о комбинированных основных заболеваниях с учетом имеющейся ДСТ [1, 2]. Важным в этом вопросе является связь тех или иных осложнений с травмой (или иной патологией, имеющей внешние причины) с дисплазией соединительной ткани. Особую значимость этот вопрос приобретает в связи с оценкой длительности лечения, инвалидности, появлении новой вторичной патологии [3, 4, 9].

В данных литературы имеются указания на синдромы проявления дисплазии соединительной ткани: торакодиафрагмальный (дыхательные нарушения), астенический, синдром иммунологических нарушений (снижение резистентности к инфекции), геморрагический синдромы т.д. [6, 8]. Указанные синдромы представляют собой фоновое состояние для травматического воздействия и развития в последующем травматической болезни, особенности патогенеза и морфогенеза которой обуславливаются уже не только видом и объемом травмы, но и фоновой ситуацией, что, как правило, резко изменяет течение травмы травматической болезни по сравнению с усредненными показателями. Все вышеперечисленные синдромы могут протекать одновременно у субъекта с ДСТ, либо один или два синдрома могут резко доминировать, а выраженность остальных может быть незначительной. Это придает индивидуальные черты течения травмы или травматической болезни у пациента с ДСТ. Действие указанных синдромов хорошо проявляется и констатируется как на секционном материале, так и при экспертизе живых лиц.

Все осложнения, делятся на осложнения острого и позднего периодов травмы. К первым относятся осложнения, развивающиеся в острый период травматической болезни и

обусловленные дестабилизацией жизненно важных функций организма, вызванной непосредственным действием травматического агента. Ко вторым — патологические процессы, вызванные общими изменениями деятельности основных систем жизнеобеспечения и местными факторами травмы, развивающиеся в ранний (3-14 суток) и поздний (свыше 14 суток) периоды травматической болезни [5, 7, 10].

Из числа осложнений острого периода отмечают (как наиболее часто встречающиеся): шок и постгеморрагическая анемия; несостоятельность поврежденных органов, прежде всего — т. н. пневмониты, обусловленные первичными гемодинамическими нарушениями в легочной ткани; клинически расцениваемые респираторный дистресс-синдром и острая сердечно-сосудистая недостаточность. В позднем периоде травмы чаще наблюдаются гнойные осложнения — раневые нагноения, сепсис и пневмония [5, 9, 10].

На первом месте из самых ранних осложнений отмечается шок (12%): травматический и геморрагический (разновидность гиповолемического). При развитии шока морфологическая картина зависит преимущественно от объема потери циркулирующей крови.

На втором месте (10%) оказалась острая сердечно-сосудистая недостаточность, приводящая к коллапсу и остановке сердца вследствие уменьшения возвратного объема крови. Как таковая, острая сердечно-сосудистая недостаточность наблюдается и в первые часы после травмы, являясь фактическим проявлением травматического шока, однако она имеет место и на протяжении последующих 2-5 суток, когда все основные противошоковые мероприятия были проведены, устранены источники кровотечения и болевой реакции, восполнен объем циркулирующей крови. Таким образом основные патогенетические факторы развития шока были устранены.

В группу органических поражений (16,8%) включают патологию, сопровождающуюся развитием дисциркуляторных нарушений в головном мозге, формированием острого респираторного дистресс-синдрома и острой почечной недостаточности. Дисциркуляторные нарушения формируются в первые сутки и проявляются подбололочеч-

ными и внутрижелудочковыми геморрагиями. Немногим уступает в патогенетической значимости раннего периода острый респираторный дистресс-синдром, который развивается у пострадавших в первые сутки после травмы и проявлялся картиной пневмонита. Тяжесть его прямо коррелирует не только с тяжестью самой травмы, но и со степенью выраженности имеющейся скелетопатии и торакодиафрагмального синдрома. Такая картина распределения осложнений острогериода связана, с одной стороны, с заведомо большим объемом повреждений, с другой стороны — особенностями травмированного организма и наличию него определенных синдромов ДСТ [7, 9, 10].

