

За приписки
директору ідентифікації
до рукопису
Була отримана
рози ДФ 64.057.012
Мурда Тетяна

Міністерство освіти і науки України

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Медичний факультет

Міністерство освіти і науки України

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Медичний факультет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАТВЄЄНКО МАРІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 616-089.168-06-005.1-031.81-036.882:612.06(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ


**ОПТИМІЗАЦІЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ
ПЕРІОДІ БАГАТОЕТАПНОЇ ОПЕРАТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ З ПЕРІОДАМИ
ОЧІКУВАННЯ ПРИ ПОЛІТРАВМІ**

Спеціальність - 222 «Медицина»

(Галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»)

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ М. С. Матвеєнко

Науковий керівник: Волкова Юлія Вікторівна, доктор медичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Матвєєнко М.С. Оптимізація інтенсивної терапії в періопераційному періоді багатоетапної оперативної корекції з періодами очікування при політравмі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Галузь знань 22 – Охорона здоров'я). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2020.

Зміст

Дослідження присвячене вивченню ефектів, обґрунтуванню впровадження препаратів метаболічної дії в якості компоненту інтенсивної терапії в періопераційному періоді багатоетапної оперативної корекції з періодами очікування при політравмі.

Особлива значимість гострої масивної крововтрати в патогенезі травматичної хвороби на даний час вважається беззаперечною. Саме тому усунення дефіциту об'єму циркулюючої крові є пріоритетним напрямком інтенсивної терапії. Гіпоксія, гіперфузія, ішемія швидко призводять до активації захисно-приспосувальних реакцій і в подальшому до вторинного пошкодження тканин. Досить обмеженими є відомості про розвиток, ступінь вираженості адаптивних реакцій при тяжкій поєднаній травмі на тлі операційного стресу при необхідності проведення серії етапних оперативних втручань. При цьому рівень смертності й ускладнень при політравмі залишається дуже високим в усьому світі. У зв'язку з чим видається актуальним дослідження й впровадження нових алгоритмів лікування з використанням ефективних метаболічних засобів фармакологічної корекції.

Чисельні дослідження показують, що введення антиоксидантів та антигіпоксантів поряд з рідинами, призводить до поступового збільшення рівня виживання за рахунок значного зниження окисного стресу, запальної відповіді, нормалізації гомеостазу. В цілому, в даний час спектр речовин, що мають антиоксидантні та антигіпоксантні властивості, досить широкий [Баранова НВ.,

Лантухова НД., 2019; Кукес ВГ., Прокофьев АБ., 2016]. Так інтерес до вивчення звичайного проміжного продукту гліколізу – фруктозо-1,6-дифосфату останнім часом зріс, завдяки підтвердженню його корисних ефектів. Різноманітні дослідження *in vitro* та *in vivo* припускають, що фруктозо-1,6-дифосфат викликає захист клітин і тканин в найрізноманітніших шкідливих умовах, і це може грати пряму роль у регуляції багатьох обмінних шляхів, чинить захисну дію в різних типах клітин і тканинах (включаючи мозок, нирки, кишечник, печінку та серце) проти різних шкідливих чинників [Alva N., Alva R., 2016; Wang W., Liu M., 2017].

Не дивлячись на те, що захисні властивості фруктозо-1,6-дифосфату детально описані в сучасній літературі, питання використання даної речовини в комплексному лікуванні травматичної хвороби не вивчалось й залишається відкритим та актуальним.

Мета дослідження полягала в підвищенні ефективності лікування хворих на травматичну хворобу, що потребують багатоетапну оперативну корекцію з періодами очікування при політравмі, шляхом удосконалення методів профілактики післяопераційних ускладнень під час проведення інтенсивної терапії в періопераційному періоді.

Для досягнення цієї мети було сформульовано наступні завдання: 1) оцінити стан пацієнтів в періопераційному періоді при багатоетапній оперативній корекції на підставі порівняння загальних функціональних показників організму; 2) вивчити показники системного транспорту кисню в періопераційному періоді у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції в умовах проведення стандартної та удосконаленої інтенсивної терапії; 3) дослідити морфометричні параметри еритроцитів в періопераційному періоді, у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції за умов призначення стандартних та оптимізованих алгоритмів інтенсивної терапії; 4) оцінити стан перекисного окислення ліпідів та метаболічні показники еритроцитів в періопераційному періоді, у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції за умов призначення стандартних та оптимізованих алгоритмів інтенсивної терапії;

5) провести порівняльний аналіз й обґрунтувати доцільність застосування запропонованих варіантів інтенсивної терапії у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції.

До дослідження включено 88 пацієнтів у віці 18-60 років з політравмою. Для досягнення поставленої мети та виконання завдань пацієнти, (n=88), були розділені на 2 групи, за допомогою фіксованої простої рандомізації із застосуванням методу випадкових чисел. Пацієнти групи I (n=32) отримували стандартну ІТ за локальним протоколом. Група II (n=56) включала пацієнтів, яким додатково до стандартного комплексу ІТ проводилось лікування розчином D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів. У всіх випадках лікувальний процес був поділений на декілька етапів згідно стратегії багатоетапної оперативної корекції. Перший етап (до 24годин) включав забезпечення прохідності дихальних шляхів, ШВЛ, підтримку гемодинаміки, заходи щодо зупинки крововтрати, протишокова терапія. На першому етапі проводили операції, що пов'язані з зупинкою кровотечі (лапоротомія, дренажування плевральної порожнини за Бюлау, стабілізація сегментів переломів апаратами зовнішньої фіксації й первинна хірургічна обробка ран у випадках відкритих переломів трубчастих кісток, які супроводжувалися кровотечею). На другому етапі (2-15 доба) продовжували протишокову терапію, при стабілізації гемодинаміки проводили відстрочені операції з корекції переломів крупних трубчастих кісток (плечової, стегнової, кісток гомілки й їх комбінації). Проводили комплексну оцінку ефективності даної терапії в гострому та ранньому періоді травматичної хвороби, оцінку ускладнень, які виникли в ранньому та пізньому періоді травматичної хвороби й фактори, що сприяли їх розвитку.

Для оцінки ефективності схем оптимізованої ІТ визначали ряд показників при надходженні хворого до операційної (1-й етап дослідження), через 24 години (2-й етап дослідження), на 3 добу (3-й етап дослідження), на 5 добу (4-й етап дослідження), на 14 добу (5-й етап дослідження) проведеної терапії й на 30 добу (6-й етап дослідження) або амбулаторно. Проводився моніторинг вітальних

функцій з визначенням показників центральної гемодинаміки за допомогою тетраполярної грудної реографії, моніторинг дихання та пульсоксиметрія, термометрія, визначення в крові еритроцитів та їх морфометричних показників, концентрації глюкози, креатиніну, сечовини, загального білірубіну та його фракцій, активності амінотрансфераз, електролітів. Параметри клітинного метаболізму, кисневого статусу й перекисного окислення ліпідів визначали згідно динаміки рівня АТФ, 2,3-дифосфогліцерату, лактату, пірувату, індексам доставки та споживання кисню, коефіцієнту екстракції кисню, малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів. Лабораторні показники вивчалися за допомогою уніфікованих методик. Результати дослідження оброблені з застосуванням t-тесту Стьюдента або непараметричного W-критерію Вілкоксона. Показники частот порівнювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона.

При розгляді результатів дослідження показників встановлено, що у пацієнтів досліджуваних груп при надходженні до стаціонару мали місце порушення гемодинаміки, параметрів гомеостазу, зсув метаболічних процесів в бік анаеробного дихання, активація реакцій пероксидації. Гіподинамічний тип центральної гемодинаміки свідчив про розвиток геморагічного шоку в результаті масивної політравми. Низький серцевий індекс слугував однією з причин порушення доставки кисню до тканин, що підтверджувалось підвищенням коефіцієнту екстракції кисню. Водночас виявлено, що рівні глікемії, лактату та пірувату демонстрували різкий дисбаланс співвідношення аеробних/анаеробних метаболічних процесів на тлі вірогідної ішемії та гіпоксії. Відзначено активізацію компенсаторних механізмів (тахікардія та підвищення загального периферичного судинного опору), підвищення резервних можливостей системи транспорту кисню (підвищення рівня 2,3-ДФГ) за розвитку масивної крововтрати.

Обґрунтовано та впроваджено комплекс оптимізованої інтенсивної терапії, що забезпечував швидшу стабілізацію гемодинаміки, достовірно кращі показники скорочувальної здатності й продуктивності серця, поліпшення доставки і споживання кисню.

Вже на другому етапі дослідження показник середнього артеріального тиску (САТ) збільшувався на 10% в групі пацієнтів з оптимізованою інтенсивною терапією, та на 28% в групі з традиційною інтенсивною терапією ($66,2 \pm 5,6$ мм Нг та $79,7 \pm 8,5$ мм Нг, $p < 0,001$), серцевий індекс (СІ) перевищував $2,5$ л/хв./м², з достовірною різницею між групами ($t=5,33$, $p < 0,001$). Ударний об'єм серця (УОС) та ударний індекс серця (УІС) в I-й групі залишалися майже на попередньому рівні, тоді як у групі з оптимізацією інтенсивної терапії зросли приблизно на 12% ($p < 0,001$). На третьому етапі у хворих, які отримували оптимізовану інтенсивну терапію за рахунок D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, відмічається більш потужна скорочувальна здатність міокарда, УОС у хворих групи традиційної інтенсивної терапії сягав $58,4 \pm 5,0$ мл, в той час, як у хворих оптимізованої інтенсивної терапії коливався в межах $61,1 \pm 3,6$ мл ($t=2,96$, $p < 0,001$), УІС становив $30,0 \pm 2,9$ мл/м² при традиційному варіанті інтенсивної терапії та $34,2 \pm 5,5$ мл/м² при оптимізованому варіанті терапії ($t=3,99$, $p < 0,001$). САТ на даному етапі на фоні традиційної інтенсивної терапії дорівнював $84,4 \pm 4,7$ мм Нг, а на фоні оптимізованої ІТ $97,1 \pm 5,7$ мм Нг ($t=10,7$, $p < 0,001$). Відбувається зниження до нормальних величин значення загального периферичного судинного опору (ЗПСО) до 1455 ± 109 дин \times с \times см⁻⁵ та 1270 ± 115 дин \times с \times см⁻⁵ відповідно в I-й і II-й групах ($t=7,44$, $p < 0,001$). Нормалізації параметрів кисневого гомеостазу вдавалося досягти на четвертому етапі дослідження. Різниця показників кисневого статусу в групах дослідження обумовлена різним потенціалом фізіологічних резервів організму на тлі геморагічного шоку спричиненого політравмою, які не відповідали метаболічним потребам.

Низький серцевий викид обумовлював зниження доставки кисню iDO_2 . Аналіз результатів рівня показника споживання кисня iVO_2 на другому і третьому етапах дослідження мав різноспрямований характер змін у групах дослідження. На третьому етапі дослідження iVO_2 був значно вищим у пацієнтів групи з оптимізованою інтенсивної терапії і дорівнював $134,1 \pm 25,5$ мл/хв./м², тоді як в групі традиційної інтенсивної терапії iVO_2 склав $107,3 \pm 15,9$ мл/хв./м² ($t=5,37$,

$p < 0,001$). При цьому коефіцієнт екстракції кисню KEO_2 сягав в I-й групі - $29,4 \pm 4,5$ % та в II-й - $29,8 \pm 6,3$ %.

Доведено, доцільність застосування оптимізованої інтенсивної терапії полягає в тому, що в порівнянні з традиційною забезпечує достовірно швидше відновлення морфометричних параметрів еритроцитів: MCH, MCHC та RDW-CV. Це реалізується за рахунок кращого відновлення еритроцитів, що супроводжувалось більш високими показниками об'єму, ваги червоних кров'яних тілець, рівнем гемоглобінутворення в них й вірогідним коливанням кількості молодих форм еритроцитів.

Встановлено підвищення рівня дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) до 5-ої доби, як свідчення досить високого рівня процесів перекисного окислення ліпідів, що було обумовлено розвитком травматичної хвороби та ймовірною відповіддю організму на надходження продуктів пероксидації з області пошкодження на етапі додаткового відтермінованого оперативного втручання, проведеного на $4,7 \pm 1,3$ добу пацієнтам I-ої групи, та на $4,5 \pm 1,1$ добу пацієнтам II-ої групи.

Антиоксидантний захист був більш ефективним у пацієнтів групи з оптимізованою інтенсивною терапією, в порівнянні з групою традиційної інтенсивної терапії, про що свідчить достовірні відмінності в динаміці рівнів первинних та вторинних продуктів реакцій пероксидації у досліджуваних. На третьому етапі рівень ДК набув свого максимального значення – $1,134 \pm 0,043$ ммоль/л в I-й групі та $1,080 \pm 0,068$ ммоль/л у II-й групі ($W 370$, $p < 0,001$). На четвертому етапі дослідження помітне зниження рівня ДК до $0,869 \pm 0,073$ ммоль/л в групі традиційної інтенсивної терапії, та до $0,621 \pm 0,089$ ммоль/л в групі оптимізованої інтенсивної терапії ($p < 0,001$).

Оптимізована інтенсивна терапія призводила до більш швидкого відновлення балансу між аеробними та анаеробними метаболічними процесами, до збільшення рівня АТФ і 2,3-ДФГ в еритроцитах, що підвищує функціональний потенціал еритроцитів, сприяє повноцінному забезпеченню тканин киснем, підтримує клітинне дихання і не дає можливості розвинути окислювальному

пошкодженню тканин, сприяє підтримці компенсаторних механізмів та зменшенню клітинної гіпоксії, підтримуючи адекватний метаболізм життєво важливих органів.

Визначено, що оптимізована інтенсивна терапія забезпечує достовірно нижчий рівень ускладнень, меншу потребу в продовженні використання норадреналіну (I група – 40%, II група – 20%, $\chi^2=0,034$, $p<0,05$) й коротші строки перебування у відділенні інтенсивної терапії (I група - $21,1\pm 9,9$ доби, II - $16,9\pm 7,8$ доби, $p=0,03$). Виявлено достовірне зниження частоти виникнення ренальної дисфункції (I група – 56%, II – 25%, $\chi^2=8,594$, $p=0,004$), тромбогеморагічних (I група – 40%, II група - 16%, $\chi^2=6,548$, $p<0,05$) та інфекційно-запальних ускладнень (I група – 72%, II група – 29%, $\chi^2=14,972$, $p<0,001$) у групі хворих, які отримували модифіковану ІТ.

Науково обґрунтовано та доведено отриманими результатами доцільність застосування оптимізованої інтенсивної терапії у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції за рахунок додаткового призначення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів. Нами припускається, що отримані дані є показником рівня більшої готовності еритроцитів пацієнтів групи з оптимізованою ІТ до донації кисню за рахунок зниження спорідненості, що пов'язано з безперебійною роботою механізмів компенсації в умовах відсутності дефіциту фосфатів.

Ключові слова: політравма, інтенсивна терапія, шок, багатоетапна оперативна корекція, гемодинаміка, гіпоксія, операційний стрес, D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрат, ускладнення.

ABSTRACT

Matvieienko M. S. Optimization of intensive care in the perioperative period of multistage surgery correction with waiting periods at polytrauma. – Qualification scholarly paper: a manuscript.

Thesis submitted for obtaining the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – V.N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, 2020.

Content

The study is devoted to investigation of the effects, justification of the metabolic drugs administration as a component of intensive care in the perioperative period of multistage surgery correction with waiting periods at polytrauma.

The special significance of acute massive blood loss in the pathogenesis of traumatic disease is currently considered indisputable. That is why eliminating the deficit of circulating blood volume is a priority of intensive care. Hypoxia, hypoperfusion, ischemia quickly lead to the activation of protective and adaptive reactions and subsequently to secondary tissue damage. There is very limited information about the development, the severity of adaptive reactions in severe combined trauma on the background of operative stress when it is necessary to conduct a series of staged surgical interventions. The level of mortality and complications in multiple trauma remains very high throughout the world. In this regard, it seems important to study and implement new treatment algorithms using effective metabolic means of pharmacological correction.

Numerous studies show that the administration of antioxidants and antihypoxants, along with fluids, leads to a gradual increase in survival level by significantly reducing oxidative stress, inflammatory response, normalization of homeostasis. Currently, the range of substances with antioxidant and antihypoxant properties is quite wide. Therefore, interest in the study of conventional glycolysis intermediate fructose-1,6-diphosphate (FDP) has increased recently, due to confirmation of its beneficial effects. Various studies in vitro and in vivo evidence that FDP causes cell and tissue protection in a variety of harmful conditions and it may play a direct role in the regulation of many metabolic pathways.

Although the protective properties of FDP have been extensively described in the current literature, the use of this substance in the complex treatment of traumatic disease has not been studied and remains open and relevant.

The purpose of this study was to increase the effectiveness of treatment the patients with traumatic disease requiring multistage surgical correction with waiting periods at polytrauma, by improving methods of prevention of postoperative complications during intensive care (IC) in the perioperative period.

Objectives of the study were: 1) to evaluate the condition of patients in the perioperative period at multistage surgical correction based on a comparison of general functional indicators of the body; 2) to study the indicators of systemic oxygen transport in the perioperative period in patients with traumatic disease at multistage surgical correction in terms of standard and improved intensive care; 3) to explore the morphometric parameters of red blood cells in the perioperative period in patients with traumatic disease at multistage surgical correction in terms of standard and optimized algorithms of intensive care; 4) to investigate the state of lipid peroxidation and level of red blood cells metabolism in the perioperative period in patients with traumatic disease at multistage surgical correction in terms of standard and improved intensive care; 5) to carry out the comparative analysis and to substantiate expediency of application of the offered algorithms of intensive care in patients with traumatic disease at multistage surgical correction.

The study included 88 patients aged 18-60 years with polytrauma. To achieve this goal and perform tasks, patients (n = 88) were divided into 2 groups, by fixed simple randomization using the method of random numbers. Patients in group I (n = 32) received standard IC according to the local protocol. Group II (n = 56) included patients who, in addition were treated with infusion of D-fructose-1.6-diphosphate sodium hydrate 150 mg/kg in addition to standard care. It was administered intravenously at a rate of 10 ml per minute over 10 days from the time of admission to the operating room. The peculiarity of the studied patients was that in all cases the surgical correction, according to the concept Damage Control, carried out in stages. The first stage (up to 24 hours) included airway patency, mechanical ventilation, hemodynamic support, measures to stop bleeding etc. At the first stage conducted operations related to stop bleeding (laparotomy, drainage of the pleural cavity according to Büla, stabilization of bone fracture segments by external fixation devices and primary surgical treatment of

wounds in cases of open fractures of tubular bones accompanied by bleeding). At the second stage (2-15 days) shock's management therapy was continued. In case of stabilization of hemodynamics delayed operations on correction of fractures at long tubular bones (humeral, femur, shin bones and their combinations) were carried out. A comprehensive assessment of the effectiveness of this therapy in the acute and early period of traumatic disease, the assessment of complications that occurred in the early and late periods and the factors that contributed to their development were conducted. To assess the effectiveness of IC schemes, a number of indicators were determined when the patient was admitted to the operating room (1st stage of the study), after 24 hours (2nd stage of the study), on day 3 (3rd stage of the study), on day 5 (4th stage of research), on the 14th day (5th stage of research) of the carried-out therapy and on the 30th day (6th stage of research) or outpatient. Vital functions were monitored to determine central hemodynamic parameters using tetrapolar thoracic rheography, monitoring of respiration and pulse oximetry, thermometry, determination of erythrocytes and their morphometric parameters in blood, glucose concentration, creatinine, urea, total bilirubin and its fractions, aminotransferase, electrolytes. The parameters of cellular metabolism, oxygen status and lipid peroxidation were determined according to the dynamics of ATP, 2,3-diphosphoglyceric acid (2,3-DPG), lactate, pyruvate, oxygen delivery and consumption indices, oxygen extraction coefficient, malondialdehyde and diene conjugates. Laboratory findings were studied using standardized methods. The results of the study were processed using Student's t-test or non-parametric Wilcoxon W-test. The frequency indices were compared using the Pearson's χ^2 test.

It was found that patients in the study groups on admission to the hospital had violations of hemodynamics, homeostasis parameters, shift of metabolic processes towards anaerobic respiration, activation of peroxidation reactions. The hypodynamic type of central hemodynamics indicated the development of hemorrhagic shock as a result of massive polytrauma. The low cardiac index was one of the reasons for impaired oxygen delivery to the tissues, which was confirmed by an increase in oxygen extraction coefficient. In turn, the levels of glycemia, lactate and pyruvate shown a

sharp imbalance in the ratio of aerobic / anaerobic metabolic processes against the background of probable ischemia and hypoxia. Massive blood loss was characterized by activation of compensatory mechanisms (tachycardia and increased total peripheral vascular resistance), by increased reserve capacity of the oxygen transport system (increased levels of 2,3-DPG). The application of the optimized intensive care provided faster stabilization of hemodynamics, reliably better indicators of contractile ability and productivity of the heart, improvement of delivery and oxygen consumption. This conclusion is based on the results obtained at the second and third stages of the study.

In the second stage, the mean arterial pressure (MAP) increased by 10% in the group of patients with optimized IC, and by 28% in the group with traditional IC (66.2 ± 5.6 mm Hg and 79.7 ± 8.5 mm Hg, $p < 0.001$), cardiac index (CI) exceeded 2.5 l/min/m², with a significant difference between groups ($t = 5.33$, $p < 0.001$). Cardiac stroke volume (CSV) and cardiac stroke index (CSI) in group I remained almost at the previous level, while in the group with optimization IC they increased by about 12% ($p < 0.001$). In the third stage, patients who received optimized IC due to D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate, there is a more powerful contractile capacity of the myocardium, CSV in patients at group with traditional IC reached 58.4 ± 5.0 ml, in that time, as in patients with optimized IC ranged from 61.1 ± 3.6 ml ($t = 2.96$, $p < 0.001$), CSI was 30.0 ± 2.9 ml / m² in the traditional version of IC and 34.2 ± 5.5 ml / m² with optimized therapy ($t = 3.99$, $p < 0.001$). MAP at this stage on the background of traditional IC is 84.4 ± 4.7 mm Hg, and on the background of optimized IC 97.1 ± 5.7 mm Hg ($t = 10.7$, $p < 0.001$). There is a decrease to the normal values of systemic vascular resistance (SVR) to 1455 ± 109 dynes \times s \times cm⁻⁵ and 1270 ± 115 dynes \times s \times cm⁻⁵, respectively, in the I and II groups ($t = 7.44$, $p < 0.001$). The normalization of oxygen homeostasis parameters was achieved at the fourth stage of the study. The difference in oxygen status in the studied groups was due to the different potential of the body's physiological reserves against the background of hemorrhagic shock caused by polytrauma, which did not meet metabolic needs.