В группе поздних осложнений самыми частыми являются воспалительные изменения легочной ткани (28,8%). Формирование фокусов воспаления в легких отмечается еще в острый период травмы; в период ранних и поздних осложнений они резко манифестируют, вызывая несовместимые с жизнью нарушения жизнедеятельности. Характерным оказывается то, что гнойный процесс во всех случаях исходит из перибронхиальных участков и, наряду с альвеолами, вовлекает в себя также и бронхиальные структуры, что, несомненно, свидетельствует о бронхогенном пути инфицирования легких. Манифестирующее развитие пневмоний наблюдается на 3-4 сутки, летальный исход наступает в начале 2-й недели.

Воспалительным поражениям легочной паренхимы немногим уступают местные нагноительные процессы, наблюдаемые как в зонах повреждения, так и на других участках тела, включая области пролежней (22,4%). Характер местных нагноений (эмпиема плевры, медиастинит, гнойный менингоэнцефалит, нагноения в области пролежней) свидетельствуют о неспособности организма к ограничению воспалительного процесса и характеризуются отсутствием признаков демаркации [5, 7, 10].

На фоне нарастающих местных воспалительных изменений в конце раннего периода травматической болезни у пациентов с ДСТ значительное место (10%) занимают осложнения, связанные с генерализацией инфекционного процесса и вовлечением в патологический процесс практически всех внутренних органов в результате развития сепсиса. Как самостоятельный инфекционный процесс,

характеризующийся ацикличностью, сепсис очень ярко демонстрирует несостоятельность иммунной системы организма, обуславливающую торпидность к лекарственной терапии и затяжной характер течения. Во всех случаях сепсиса выявляется септикопиемия.

Гнойное поражение почек у пациентов с признаками ДСТ представлено картиной эмболического гнойного нефрита. Характерно, что и по периферии гнойных полостей, формирующихся в почках, отмечается некроз ткани, а в интерстиции выявляются массивные и многочисленные инфильтраты из лимфоидных элементов с примесью сегментоядерных нейтрофилов и эозинов. В паретически расширенных сосудах почек определяются стазы, тромбы [5, 9, 10].

Таким образом, поздние осложнения травматической болезни у лиц с ДСТ характеризуются преимущественно осложнениями гнойно-воспалительного характера со склонностью к генерализации инфекционного процесса и развитием септического поражения всех внутренних органов.

У пациентов с ДСТ преобладают осложнения преимущественно воспалительного характера, а без ДСТ — дисциркуляторного.

Посиндромный анализ осложнений у пациентов с ДСТ показывает: в группе лиц с торакодиафрагмальным синдромом наибольший удельный вес среди осложнений составляет пневмония (31,6%), что, в общем-то, совершенно очевидно в связи с имеющимися у этих пациентов хроническими воспалительными изменениями бронхолегочных структур и, вследствие этого — предуготованностью к манифестации в них воспалительного процесса. Местные нагноительные процессы составляют 20,8%, что вполне объяснимо хроническим кислородным голоданием тканей с соответствующей редуцией микроциркуляторного русла, их атрофическими и склеротическими изменениями. На третьем месте по частоте осложнений находится острая сердечно-сосудистая недостаточность (19,2%). Это, вероятно, связано с нарушением регуляции системы кровообращения при наличии гипертонического синдрома по малому кругу, малым сердечным выбросом и торпидностью сосудистой системы вследствие истощения компенсаторных возможностей ее периферического отдела в условиях постоянной, хронической гипоксии [7, 9, 10].