The low cardiac output caused a decrease in iDO_2 . The analysis of the results the level of iVO_2 at the second and third stages of the study showed a multidirectional

nature of changes in the studied groups. At the third stage of the study, iVO_2 was significantly higher in patients in group with optimized IC and was 134.1 ± 25.5 ml / min / m^2 , whereas in the traditional IC group iVO_2 was 107.3 ± 15.9 ml / min./ m^2 ($t = 5.37$, $p < 0.001$). At the same time, KEO_2 reached $29.4 \pm 4.5\%$ in the first group and $29.8 \pm 6.3\%$ in the second group.

The expediency of using optimized IC is that in comparison with traditional IC it provides faster recovery of morphometric parameters of erythrocytes: MCH, MCHC and RDW-CV. This is accomplished through better recovery of red blood cells, which was accompanied by higher volume, weight of red blood cells, the level of hemoglobin production and the probable fluctuations in the number of young forms of erythrocytes.

The increase of the content level of primary and secondary lipid peroxidation products in plasma all of patients was found to the fifth day as evidence a high level of lipid peroxidation. Firstly, it is due to the development of traumatic disease. Secondly, it is response of the organism to the output of lipid peroxidation products from the area of injury at the stage of additional surgery (at 4.7 ± 1.3 days in patients of first group, and 4.6 ± 1.1 days in patients of second group).

The changes in laboratory parameters are objective indexes of the presence of significant differences in patients of compared groups. Optimized therapy used in the treatment of patients in group II, has a positive effect on the antioxidant protection and reduces level of lipid peroxidation products - intermediate (DC) and final (MDA). At the third stage, the level of DC reached its maximum value - $1,134 \pm 0.043$ mmol / l in the first group and $1,080 \pm 0.068$ mmol / l in the second group ($W 370$, $p < 0.001$). At the fourth stage of the study there was a noticeable decrease in the level of DC to 0.869 ± 0.073 mmol / l in the group of traditional IC, and to 0.621 ± 0.089 mmol / l in the group of optimized IC ($p < 0.001$).

The optimization of intensive care led to a faster restoration of the balance between aerobic and anaerobic metabolic processes, to an increase in the level of ATP and 2,3-DFG in erythrocytes. Which in turn increases the functional potential of erythrocytes, promotes full oxygen supply to the cells, supports cellular respiration and

prevents development tissue damage. Also it helps maintain compensatory mechanisms and reduce cellular hypoxia, supporting adequate metabolism of vital organs.

The obtained data are an indicator of the level of greater red blood cells readiness of patients in the group with optimized IC for oxygen donation by reducing affinity. Which is associated with the smooth operation of compensatory mechanisms in the absence of phosphate deficiency.

It was found that optimized intensive care provides a significantly lower level of complications, less need to continued use of norepinephrine (group I - 40%, group II - 20%, $\chi^2 = 0.034$, $p < 0.05$) and shorter period of stay in the ICU (group I) - 21.1 ± 9.9 days, II - 16.9 ± 7.8 days, $p = 0.03$). The study has revealed a significant decrease in the incidence of renal dysfunction (group I - 56%, II - 25, $\chi^2 = 8,594$, $p = 0,004$), thrombohemorrhagic (group I - 40%, group II - 16%, $\chi^2 = 6,548$, $p < 0.05$) and infectious-inflammatory complications (group I - 72%, group II - 29%, $\chi^2 = 14.972$, $p < 0.001$) in the group of patients who received modified IC.

The expediency of use of optimized IC in patients with traumatic deases at multistage surgery correction by additional appointment the solution of D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate is substantiated.

Key words: polytrauma, intensive care, shock, multi-stage surgical correction, hemodynamic, hypoxia, surgical stress, D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate, complications.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Матвеєнко МС, Матвеєнко СВ, Баранова НВ, Волкова ЮВ, Козлова ТВ. Тяжка сполучена травма: аналіз тактики багатоетапного лікування. Вісн. ХНУ імені ВН Каразіна; Серія: Медицина. 2019;37:35–42. doi: 10.26565/2313-6693-2019-37-04 *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*
2. Матвеєнко МС, Баранова НВ, Козлова ТВ, Матвеєнко СВ, Волкова ЮВ. Аналіз ускладнень гострого та раннього періоду травматичної хвороби при політравмі. Вісн. ХНУ імені ВН Каразіна; Серія: Медицина. 2019;38:49–55. doi: 10.26565/2313-6693-2019-38-06 *(здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, розробила методикку ІТ, провела пошук літератури).*
3. Матвеєнко МС. Окисний стрес у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції при політравмі. Art of Medicine. 2020; 1(13):111–116. doi: 10.21802/artm.2020.1.13.111
4. Матвеєнко МС, Белозьоров ІВ, Волкова ЮВ. Стан проблеми атипичного перебігу травматичної хвороби у хворих з тяжким станом на момент надходження. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2020;5(3(25)):201–207. doi: 10.26693/jmbs05.03.201 *(Здобувач обстежила хворих, розробила методикку ІТ, провела пошук літератури, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*
5. Матвеєнко МС, Баранова НВ, Волкова НВ, Бойко ОВ, Белозьоров ІВ. Пошкодження міокарда за поєднаної травми як фактор формування змішаної гіпоксії: монографія. Харків: ФОП Бровін ОВ; 2020. 150 с. *(Здобувач обстежила хворих, аналізувала клінічні матеріали).*
6. Матвеєнко МС. Показники транспорту кисню у гострому та ранньому періодах травматичної хвороби при багатоетапній оперативній корекції при політравмі.

Вісн. ХНУ імені ВН Каразіна; Серія: Медицина. 2020;40:47–55. doi: 10.26565/2313-6693-2020-40-06

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у періодичних наукових виданнях держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу або у тих, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science

7. Matvieienko M, Baranova N, Boiko O, Sukesh A. Features of the Functional State of Red Blood Cells During Hypoxia in Patients with Polytrauma. World Science. 2020;2(6(58)):38–44. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30062020/7111 *(Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, розробила методуку IT, провела пошук літератури)*
8. Matvieienko M, Gryshchenko A, Baranova N, Sukesh A, Bausov I. Changes in the morphologic state of red blood cells in patients with polytrauma. EUREKA: Health Sciences. 2020;4:64–70. doi: 10.21303/2504-5679.2020.001373 *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Матвеєнко МС, Косова АО, Грищенко АВ. Особливості вибору інфузійних препаратів у комплексі інтенсивної терапії гострого періоду травматичної хвороби у хворих з політравмою. В: Актуал. питання сучас. медицини. Тези доповідей XIV Міжнародної наукової конференції студентів, аспірантів, докторантів, молодих вчених та фахівців у Харківському національному університеті імені ВН Каразіна; 2017; Харків. Харків; 2017. С. 45–46. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*
10. Матвеєнко МС. Роль фруктозо-1,6-дифосфата в метаболізмі пацієнтів з травматичною хворобою. В: Науково-практична конференція з міжнародною

участю «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкокардіології»; 27 квітня 2017, Харків, Україна.

11. Матвєєнко МС, Косова АО. Оцінка можливих ускладнень у хворих з політравмою в залежності від супутньої соматичної патології й інтенсивної терапії. В: Збірник Науково-практичної конференції «Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини» у Харківському національному медичному університеті; 2017; Харків. Харків; 2017. С. 128–129. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*

12. Matvieienko MS, Volkova YuV, Baranova NV. Assessment of possible complications in patients with multiple trauma. В: Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» у Харківському національному медичному університеті; 2017 трав 19; Харків. Харків; 2017. С. 170–172. *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*

13. Матвєєнко МС, Баранова НВ, Волкова ЮВ, Лантухова НД. Вплив гемотрансфузії при гострій крововтраті на виразність тканинної гіперперфузії. В: Тези доповідей. Десятий Британсько-Український симпозиум з анестезіології та інтенсивної терапії на базі клінічної лікарні «Феофанія»; 2018 квіт 18-21; Київ. Київ; 2018. С. 15–16. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*

14. Matvieienko MS, Volkova YuV, Baranova NV, Lantuhova ND. Assessment of possible complications of the multiple-trauma patients. In: Materials of the Second International Scientific Congress of Scientists of Europe as part of the II International Scientific Forum of Scientists «East-West»; 2018 May 10-11; Vienna, Austria. Vienna; 2018. P. 443–446. *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*

15. Матвєєнко МС, Гогія МО, Грищенко АВ, Гільов БВ, Белозьоров ІВ. Прогностичне значення індексу маси тіла у постраждалих абдомінальною травмою. В: Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2018 черв 7; Тернопіль.

Тернопіль; 2018. С. 117–118. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*

16. Matvieienko MS, Gogiya MO. Assessment clinical and laboratory parameters of acute and early periods of traumatic disease and results of treatment. В: Збірка тез XVI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» у Харківському національному університеті імені ВН Каразіна; 2019 берез 28-29; Харків. Харків; 2019. С. 355–356. *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*

17. Матвєєнко МС, Бойко ОВ, Баранова НВ, Волкова ЮВ. Вплив якості інтенсивної терапії на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на травматичну хворобу при політравмі. В: Біль, знеболення та інтенсивна терапія. Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»; 2020 лютого 20-21; Тернопіль. Тернопіль; 2020. С. 75. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*

***Наукові праці, які додатково відображають
наукові результати дисертації***

18. Матвєєнко МС, Волкова ЮВ. Особливості супутньої соматичної патології та оцінка можливих ускладнень у хворих з політравмою [Internet]. Харків. хірург. шк. 2016;6(81):58–61. [цитовано 2019 жовт 19]. Доступно з: <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/issue/view/30/6-2016-pdf> *(здобувач особисто збрала клінічний матеріал, виконала аналіз та обробку отриманих результатів, підготувала текст).*

19. Матвєєнко МС, Белозьоров ІВ, Волкова ЮВ, Баранова НВ, винахідники. Спосіб лікування гіпоксії у хворих з травматичною хворобою при політравмі. Патент України №121533. 2017 груд 11. *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал).*

20. Матвєєнко МС, Баранова НВ, Лантухова НД, Долженко МО, Бойко ОВ, Шарлай КЮ. Можливості корекції метаболізму у пацієнтів з гіпоксією змішаного генезу при політравмі (огляд літератури). Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2019;4(2(18)):7–13. *(Здобувач провела пошук літератури, підготувала матеріал до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. Сучасний стан питання періопераційної інтенсивної терапії у хворих, що потребують багатоетапної оперативної корекції при політравмі (Огляд літератури).....	32
1.1 Стан проблеми багатоетапної оперативної корекції в клініці політравми	32
1.2 Особливості клініко-патогенетичного перебігу травматичної хвороби у хворих з багатоетапною оперативною корекцією, вплив операційного стресу на вихід хвороби	34
1.3 Діагностичні показники, що є важливими в оцінці перебігу травматичної хвороби у хворих при багатоетапній оперативній корекції.	38
1.4 Ускладнення травматичної хвороби у хворих при багатоетапній оперативній корекції при політравмі	48
1.5 Сучасний стан питання інтенсивної терапії хворих з травматичною хворобою при багатоетапній оперативній корекції	51
1.6 Резюме	55
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи	57
2.1 Клінічна характеристика пацієнтів та груп, що ввійшли в дослідження.....	57
2.2 Методи дослідження.....	64
2.2.1 Методи періопераційної оцінки стану пацієнтів.....	64
2.2.2 Методи визначення основних функціональних показників	65
2.2.2.1 Лабораторні методи обстеження	65
2.2.2.2 Інструментальне обстеження	67
2.2.3 Методи визначення основних показників клітинного метаболізму, рівня гіпоксії та перекисного окиснення ліпідів	68