Кардиоваскулярный синдром. Основную долю осложнений составляют пневмонии (30%), местные нагноительные процессы (29,2%) и острая сердечно-сосудистая недостаточность (11,2%). И то, и другое, и третье объясняется несостоятельностью сосудистого русла на всех его уровнях обеспечить адекватный объем кровообращения и, что самое важное, неспособностью сосудистой системы в целом к полноценному его регулированию вследствие нарушения соотношения между резистивными и емкостными функциями сосудистого русла. Сосудистые поражения при ДСТ, вызванные абнормальным волокнистым компонентом сосудистой стенки, ведут к преобладанию емкостных характеристик сосудов, меньшему объему кровообращения в тканях и, зачастую, к их параличу. Это приводит к застою крови, углублению гипоксии, нарушению метаболизма тканевых структур и, как следствие, к уменьшению способности к защите в случаях контаминаций бактериальной флоры [5, 7, 10].

Наличие иммунодефицитного синдрома с последующим развитием септических осложнений связано с наличием (в качестве преморбидного состояния) синдрома дисплазии соединительной ткани. Экспертная оценка особенностей развивающихся осложнений, последнее из которых рассматривается как непосредственная причина смерти, является важным элементом судебно-медицинской диагностики и построения выводов. Различие непосредственных причин смерти при однообразных травмах или травмах одного вида с похожими повреждениями часто бывает связано именно с внутренними причинами. Ориентируясь на принципы, заложенные в МКБ 10, исходя из травмы и непосредственной причины смерти, возможна определенная конструкция диагноза. Исходя из патогенетического принципа взаимосвязей основной и непосредственной причин смерти, можно будет установить диагноз основного заболевания (основной причины смерти) — это будет травма или иное воздействие, обусловленное внешними причинами, и осложнение, приведшее к развитию непосредственной причины смерти. Установленные при этом связи между непосредственной причиной смерти и ДСТ позволяют ввести ДСТ в рубрику фонового заболевания. В большей части секционных наблюдений ДСТ логично

ложится в эту категорию, однако имеются некоторые пограничные состояния, где ДСТ может быть обозначена как: сочетанное с основной причиной смерти заболевание или состояние. Для этого будут необходимы определенные условия, такие как наличие сосудистого симптомокомплекса, в том числе с аневризмами любых артерий либо с тромботическими или эмболическими осложнениями. В любом случае, появление ДСТ в рамках сочетанного заболевания по отношению в травме является случайным сочетанием тех или иных причин, приведших к развитию непосредственной причины смерти [5, 9, 10].

Такая постановка вопроса по конструированию диагноза в конечном итоге позволяет достаточно логично формулировать выводы, показав определенную связь травмы с непосредственной причиной смерти и усиление тяжести смертельных осложнений, обусловленных дисплазией соединительной ткани. Сюда могут быть отнесены удлинение сроков лечения, появление тяжелых и смертельных осложнений, которые в столь тяжелом варианте и в раннем периоде появиться не могут.

Особый интерес в этом представляют сроки течения и исходы собственно травматической болезни. В условиях протекания травматической болезни на фоне ДСТ возможны спонтанные коллапсы с последующей остановкой сердца, которые фактически не дают оснований связывать их с имевшим место травматическим шоком и недостаточностью противошоковых мероприятий.

Весь комплекс несостоятельности сердечно-сосудистой системы при ДСТ следует рассматривать только в рамках фонового заболевания, утяжеляющего собственно травму и последующую травматическую болезнь. Расценивать сердечно-сосудистую патологию при этом как отдельный или новый процесс не следует. Появление в позднем периоде после травматической болезни различных воспалительных и нагноительных заболеваний связано не только с иммунодепрессией, обусловленной собственно травмой, но и с неблагоприятным фоном, на котором развивалась травматическая болезнь в раннем и позднем периодах [7, 9, 10].

В некоторых случаях воспалительная патология на фоне ДСТ начинается раньше, и нагноительные процессы текут быстрее,

захватывая обширные области. В других случаях они неожиданно появляются на 14–16 дни после травмы и быстро приводят к смерти больного от сепсиса, локального нагноительного процесса или пневмонии.

В общем плане судебно-медицинская оценка и формулирование диагноза с использованием категории ДСТ позволяет конкретно объяснить все имеющиеся патологические процессы в рамках судебно-медицинского диагноза.

Таким образом, определяя место дисплазии соединительной ткани в диагнозе, устанавливается ее роль в развитии осложнений и наступлении смертельного исхода. При формулировании выводов, учитывая значительно большую частоту воспалительных осложнений и развитие неблагоприятных сосудистых реакций в начальном периоде после травмы, необходимо указывать на наличие фенотипов предшествующей патологии, которые в большей части обусловили развитие воспалительных изменений, доминирующих в танатогенезе. Это позволит в той или иной мере манифестировать течение травматической болезни на фоне ДСТ. В случае, если травма сама по себе создавала угрозу для жизни или способна была вызвать и вызвала прямос ней связанные и не имеющие случайного характера угрожающие для жизни состояния, дисплазия соединительной ткани должна рассматриваться как отягчающая травму патология и получать соответствующую оценку при формулировании выводов [5, 9, 10].

Ruslan A. Zhilyaev, Yana A. Kulebakina, Iurii I. Strelchenko, Maxim V. Palchik

#### CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA INFLUENCE ON THE TRAUMATIC DISEASE COURSE

**Summary.** *The widespread occurrence of connective tissue dysplasia and the improvement in the quality of its clinical and laboratory diagnostics lead to the fact that in many cases there are questions about combined underlying diseases, taking into account the existing connective tissue dysplasia. Important in this matter is the connection of certain complications with trauma (or other pathology that has external causes) with connective tissue dysplasia. This issue acquires special significance in connection with the*

*assessment of the duration of treatment, disability, and the emergence of a new secondary pathology. Late complications of traumatic disease in individuals with connective tissue dysplasia are characterized mainly by complications of a purulent-inflammatory nature with a tendency to generalize the infectious process and the development of septic lesions of all internal organs. In patients with connective tissue dysplasia, predominantly inflammatory complications prevail, and without connective tissue dysplasia, dyscirculatory complications prevail. The presence of immunodeficiency syndrome with the subsequent development of septic complications is also associated with the presence (as a pre-morbid condition) of the syndrome of connective tissue dysplasia. In some cases, inflammatory pathology against the background of connective tissue dysplasia begins earlier, and suppurative processes flow faster, capturing large areas. In other cases, they suddenly appear 14–16 days after the injury and quickly lead to the death of the patient from sepsis, local suppuration or pneumonia.*

**Key words:** *traumatic disease, connective tissue dysplasia*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Конев В.П., Шестель И.Л., Московский С.Н. Современные представления о структуре костной ткани: новые методы исследования и возможности использования в судебной медицине // Вестник судебной медицины. 2016; 5 (2): 40-44.
2. Савченко С.В. Патоморфологические исследования в судебно-медицинской практике // Вестник судебной медицины. 2015; 4 (2): 21-23.
3. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Лысов А.В., Живилова Л.А. и др. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей. 2016; 250.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. 2009; 701.
5. Конев В.П. Новые подходы к диагностике и контролю лечения дисплазии соединительной ткани // Омский научный вестник. 2010; 1 (94): 30-32.
6. Конев В.П. Судебно-медицинская оценка сосудистой патологии при внезапной смерти лиц молодого возраста // Вестник судебной медицины. 2014; 3 (4): 12-15.
7. Нечаева Г.И., Конев В.П., Друк И.В. и др. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: практическое руководство для врачей. 2011; 52.
8. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). 1981; 312.
9. Сиротин А.А., Конев В.П. Травматическая болезнь при дисплазии соединительной ткани: судебно-медицинское исследование // Материалы научно-практической конференции от 27.10.2005: 173-177.
10. Конев В. П. и др. Особенности формулирования судебно-медицинского диагноза при синдроме дисплазии соединительной ткани // Вестник судебной медицины. 2017; 6 (2): 22-26.