2.3	Методи лікування досліджених хворих	68
2.4	Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	73
<u>РОЗДІЛ 3.</u>	Стан хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі на момент надходження до стаціонару	74
<u>РОЗДІЛ 4.</u>	Аналіз динаміки показників системи транспорту кисню у постраждалих з політравмою	83
4.1	Динаміка показників центральної гемодинаміки у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі	83
4.2	Динаміка показників транспорту кисню у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі	89
<u>РОЗДІЛ 5.</u>	Аналіз динаміки морфометричних властивостей еритроцитів у постраждалих з політравмою	95
<u>РОЗДІЛ 6.</u>	Аналіз динаміки показників системи перекисного окислення ліпідів та метаболізму еритроцитів у постраждалих з політравмою.....	102
6.1	Динаміка показників системи перекисного окиснення ліпідів у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі	102
6.2	Динаміка показників метаболізму еритроцитів у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі	106
<u>РОЗДІЛ 7.</u>	Ефективність запропонованих алгоритмів терапії та обговорення і узагальнення результатів власних спостережень у постраждалих з політравмою	116

7.1	Аналіз частоти та характеру ускладнень у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі.....	116
7.2	Аналіз частоти випадків застосування симпатоміметиків у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі.....	123
7.3	Обговорення результатів оцінки ефективності запропонованих алгоритмів інтенсивної терапії у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі.....	125
ВИСНОВКИ	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	132
ДОДАТКИ	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ПОЗНАЧЕННЯ	РОЗШИФРОВКА ПОЗНАЧЕННЯ
АТФ	- аденозинтрифосфат
АФК	- активні форми кисню
БЕОК	- багатоетапна оперативна корекція
ВІТ	- відділення інтенсивної терапії
ГСУ	- гнійно-септичні ускладнення
ДТП	- дорожньо-транспортна пригода
ДК	- дієнові кон'югати
ЗПСО	- загальний периферичний судинний опір
ІТ	- інтенсивна терапія
МДА	- малоновий діальдегід
ОЦК	- об'єм циркулюючої крові
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
СПОН	- синдром поліорганної недостатності
ССЗВ	- синдром системної запальної відповіді
САТ	- середній артеріальний тиск
СІ	- серцевий індекс
ТХ	- травматична хвороба
УОС	- ударний об'єм серця
УІС	- ударний індекс серця
ЦВТ	- центральний венозний тиск
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШВЛ	- штучна вентиляція легень
ШКГ	- шкала ком Глазго
AIS	- Abbreviated Injury Score
APACHE II	- Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ISS	- Injury Severity Score
MCV	- середній об'єм еритроцитів

MCH	- середній вміст гемоглобіну в еритроциті
MCHC	- концентрація гемоглобіну в еритроциті
RDW-CV	- ширина розподілу еритроцитів
TRISS	- Trauma Injury Severity Score
t_{co}	- температура ядра тіла
2,3-ДФГ	- 2,3-дифосфогліцерат

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Травми в результаті нещасного випадку - шоста провідна причина смерті та п'ята провідна причина важкої втрати працездатності на міжнародному рівні [1, 2]. У загальній структурі травм частка поєднаних пошкоджень (політравма) досягає 20-36% [3, 4].

В умовах політравми агресією потрібно вважати як безпосередні травматичні ушкодження, так і оперативний стрес, пов'язаний з кожною хірургічною операцією [5, 6, 7]. При великих хірургічних втручаннях виражена стрес-відповідь здатна виснажити і без того ослаблені метаболічні резерви організму [6, 8, 9]. Оперативне ушкодження організму від усіх процедур викликає стереотипний каскад нейроендокринних, метаболічних, імунологічних, гемодинамічних, гемореологічних відповідей і таке ін. [6, 9, 10]. Доведено, що вираженість системної запальної реакції безпосередньо залежить від травматичності хірургічного втручання [6, 7], й вважається базисом для розвитку гнійно-септичних ускладнень в післяопераційному періоді і формування несприятливого результату при існуючій інфекції [11, 12, 13]. Встановлено, що у пацієнтів з травматичною хворобою на фоні тяжкої травми, яким виконуються етапні оперативні втручання тривалістю більш ніж 3 години підвищується ризик розвитку синдрому поліорганної недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому [14, 15].

До надання допомоги постраждалим з політравмою залучаються лікарі різних спеціальностей, при цьому високі показники летальності та інвалідизації можна пояснити не тільки тяжкістю травми, але й надмірним захопленням клініцистами технічною стороною відновлення цілісності проблем в рамках завдань вузьких фахівців, які залучаються до лікувального процесу, у відриві від загальних закономірностей розвитку реакції організму на важку травму [11, 16, 17]. Протягом півстоліття ми спостерігаємо еволюцію підходів щодо лікування пацієнтів з політравмою. Шлях цього розвитку пролягав від поняття «Раннього контролю всіх пошкоджень», через «Damage Control» до концепції

індивідуалізованого безпечного управління, причому кожна стратегія передбачає конкретні показання та протипоказання [18, 19].

Лікування ускладнень поєднаної травми в міру їх прояву, навіть з використанням найсучасніших методів інтенсивної терапії, часто не усуває розвиток декомпенсації ауторегуляторних механізмів, тому нерідко результат травми визначається комплексом превентивних заходів, спрямованих на запобігання різних порушень гомеостазу [20, 21].

Отже, операційний стрес є суттєвим додатковим фактором повторного розвитку порушень гомеостазу, він посилює процеси системної запальної відповіді на фоні вже наявної травматичної хвороби. Тобто можна думати, що кратність оперативних втручань є фактором, який впливає безпосередньо на процес розвитку травматичної хвороби, змінюючи її класичний шлях, й відтак на рівень ускладнень й виживання.

Саме тому питання оптимізації інтенсивної терапії у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції залишається відкритим, актуальними та відповідає потребам сьогодення політравми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, що виконується на кафедрі хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України «Діагностика та прогнозування перебігу травматичної хвороби у хворих з політравмою» (№ державної реєстрації 0117U004824, 2016–2021 рр.).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на травматичну хворобу, що потребують багатоетапну оперативну корекцію з періодами очікування при політравмі, шляхом удосконалення методів профілактики післяопераційних ускладнень під час проведення інтенсивної терапії в періопераційному періоді.

Для досягнення цієї мети було сформульовано наступні **завдання:**

1. Оцінити стан пацієнтів в періопераційному періоді при багатоетапній оперативній корекції на підставі порівняння загальних функціональних показників організму.

2. Вивчити показники системного транспорту кисню в періопераційному періоді у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції в умовах проведення стандартної та удосконаленої інтенсивної терапії.

3. Дослідити морфометричні параметри еритроцитів в періопераційному періоді, у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції за умов призначення стандартних та оптимізованих алгоритмів інтенсивної терапії.

4. Оцінити стан перекисного окислення ліпідів та метаболічні показники еритроцитів в періопераційному періоді, у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції за умов призначення стандартних та оптимізованих алгоритмів інтенсивної терапії.

5. Провести порівняльний аналіз й обґрунтувати доцільність застосування запропонованих варіантів інтенсивної терапії у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції.

Об'єкт дослідження - травматична хвороба у пацієнтів з політравмою, лікувальна тактика яких передбачає проведення багатоетапної оперативної корекції.

Предмет дослідження – показники центральної та периферичної гемодинаміки, транспорту кисню, морфофункціонального стану еритроцитів, стану перекисного окислення ліпідів на тлі проведення запропонованих варіантів інтенсивної терапії у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції при політравмі.

Методи дослідження – комплекс загальноклінічних, лабораторних, інструментальних та аналітико-статистичних досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше обґрунтовано, що етапи багатоетапної оперативної корекції при політравмі асоційовані з наявністю ризику повторних гіпоксичних уражень

організму через механізми недосконалої компенсації гіпоксії змішаного генезу, при якій спостерігається глибокі порушення параметрів гомеостазу, зсув метаболічних процесів в бік анаеробного дихання, активація реакцій пероксидації. Зокрема уточнено роль маркерів метаболізму еритроцитів у перебігу травматичної хвороби.

Отримані нові відомості щодо різниці показників кисневого статусу в групах дослідження в зв'язку з різним потенціалом фізіологічних резервів організму на тлі геморагічного шоку спричиненого політравмою, які не відповідали метаболічним потребам. Вірогідно це реалізується за рахунок здатності потенціювати адаптивні захисні механізми й знижувати кисневу заборгованість.

Вперше запропоновано застосування розчину D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату під час проведення інтенсивної терапії у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування, що дозволило вірогідно ($p < 0,05$) знизити рівень таких ускладнень, як ренальна дисфункція на 31%, тромбогеморагічні на 24% та інфекційно-запальні ускладнення на 43%. Оптимізована інтенсивна терапія забезпечує достовірно меншу потребу в продовженні використання норадреналіну на 20% й скорочення строків перебування (на 4 доби) у відділенні інтенсивної терапії.

Доповнені й поглиблені наукові дані про патологічні механізми травматичної хвороби у постраждалих з політравмою, які перенесли шок, проте потребують подальшої багатоетапної хірургічної корекції в умовах недосконалої компенсації життєво важливих функцій організму.

Розширено наукові данні щодо змін функціональних властивостей еритроцитів. А саме, у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції має місце зменшення середнього об'єму еритроцита більш ніж на 10% через 24 години й 15% на 3 добу після отримання травми та перенесеного шоку; зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті приблизно на 17% в період з 1-ї по 3-тю добу; зменшення середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті приблизно на 6% від вихідного рівня на 3 добу; збільшення відносно стартового рівня показника ширини розподілу еритроцитів

на 30% через 24 години й приблизно на 8% на 3 добу й тенденція до нормалізації показника починаючи з п'ятої доби травматичної хвороби.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті дослідження встановлено й розроблено рекомендації щодо оптимізації інтенсивної терапії хворих на травматичну хворобу при необхідності застосування тактики багатоетапної оперативної корекції, що сприяє відновленню на тлі проведення етапних оперативних втручань. Обґрунтовано, що при визначенні термінів наступних етапів оперативних втручань необхідно враховувати рівень адаптаційних механізмів (серій стресу), що проявляється компенсацією метаболізму та функціональних показників еритроцитів.

Запропоновано оптимізувати інтенсивну терапію за рахунок додаткового введення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину, протягом 10 днів дозволило зменшити рівень ускладнень в середньому більш ніж на 20%.

На основі результатів дослідження отримано 1 патент України на корисну модель №121533.

Рекомендації впроваджено в роботу: в навчальний процес кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ» відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, м. Нова Водолага; КЗОЗРТМО «Дергачівська ЦРЛ» відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, м. Дергачі; КНП «Вовчанська ЦРЛ», м. Вовчанськ.

Особистий внесок здобувача

Ідея, мета, задачі та основні напрями роботи розроблялися спільно з науковим керівником д.мед.н., проф. Волковою Ю.В.

Дисертаційне дослідження в повному обсязі особисто проводилося автором, включаючи вивчення та аналіз наукової літератури, формування бази даних, проведення статистичної обробки матеріалу дослідження з подальшим аналізом і узагальненням отриманих результатів.

Автор брала безпосередню участь в наданні анестезіологічної допомоги й інтенсивної терапії постраждалим, результати дослідження яких увійшли до матеріалів дисертації, брала участь в організації та проведенні інструментальних і лабораторних досліджень у даних пацієнтів.

Автором розроблено схему інтенсивної терапії в періопераційному періоді, яка включає застосування розчину D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату як препарату з антигіпоксичною дією для корекції енергетичних порушень.

Автор також оформила дисертацію, опубліковувала статті, доповідала за темою дослідження на науково-практичних конференціях і з'їздах.

Дисертантом не були використані результати досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження. Дисертаційне дослідження було представлено на науково-практичному семінарі «Сучасна стратегія відновлення хворих після оперативних втручань в онкології» (Харків, 2017 р.), XIV Міжнародній науковій конференції студентів, аспірантів, докторантів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкокардіології» (Харків, 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (Харків, 2017 р.), Десятому британсько-українському симпозиумі з анестезіології та інтенсивної терапії (Київ, 2018 р.), The Second International Scientific Congress of Scientists of Europe as part of the II International Scientific Forum of Scientists “East-West” (Vienna, Austria, 2018), підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018 р.), II симпозиумі з міжнародною участю «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» (Дніпро, 2018 р.), XVI Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2019 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, 5 з них у фахових наукових виданнях України, 2 статті у періодичних наукових виданнях

держав-членів Європейського Союзу, 1 монографія, отримано 1 патент України на корисну модель.

Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 173 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків, які складають 18 сторінок. Список літератури складається з 205 джерел (91 кирилицею, 114 латиницею) та складає 24 сторінки. Робота ілюстрована 18 рисунками і 35 таблицями.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ПОЛІТРАВМОЮ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ БАГАТОЕТАПНОЇ ОПЕРАТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ З ПЕРІОДАМИ ОЧІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Стан проблеми багатоетапної оперативної корекції у клініці політравми

За даними доповіді Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно на дорогах світу гине 1,25 мільйона людей, і за останні 10 років ця цифра не змінюється, а також 20-50 млн людей отримують не смертельні ураження в результаті аварій [1], однак за даними декількох наукових фахових видань за період 2010-2020 рр. кількість хворих, які потребують багатоетапну оперативну корекцію (БЕОК) при політравмі складає $\frac{1}{4}$ від загальної кількості пацієнтів, або близько 25-30% [22, 23, 24, 25]. Травми в результаті нещасного випадку - шоста провідна причина смерті та п'ята провідна причина важкої втрати працездатності на міжнародному рівні [1, 2].

За інформацією Держстату з 1 січня по 1 жовтня 2016 року в Україні померло 490519 осіб. Серед них 325524 особи померли внаслідок захворювань системи кровообігу, 69 036 - в результаті онкологічних хвороб, 29 264 особи померли через вплив зовнішніх причин, враховуючи статистику, що вказана вище, кількість хворих з БЕОК сягала 7-10 тис. Україна ввійшла в топ 10 країн Європи з найвищим показником смертності в наслідок ДТП згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я. Висока смертність від зовнішніх причин – друга головна складова катастрофічного відставання України від розвинених країн за тривалістю життя [26, 27, 28].

Фондом соціального страхування України у 2016 році зареєстровано 4766 (з них 364 - смертельно) потерпілих від нещасних випадків на виробництві. Зазначено, що ця цифра зросла у порівнянні з попередніми роками, при цьому Харківська область займає одну з лідируючих позицій у цьому рейтингу [29].

У загальній структурі травм частка поєднаних пошкоджень (політравма) досягає 20-36% [3, 4]. Хворі з пошкодженням голови складають 69% випадків, грудної клітки – 62%, органів черевної порожнини 11,2-36%, при цьому 6,6% - в поєднанні з пошкодженнями кінцівок, тазу - 28%, хребту - 19% випадків [30]. Пошкодження опорно-рухового апарату зустрічається в 86-62% випадків [3, 31] при цьому множинні переломи довгих кісток нижніх кінцівок складають 1,4-15,3% й ускладнюються травматичним шоком у 8,5-57,6% випадків [32, 33]. Переломи довгих кісток кінцівок (стегно, гомілка) відмічаються майже у 1/3 постраждалих, причому більше 30% з них носять осколковий характер, є відкритими і відрізняються великою зоною ушкодження м'яких тканин [34, 35]. Серед пацієнтів із пошкодженнями трьох анатомічних ділянок летальність становить від 10-20% [34] й найвища госпітальна летальність спостерігається у постраждалих з конкуруючими домінуючими ушкодженнями - 60% [20, 36]. Причинами ранньої летальності при політравмі є, головним чином, гостра крововтрата і шок (13,5%) внаслідок пошкодження паренхіматозних органів черевної порожнини, нирок, судин грудної стінки, переломів зі зміщенням переднього і заднього півкілець таза. У терміни від 1 до 3 діб частіше настає «мозкова смерть» від набряку і дислокації головного мозку у потерпілих з домінуючою черепно-мозковою травмою (17,9%). У терміни до 4 діб після травми і більше до летального результату призводять інфекційні ускладнення (пневмонія, гнійна інтоксикація, сепсис) (28,9%), синдром поліорганної недостатності (СПОН) 37,5% [20, 35]. Ненавмисні травми є шостою провідною причиною смерті та п'ятою провідною причиною важкої втрати працездатності на міжнародному рівні [37].

Отже, постраждалі з множинною і поєднаною травмою - найважчий і складний контингент хворих для охорони здоров'я [38], базуючись на статистиці з вищевказаних літературних джерел можна зробити висновок, що більш ніж 50% хворим, які померли, не було виконано запланованих при надходженні оперативних втручань, саме тому проблема реалізації повного комплексу БЕОК є важливим питанням політравматизму сьогодення.

1.2 Особливості клініко-патогенетичного перебігу травматичної хвороби у пацієнтів з політравмою, які потребують багатоетапної оперативної корекції з періодами очікування

Відомо, що у рамках Берлінського засідання у 2014 році було визначено поняття терміну «polytrauma» на підставі аналізу великого масиву даних (28 211 пацієнтів) з множинними ушкодженнями. З досягнутого консенсусу випливає, що тільки травму, що відповідає певним кількісним критеріям, можна назвати «polytrauma». Був виділений симптомокомплекс з п'яти фізіологічних ознак, кількісна реєстрація хоча б одного з яких після травми статистично супроводжувалася летальністю вище 30%. Визначення передбачає такі параметри: оцінка за шкалою ISS \geq 15, за шкалою AIS \geq 3 принаймні в двох регіонах тіла та принаймні одне з п'яти стандартизованих патологічних станів: гіпотензія (систоличний артеріальний тиск \leq 90 мм.рт.ст.), пригнічення свідомості (оцінка за GCS \leq 8), ацидоз (дефіцит основ BE \leq -6.0), коагулопатія (PTT \geq 40 секунд або INR \geq 1.4) і вік (\geq 70 років) [39, 40].

Слід зазначити, що у зарубіжній літературі немає еквіваленту вітчизняного терміну «травматична хвороба» (ТХ), синонімічними можна вважати «post-traumatic stress» й «multiple organ failure (MOF) following trauma». Відсутність єдиного підходу з принципових положень травматичної хвороби найбільш яскраво відбивається в розмаїтті визначень, класифікацій та схем періодизації. [39, 41, 42].

Одним з найбільш відомих і широко застосовуваних є уточнене визначення й періодизація ТХ С.А. Селезньова й С.А. Худайберенова [43]. ТХ - порушення життєдіяльності організму (його взаємини з навколишнім середовищем), яке виникає і розвивається при механічних пошкодженнях органів і тканин, що призводять до виникнення патологічних процесів, які визначають її динаміку (фазну течію). Для цієї хвороби характерні патологічні і адаптивні реакції, останні з яких спрямовані на збереження життя індивіда і відновлення порушених функцій і структур [4, 16]. Протягом травматичної хвороби виділяють наступні 4

періоди: гострої реакції на травму (до 2 діб); ранніх проявів (до 14 діб); пізніх проявів (більш ніж 14 діб); реабілітації [43]. У реальних умовах не всі періоди ТХ виражені однаково чітко. Однак їх виділення виправдано внаслідок загальних патогенетичних закономірностей, які обумовлюють єдність основних патологічних процесів [3, 41, 42].

Зміни життєдіяльності організму при ТХ є проявом системних і локальних патологічних процесів, що виникають, як правило, у відповідь на численні та поєднані пошкодження [17].

Однією з клінічних проблем поєднаної травми є феномен (синдром) взаємного обтяження ушкоджень [17, 42, 44], коли патологічні фактори не просто підсумовуються, а формують поглиблюючий ефект, який проявляється більш тяжким перебігом кожного пошкодження з більшим ризиком розвитку ускладнень та смертності [45, 46, 47].

Захисна відповідь при ТХ характеризується локальним і системним викидом прозапальних цитокинів, метаболитів арахідонової кислоти, білків системи коагуляції, факторів комплементу й білків гострої фази (С-реактивний білок, прокальцитонін), також гормональних медіаторів. Цей ланцюг визначається синдромом системної запальної відповіді - SIRS (ССЗВ). Однак паралельно продукуються протизапальні медіатори (компенсаторний синдром протизапальної реакції - CARS [48, 49]. Більшість дослідників вважає, що саме дисбаланс цих двох імунних відповідей, призводить до органної дисфункції й підвищеної сприйнятливості до інфекцій. Баланс прозапальних (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) та протизапальних (IL-4, IL-10, IL-13) цитокинів у вогнищі запалення сприяє відновленню гомеостазу, знищення патогенних мікроорганізмів, активації репараційних процесів [49, 50, 51].

Пошкодження ендотеліальних клітин, накопичення лейкоцитів, дисеміноване внутрішньосудинне згортання (DIC) і порушення мікроциркуляції з клітинною гіпоксією призводять, нарешті, до апоптозу і некрозу паренхіматозних клітин, розвитку СПОН [49, 52, 53].

Зміни гормонального профілю є важливим фактором формування захисно-приспосувальної реакції. Відбувається активація симпато-адреналової, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Глюкокортикоїди поряд з катехоламінами мають найбільш важливе значення в компенсаторно-приспосувальній перебудові організму у відповідь на агресію шляхом централізації кровообігу, стимуляції анаеробного окиснення, гіпотермії [54, 55, 56]. Глюкокортикоїди і катехоламіни пригнічують секрецію інсуліну і діють, як його антагоністи. Контрінсулярний ефект підтримується соматотропним гормоном і глюкагоном. З іншого боку, гіперглікемія підтримується за рахунок активації глюकोкортикоїдами і катехоламінами глюконеогенезу в печінці [57, 58]. Субстратом глюконеогенезу виступають глюкогенні амінокислоти, для вивільнення яких кортизол і його аналоги, а також адреналін (через β -рецептори) і глюкагон пригнічують синтез білка в скелетних м'язах, сполучній, лімфоїдній, жировій тканинах, кістках, кістковому мозку [55, 59].

Стресові гормони надають виражену катаболічну дію на ліпідний обмін. Глюкокортикоїди стимулюють ліполіз в адипоцитах, а також підсилюють липолітичний ефект катехоламінів. Мобілізація неестерифікованих жирних кислот з жирової тканини посилюється адренотропним гормоном, глюкагоном, соматотропним гормоном і прямими нервовими симпатичними стимулами [57]. Вивільнюючись, неестерифіковані жирні кислоти використовуються як енергетичні субстрати в міокарді, скелетних м'язах, нирках, нервовій тканині, а також для синтезу ліпопротеїдів у печінці [57, 60]. Залежно від тяжкості стану жири забезпечують від 50 до 90% енерговитрат організму, тобто відіграють домінуючу роль в енергетичному обміні в постагресивних станах [49, 57].

У патогенезі ТХ ключову роль грають гіпотонія (в наслідок масивної крововтрати, спинномозкової травми), гіперперфузія, гіпоксія, пошкодження органів і тканин, переломи великих кісток [58, 61]. Гіповолемія зменшує об'єм циркулюючої крові і призводить до летальної тріади – гіпотермія, ацидоз та коагулопатія – три взіємопов'язані фактори, що потенціюють один одного [62]. В свою чергу, при політравмі коагулопатія зумовлена комбінацією факторів: втрата

крові, гемодилуція, споживання тромбоцитів і факторів згортання крові, та поглиблюється за рахунок гіпотермії та ацидозу [63, 64]. Крім цього, гіпоперфузія призводить до тканинної гіпоксії, домінування анаеробного шляху метаболізму в результаті чого продукується лактат. Це призводить до ацидозу крові, що в поєднанні з гіпотермією уповільнює каскад згортання, спричиняючи втрату здатності до згортання крові [63, 65]. Так, ацидоз є показником тканинної гіпоксії, як наслідок ішемії і некрозу, за рахунок прямого пошкодження тканин або кровотечі, гіпотензії, гіпоперфузії і комбінації SIRS з гіпоперфузією. Виявлено, що гіпотермія, температура тіла <35 °C пов'язана з ацидозом, гіпотонією та коагулопатією у важко поранених пацієнтів. Наслідками гіпотермії є змінена функція тромбоцитів, порушення коагуляції, інгібування ферментів та фібриноліз [5, 66, 67].

В той же час потрібно пам'ятати, що оперативне ушкодження організму від усіх процедур викликає стереотипний каскад нейроендокринних, метаболічних, імунологічних, гемодинамічних, гемореологічних відповідей і таке ін [9, 10, 68]. Доведено, що вираженість системної запальної реакції безпосередньо залежить від травматичності хірургічного втручання [6, 7, 69], й вважається базисом для розвитку гнійно-септичних ускладнень в післяопераційному періоді і формування несприятливого результату при існуючій інфекції [11, 12, 13].

Відомо шість головних агресивних чинників оперативного втручання: психоемоційне збудження; біль; патологічні рефлексії характеру, не пов'язані з болем; крововтрата; пошкодження життєво важливих органів; постуральні ефекти, пов'язані зі шкідливою позицією хворого на операційному столі [5, 9, 68]. Кожен з цих факторів проявляється по-різному в залежності від трьох обставин: загальний стан хворого (включаючи попередню патологію); тривалість і травматичність оперативного втручання; адекватність анестезіологічного захисту [12, 70].

В умовах політравми агресією потрібно вважати як безпосередні травматичні ушкодження, так і оперативний стрес [5, 68], пов'язаний з кожною хірургічною операцією. При великих хірургічних втручаннях виражена стрес-

відповідь, здатна виснажити і без того ослаблені метаболічні резерви організму [6, 8, 9].

Але розглянуті вище відомі факти характеризують перебіг ТХ у більшості випадків, що не підкреслює особливості змін гемостазу хворого, коли його перебування у клініці політравми, потребує застосування Damage Control (DC). Не розглянуті питання щодо пливу серій етапів оперативних втручань, як наслідок, серій епізодів операційного стресу на організм хворого з політравмою. Отже, є відкритим питання, які зміни є важливими при впливі операційного стресу на вже відновлені ключові ланки патогенезу хворого, насамперед якщо операцій дві та більше.

1.3 Діагностичні показники, що є важливими для оцінки перебігу травматичної хвороби у пацієнтів з політравмою, які піддаються багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування

Діагностика при політравмі спрямована на оцінку стану потерпілого, компенсаторно-адаптаційних можливостей його організму з прогнозуванням перебігу посттравматичного періоду, розвинення ускладнень і наслідків, а також ефективності лікування [71].

Найбільш швидко і гостро у хворих в критичному стані змінюються наступні системи гомеостазу: кисневий, кислотно-основний і водно-електролітний баланси. У цій ситуації спостерігаються також виражені порушення гемостазу і реології крові [71, 72, 73].

Алгоритм лабораторного обстеження для конкретного хворого залежить від тяжкості стану, локалізації й ступеня пошкоджень. На перший план виступають тести для оцінки ступеня крововтрати, оскільки політравма супроводжується крововтратою різного ступеня, яка часто призводить до гіповолемічного шоку й розвитку «тріади смерті» - коагулопатії, гіпотермії й ацидозу [71, 73, 74].

Гіпотермія. Ряд досліджень продемонстрували, що гіпотермія має місце у двох третин пацієнтів з політравмою [2, 75, 76]. Ненавмисна гіпотермія різного

ступеня - зниження температури ядра тіла (t_{co}) <36 °C [82] - виникає більш ніж у половини пацієнтів під час хірургічних втручань [2, 75], і при поєднаних ушкодженнях викликає порушення серцевого ритму, зниження серцевого викиду, коагулопатії і зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво, що посилює вираженість ацидозу, і в свою чергу збільшує тяжкість стану, рівень важких ускладнень і летальності даної категорії пацієнтів [78]. Дослідження Японських науковців показало, що тип травми, як і температура тіла, настільки ж критична складова класичної смертельної тріади, при визначенні показань до БЕОК [79].

Так наприклад, легка гіпотермія ($t_{co}<36$ °C) може підвищити частоту дихання, викликаючи зниження парціального тиску вуглекислого газу (P_aCO_2), пригнічувати рівень рефлексів верхніх дихальних шляхів, підвищуючи схильність пацієнта до аспірації, а при $t_{co}<32$ °C, робота дихального центру пригнічується, що призводить до зменшення хвилинної вентиляції, збільшення секреції та ателектазування [2], може наступити зупинка дихання, фібриляція шлуночків, асистолія і гемодинамічна нестабільність [80, 81, 82].

В одному з досліджень було продемонстровано, що розвиток інтраопераційної гіпотермії в діапазоні 34-36 °C при проведенні планових оперативних втручань підвищує рівень крововтрати на 16% і потребу в гемотрансфузії - на 22%, що є особливо критичним у пацієнтів з політравмою [65, 77]. Через те, що гіпотермія є незалежним фактором ризику смертності серед постраждалих від травми, рекомендується рутинне раннє вимірювання та постійний моніторинг температури тіла у всіх постраждалих на політравму [76, 83], потрібне раннє застосування заходів, спрямованих на зменшення теплових втрат та тепловіддачі [2, 65]. Відповідно до рекомендацій ASA температурний моніторинг повинен проводитися у пацієнтів з високим ризиком істотних зрушень температурного гомеостазу під час оперативного втручання та анестезії тривалістю понад 30 хвилин [77, 84]. Градієнт температури між ядром і периферією може становити від практично незначного значення до 4 °C. Ступінь гіпотермії за рахунок перерозподілу буде пропорційна тривалості перебування в

прохолодному приміщенні і ступеню вазоконстрикції. Зігрівання шкіри перед операцією може попереджати розвиток гіпотермії [84, 85].

Перекисне окислення ліпідів. При розвитку гіпоксії, що є провідною ланкою патогенезу ТХ, в тканинах відбувається активація анаеробного гліколізу, що супроводжується підвищеною продукцією активних форм кисню (АФК) і інтенсивності процесів ПОЛ [86, 87, 88], основний механізм яких пов'язаний з вільнорадикальним пошкодженням мембран клітин, генома ядра і мітохондрій, білків крові [87, 89, 90].

В процесі розвитку травматичного шоку надлишок АФК і органічних радикалів надає, крім прямої пошкоджуючої дії на клітини, і ряд опосередкованих ефектів. Продукти ПОЛ можуть викликати значні розлади в системі згортання крові, збільшувати агрегацію тромбоцитів, що призводить до гіперкоагуляції і, як наслідок, розвитку DIC [91, 92, 93].

Ступінь проявів ПОЛ має позитивну кореляцію з тяжкістю травми і запального процесу [94, 95], грає ключову роль в розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [96, 97, 98].

Важливим є факт, що в умовах окисного стресу власний ферментативний захист еритроцитів слабшає у зв'язку зі швидкою інактивацією конститутивного пулу ферментів. У зв'язку з пригніченням ферментів порушується процес обміну речовин в тому числі синтез АТФ, змінюється проникність мембрани, знижується здатність транспортувати речовини й кисень [99]. Оскільки еритроцит не містить ядра, а отже, й істотних кількостей нуклеїнових кислот, то важливого значення набуває ПОЛ і білків. Еритроцит також характеризується певним рідинним станом і гнучкістю. Ці дві характеристики особливо важливі, коли еритроцит проходить через капіляри, які менші від діаметра еритроцита. Оксидативний стрес супроводжується втратою еритроцитом віскозоеластичних властивостей і гнучкості [91, 100, 101].

Доведено, що активні форми кисню в еритроцитах можуть утворюватися інтрацелюлярно та екстрацелюлярно. Завдяки гемоглобіну, особливо в умовах гіпоксії, еритроцити можуть бути джерелом для підвищеного утворення

супероксидного аніону. Утворений внаслідок екстрацелюлярної реакції супероксидний аніон призводить до виражених структурно-морфологічних змін еритроцита: він втрачає двоввігнуту форму та набуває сфероїдної форми [101, 102].

Лактат та піруват. Відомо, що підвищення вмісту лактату є наслідком гіпоперфузії, причиною якої є зниження середнього тиску у пацієнтів в стані травматичного шоку, підвищення рівня катехоламінів у відповідь на травму, порушення процесів окисного фосфорилування і балансу між анаеробним і аеробним метаболізмом [74, 90, 103]. Кількість лактату, виробленого при анаеробному гліколізі, є непрямим маркером заборгованості кисню, тканинної гіпоперфузії та тяжкості геморагічного шоку [104, 105, 106]. Лактат - найбільш динамічний лабораторний показник гіпоксії: його вміст в більшості випадків підвищується ще до появи інших ознак недостатньої кількості кисню (зниження рН, змін АТ і ЧСС, електролітних порушень). Клінічно значуща концентрація лактату відзначена як помірно збільшена - 2,5-4,0 ммоль/л, і значно збільшена - більше 4 ммоль/л [107]. Ряд досліджень показали, що зміни концентрації лактату забезпечують ранню та об'єктивну оцінку реакції пацієнта на терапію, і передбачають, що повторні визначення лактату є надійним прогностичним показником для пацієнтів з крововтратою [74, 108]. Абрамсон та його колеги [66, 109] провели проспективне спостереження у пацієнтів з множинними травмами для оцінки кореляції між кліренсом лактату та виживанням. Усі пацієнти, у яких рівень лактату повернувся до нормального діапазону (≤ 2 ммоль/л) протягом 24 годин, вижили. Виживання зменшилося до 77,8%, якщо нормалізація відбулася протягом 48 годин і до 13,6% у тих пацієнтів, у яких рівень лактату був підвищений вище 2 ммоль/л протягом більше 48 годин [66, 109]. Ці висновки були підтверджені в дослідженні Манікіса та співав. [110], який показав, що початкові рівні лактату у тих, хто не залишився в живих, після основних травм були вищими, і що продовження часу до нормалізації рівня лактату більше 24 годин пов'язане з розвитком посттравматичної органної недостатності [66, 110].

Піруват є кінцевим продуктом гліколізу й в подальшому метаболізується до лактату в анаеробних умовах або в ацетил-ко-А при достатньому надходженні кисню [111]. Гіперфузія і гіпоксія призводять до клітинної дисфункції і зміщення характеру метаболізму в бік анаеробного шляху. У свою чергу гліколіз призводить до розвитку лактат-ацидозу. В контексті коливань концентрації основних маркерів ішемії і гіпоксії (лактату і пірувату) можна судити про доставку і споживанні головного енергетичного субстрату (глюкози), а значить і про адекватність метаболізму життєвоважливих органів [112, 113, 114]. Початково високі значення індексу лактат/піруват додатково свідчать про різкий дисбаланс співвідношення аеробних/анаеробних метаболічних процесів [115, 116]. Зростання пірувату на тлі зниження рівня лактату венозної крові свідчить про переведення кінцевих продуктів анаеробного гліколізу в цикл трикарбонових кислот. Співвідношення лактат/піруват є показником інтенсивності гліколітичного і аеробного шляху утворення енергії [103].

Динамічне спостереження рівня лактату й пірувату дозволяє оцінити адекватність медикаментозної терапії й є прогностичним критерієм зокрема для пацієнтів з політравмою [111]. Вивчення вуглеводного обміну показало, що гіпоксія призводить до зрушення в бік анаеробного гліколізу, що енергетично не вигідно для тканин. У плазмі крові виявлено різке підвищення лактату (більш ніж в два рази в порівнянні з контролем) і пірувату - на 77%. У співвідношенні лактат/піруват відзначається зрушення в бік переважання лактату (на 20%), що розцінюється як ознака метаболічного ацидозу крові [117].

2,3-Дифосфогліцерат. Відомо, що в нормі у відповідь на артеріальну гіпоксемію відбувається компенсаторна мобілізація ряду механізмів, спрямованих на збільшення доставки кисню до тканин [118, 119]. Це такі механізми, як збільшення вентиляції легень, хвилинного кровообігу, концентрації еритроцитів і гемоглобіну в крові, зміна спорідненості гемоглобіну до кисню і підвищення ефективності тканинного дихання [120, 121, 122]. Особливу роль відіграє механізм компенсації гіпоксії, пов'язаний з поліпшенням віддачі кисню кров'ю в тканинних капілярах. Цей механізм полягає в зниженні спорідненості гемоглобіну

до кисню (зсуві кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо) і є ефективним способом компенсації вторинної тканинної гіпоксії, що не вимагає витрат енергії [87, 118, 123]. Універсальним механізмом адаптації до гіпоксії є активація анаеробного окислення глюкози в еритроцитах і підвищення вмісту 2,3ДФГ - аллостеричного регулятора спорідненості гемоглобіну до кисню. Чим вище концентрація 2,3ДФГ в еритроциті, тим легше відбувається віддача O_2 від гемоглобіну периферійними тканинами, що дуже важливо в умовах гіпоксії для забезпечення адекватного енергообміну [123, 124, 125]. Функція транспорту кисню гемоглобіном пов'язана з рівнем 2,3-ДФГ. У разі виснаження рівня АТФ в клітці 2,3-ДФГ є резервним джерелом цієї макроергічної сполуки [126]. Крім того, необхідно враховувати, що зміна вмісту органічних фосфатів в клітці викликає цілий ряд структурних перебудов еритроцитарних мембран [127, 128].

Виявлено зниження вмісту 2,3 – ДФГ майже на 25% відносно контрольної групи у хворих з важкою формою носових кровотеч, що дає підставу припускати зниження функціонального потенціалу еритроцитів пов'язаного з порушенням їх енергетичного метаболізму, що в свою чергу посилює гіпоксичне пошкодження тканин [129].

Аденозинтрифосфорна кислота. Пригнічення синтезу енергії в умовах дефіциту кисню, що призводить до зниження вмісту внутрішньоклітинного АТФ є характерним для гіпоксії. Ознаки пригнічення енергозалежних процесів з'являються при зниженні внутрішньоклітинного вмісту АТФ на 10-15%, а при зниженні його вмісту на 25-30% спостерігається їх повне пригнічення [130]. Зниження рівня гіпоксії асоціюється з активацією окисно-відновних реакцій та синтезу АТФ в середині мітохондрій [131]. АТФ служить донором фосфату для протеїнкіназних реакцій, які здійснюють фосфорилування мембранних білків. Підвищення вмісту АТФ в еритроциті веде до фосфорилування спектрину, анкирину і білку смуги 4.1, послаблюючи білок-білкові взаємодії. Активація протеїнкінази і фосфорилування білків цитоскелету збільшує здатність мембран деформуватися, що максимально сприяє перенесенню кисню тканинам [103, 127].

Зниження рівня гіпоксії асоціюється з активацією окисно-відновних реакцій і внутрімітохондріального синтезу АТФ [103].

Дослідження показують, що АТФ є ініціатором гліколізу в еритроцитах і його лімітуючим фактором, а також джерелом енергії для Na^+ , K^+ -АТФази, Mg^{2+} -АТФази і Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази [126].

Моделювання ішемії міокарда у 5-місячних щурів призводить до розвитку тканинної гіпоксії, енергодефіциту, зниженню концентрації АТФ більш ніж в 3 рази. Важливо те, що концентрація АТФ в сироватці крові або еритроцитах є найбільш адекватним показником енергетичного обміну в серцевому м'язі [131].

Тобто рівень 2,3-ДФГ та АТФ можуть відбивати рівень компенсаторно-адаптаційних механізмів системи транспорту кисню й енергетичного обміну [130, 131].

Фосфати. Зниження рівня фосфатів плазми (менше 0,8 ммоль/л для дорослих) завжди супроводжується порушеннями енергопродукції в усіх клітинах, у яких превалює аеробний гліколіз [132]. Метааналіз оцінює її поширеність так: 30–34 % — у пацієнтів блоків реанімації, 70–78 % — у хворих на штучній вентиляції легень, 34,3 – 50 % - у кардіохірургічних хворих [133, 134]. Інтраопераційно гіпофосфатемія виникає з частотою від 44,8 до 63 % й при цьому часто залишається незафіксованою [135].

В основі більшості проявів гіпофосфатемії лежить дефіцит аденозинтрифосфату і креатинфосфату в клітинах у зв'язку зі зниженням у них рівня фосфату. Останній необхідний для фосфорилування глюкози, аденіннуклеотидів і креатину [133]. Також це є одним із механізмів порушення енергетичного забезпечення процесів внутрішньоклітинного гомеостазу в еритроцитах. Зниження енергопродукції в еритроцитах зменшує їх здатність до деформації й зумовлює їх гемоліз. Зменшенням доступності фосфатвмісних енергетичних джерел, зокрема АТФ, зниження вмісту 2,3-ДФГ зміщує криву дисоціації оксигемоглобіну вліво та зменшує доставку кисню до периферичних тканин [132, 133, 134]. Крім того, гіпофосфатемія також асоціюється зі зниженням оксигенації тканин після корекції рівня 2,3-ДФГ. Так, частота гіпофосфатемії

після торакальних хірургічних втручань складає 56%, операцій на серці – 50% , на печінці – 100% , у травматологічних пацієнтів – 70% [136, 137]. Повідомлялося, що гіпофосфатемія часто виникає у травмованих пацієнтів, для яких характерним є зміни у нирковому метаболізмі фосфату, що призводить до його неадекватно збільшеної екскреції. Гіпофосфатемія в умовах ВІТ проявляється дихальною недостатністю через порушення скоротливості діафрагми і зниженням серцевого викиду у зв'язку зі зниженням скорочувальної здатності міокарда, також асоціюється із серцевими аритміями, судомами, гемолізом, порушенням функції печінки й депресією функції лейкоцитів. [138, 139]. Оскільки фосфати є своєрідним субстратом для АТФ-залежних метаболічних процесів, гіпофосфатемія в періопераційному періоді є суттєвим фактором, що впливає на результат хірургічного втручання [135]. Її тяжка форма є предиктором дуже значного (до 8-разового) підвищення летальності в пацієнтів із сепсисом [135, 140]. Важливе значення підтримки нормального вмісту фосфору надають протоколи ERAS й рекомендують часту лабораторну перевірку й корекцію гіпофосфатемії [135, 141].

Морфометричні і функціональні властивості еритроцитів. Будова і стан еритроцитарної мембрани, низька в'язкість нормального гемоглобіну забезпечують значні пластичні властивості еритроцитів, завдяки яким еритроцит легко проходить по капілярах, які мають вдвоє менший діаметр, ніж сама клітина, і може приймати найрізноманітніші форми [56, 142]. Форма еритроцитів і їх реологічні властивості (деформабельність і здатність до агрегації) відіграють важливу роль в транспорті респіраторних газів [102, 143].

У роботах низки авторів показано, що стан мембрани та здатність еритроцитів до деформації значною мірою залежить від внутрішньоклітинного вмісту АТФ: при зниженні рівня аденозинтрифосфату деформованість зменшується, при підвищенні — зростає [144]. Енергія має велике значення для забезпечення цілісності мембрани та двовігнутої форми еритроцитів, здатності до виконання киснево-транспортної функції. [145, 146]. В еритроцитах гліколіз забезпечує збереження структури і функції гемоглобіну, цілісність мембрани і

утворення енергії для іонних насосів. Єдиним джерелом АТФ в еритроциті є гліколіз [143]. Окислення глюкози в еритроциті має дві функції: енергетичну і антиоксидантну, а інгібування гліколізу призводить до порушення цих функцій і відповідно до гемолізу. Порушення ресинтезу АТФ або інших фосфорних сполук, які необхідні для підтримки нормальної двояковогнутої форми еритроцитів, може привести до зміни форми еритроцита на сфероподібну і відповідно до підвищеного гемолізу. При падінні рівня АТФ нижче 10% від нормального значення еритроцити втрачають іони калію і відбувається їх сферуляція, і в кінцевому підсумку піддаються осмотичному лізису [143, 147]. Процес зміни форми еритроцита — це його трансформація з дискової у сферичну форму. Є два шляхи такої трансформації: 1) ехіноцитоз, коли поверхня еритроцита вкривається шипами конусоподібної форми, близькими за розмірами; 2) стоматоцитоз, коли еритроцити зберігають гладеньку поверхню, але набувають вигляду однобічно увігнутого диска. Перший варіант трансформації еритроцита є результатом дії жирних кислот, нестачі аденозинтрифосфату, підвищення рН. Другий варіант спостерігається при зниженні рН, під дією катіонних препаратів. Подальша трансформація еритроцитів проходить етапи сфероехіноцитозу, сферостоматоцитозу, а кінцевий етап трансформації сфероцита — це утворення найжорсткішої структури, що передує звичайному руйнуванню клітини. Трансформація еритроциту завжди призводить до зниження його здатності до деформації [138, 146]. Занадто великий розмір еритроцитів викликати труднощі при проходженні клітин крові через дрібні капіляри, малий розмір асоціюється з недостатнім вмістом гемоглобіну всередині клітини. В обох випадках збільшується ризик гіпоксії - кисневого голодування з відповідними наслідками для всього організму [148].

Важливими діагностичними показниками на сьогодні є багато різноманітних еритроцитарних індексів, а саме середній об'єм еритроцитів (MCV, 80-97 мкм) середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH, 25,6-33,5 пг), середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC, 315-350 g/l), ширина розподілу еритроцитів (RDW, 10-15%) – параметри, які характеризують морфологічні

особливості та дозволяють оцінити розмір еритроцитів і вміст у них гемоглобіну. Відхилення від нормальних значень цих показників вказують на характер анемії та стан гемоглобінтвірної функції еритроцитів [143, 144]. Спеціальний індекс - RDW («ширина розподілу червоних клітин») або індекс анізоцитозу еритроцитів використовується для позначення ступеня гетерогенності. Тобто, RDW показує неоднорідність розмірів популяції еритроцитів у досліджуваному зразку. Виділяють два типи показників RDW-CV і RDW-SD. Перший показник RDW-CV показує відсотковий розподіл клітин за величиною. Другий RDW-SD відображає їх стандартне відхилення, тобто різницю за розміром між найменшим і найбільшим еритроцитом у зразку крові [149].

Попередні дослідження на цю тему продемонстрували уявлення про те, що збільшення RDW і зниження рівня еритроцитів, MCHC, MCV, гемоглобіну, гематокриту достовірно асоціюється з вищим рівнем лікарняної смертності [150].

Вуїак К та співавт. зазначають, що негативні прогностичні ефекти підвищеного рівня RDW можуть бути пов'язані з несприятливим впливом незалежних факторів ризику, таких як запалення, окислювальний стрес, а також дефіцит вітаміну D₃ та заліза на функцію кісткового мозку (еритропоез). Підвищені значення RDW можуть відображати інтенсивність цих явищ та їх несприятливий вплив на еритропоез кісткового мозку. Крім того, знижена здатність до деформації еритроцитів у пацієнтів з вищими значеннями RDW погіршує кровотік через мікроциркуляторне русло, що призводить до зменшення надходження кисню на тканинному рівні [151]. RDW характеризує ступінь анізоцитозу, тобто коливання об'єму (розміру) еритроцитів, свідчить про наявність гетерогенної популяції клітин [152]. Значення індексу RDW понад 14,5% можна вважати показником тканинної гіпоксії [153].

Відповідно, визначення еритроцитарних індексів набуває особливого значення як опосередкованої проміжної складової процесу відновлення організму після впливу гіпоксії.

Таким чином, згідно даних багатьох вітчизняних та закордонних авторів у фахових джерелах за останні 10 років найбільш діагностично значущими

виявились гіпотермія, лактат, піруват, АТФ, 2,3-ДФГ, фосфат та еритроцитарні індекси. Отже, дослідження, спрямовані на розробку патогенетично обґрунтованих схем ІТ у хворих на ТХ при БЕОК з визначенням найбільш відповідного моменту виконання наступної операції, є важливим у ІТ сьогодення політравми.

1.4 Ускладнення травматичної хвороби у пацієнтів з політравмою, які піддаються багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування

Політравма рідко протікає без ускладнень, і наявність їх швидше є правилом ніж винятком. Згідно даних Агаджанян В.В. за останні роки зниження летальності в гострому періоді ТХ стало «компенсуватися» збільшенням рівня тяжких ускладнень більш ніж в три рази, в більшій мірі інфекційних ускладнень в її ранньому та пізньому періодах, а саме сепсис розвивається у 3,9% хворих, у 11,1% постраждалих перебіг ТХ ускладнюється розвитком гнійно-септичних процесів: нагноєнням ран – 8,8% і різноманітними видами некрозів – 6,7%. Найбільш частими причинами смерті при ускладненому перебігу політравми є пневмонія, перитоніти та ранова інфекція [154].

Найбільше число ускладнень розвивається в ранньому періоді ТХ на тлі змін, пов'язаних з шоком, інтоксикацією та гіпоксією, на фоні відносної стабілізації життєво важливих функцій організму з помітною нестійкістю відновлення кровообігу, дихання, морфологічної картини крові, водно-електролітного балансу тощо [155]. Основними ускладненнями поєднаної травми є пневмонія (10,9% -20%) [156, 157, 158, 159], місцеві гнійні ускладнення (13%) інфекції сечовивідних шляхів (4,7-6%) [155, 157, 160], гострий респіраторний дистрес синдром (4,4%), постгеморагічна анемія (16%), поліорганна недостатність, сепсис (1,5%) [160, 161,162], тромбоемболічні ускладнення (6%) [155]. Тромбогеморагічні ускладнення при політравмі досягають 90%, частота виникнення тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок становить 60-90% [163].

Лікування ускладнень поєднаної травми в міру їх прояву, навіть з використанням найсучасніших методів інтенсивної терапії часто не усуває розвиток декомпенсації ауторегуляторних механізмів, тому нерідко результат травми визначається комплексом превентивних заходів, спрямованих на запобігання різних порушень гомеостазу [20, 21]. Висока інвалідизація постраждалих (25-45%) надає проблемі травматизму особливу значимість [22, 164].

Згідно даних Шаріпова І.А. та співав., причинами, які визначають результат важких пошкоджень і розвиток ускладнень є шок, гостра крововтрата, ураження ЦНС і серцево-легенева недостатність. Й при цьому основними ускладненнями - шок (70%), гостра крововтрата (52%), набряк і дислокація головного мозку (26%), анемія (30%), серцево-легенева недостатність (36%), тромбоцитопенія і жирова емболія (відповідно 8 і 10%), DIC (18%) і ГРДС (15%), з інфекційних - пневмонія (63%), перитоніт (12%), менінгіт (8%), сепсис (11%), інфікування і некроз відкритих переломів (10%) [165]. Цікавим є те, що причиною важких ускладнень, що закінчилися летальним результатом в 35% випадків є гостра крововтрата, через наявність множинних одно - і двосторонніх переломів ребер в поєднанні з переломами кісток тазу, довгих трубчастих кісток, інфекційні ускладнення (27% випадків), включаючи сепсис - 13% випадків [166].

Оскільки для ТХ є характерною значна кількість ускладнень, на різних її етапах не абияке значення набуває своєчасна діагностика порушень функціонування різних органів та систем.

Ретроспективне дослідження, яке було проведене у США й включало дані про більш ніж 2 мільйони пацієнтів зі сполученою травмою, які під час надходження мали два та більше оперативних втручань, демонструє подальшу статистику. Госпітальні ускладнення розвинулися майже у чверті (22,6%) пацієнтів, які потребували лікування у ВАІТ та були пов'язані з більш вищим ступенем пошкоджень. При цьому летальність у пацієнтів з ускладненнями склала 16,9%, проти 10,7% у пацієнтів без ускладнень. Повідомляється про наступні ускладнення: пневмонія (10,9%), інфекція сечовивідних шляхів (4,7%) та ГРДС

(4,4%), тромбоз глибоких вен (4,2%), повторні інтубації (2,5%), пролежні (2,3%), делірій (2,2%), гостра ниркова недостатність (2%), сепсис (1,5%) та ТЕЛА (1,2%) [47].

При дослідженні даних Німецького товариства травми щодо аналізу лікування 31,154 тяжко травмованих пацієнтів встановлено розвиток СПОН у 32,7% [167]. Трансфузія компонентів крові є потужним незалежним предиктором розвитку СПОН внаслідок політравми. Компоненти крові є імуноактивними, містять прозапальні цитокіни й ліпіди, що стимулює розвиток SIRS, інфекційних ускладнень в ранньому та СПОН у пізньому періоді ТХ [49, 167].

Встановлено, що пошкодження, які є складовими політравми, істотно обтяжують один одного. Протягом останніх десяти років тяжкість отриманих ушкоджень збільшилася на 15,2%, тяжкість стану постраждалих при їх надходженні до спеціалізованого стаціонару - на 22,4% [168]. В процесі розвитку ТХ більша вірогідність розвитку ускладнень має місце під час синдрому компенсації протизапальної реакції на тлі впливу другого стресового удару (наступних етапів операцій, гемотрансфузій, інфекцій тощо) [49].

Описано, що великі оперативні втручання другого етапу DC асоціюються з загальними ускладненнями, такими як SIRS та СПОН, якщо вони проводяться не своєчасно у пацієнта, який ще не готовий до впливу хірургічного стресу. Так у ході клінічного дослідження новий епізод СПОН або поглиблення існуючого SIRS зареєстровано у 50% пацієнтів після проведення великих операцій, тоді як після невеликих втручань виявлено ускладнення лише у 32% [169].

Поетапний хірургічний підхід замінив підхід спроби стабілізувати всі переломи протягом 24 годин після травми. У стабільних пацієнтів переломи стабілізуються якомога раніше, виходячи з індивідуальної фізіології пацієнта, а не «вікна можливостей»[170].

Очевидно, що пацієнтів ніколи не можна наражати на надмірний ризик ускладнення для життя шляхом проведення складних вторинних операцій занадто рано.

1.5 Сучасний стан питання інтенсивної терапії у хворих з травматичною хворобою

Політравма відноситься до області міждисциплінарних знань. До надання допомоги цим постраждалим залучалися лікарі різних спеціальностей, при цьому високі показники летальності та інвалідності можна пояснити не тільки тяжкістю травми, але й надмірним захопленням клініцистами технічною стороною відновлення цілісності проблем в рамках завдань вузьких фахівців, які залучаються до лікувального процесу, у відриві від загальних закономірностей розвитку реакції організму на тяжку травму [11, 16, 17]. Це призводить до помилок у виборі методів, термінів і обсягів оперативного втручання. Створюється ситуація, при якій хворим з тяжкою механічною травмою більшою мірою проводиться симптоматичне лікування. Концепція ТХ дозволяє об'єднати зусилля вузьких фахівців, які беруть участь у лікуванні хворих з політравмою, направити їх на найбільш ефективне використання професійних знань і навичок, на успішне лікування і попередження ускладнень [3, 15, 42, 162].

З метою покращення результатів лікування постраждалих з політравмою в 90-х роках минулого століття Ганноверською школою політравми була запропонована й поступово впроваджена в практику тактика багатоетапної оперативної корекції (БЕОК) або, так звана, тактика «damage control» [15, 19, 78]. Даний принцип передбачає поділ хірургічної допомоги при тяжких ушкодженнях на два і більше етапи, коли травматичність і тривалість невідкладного оперативного втручання перевищують функціональні можливості організму, а одномоментне і остаточне відновлення пошкоджених структур призведе або до смерті потерпілого, або до тяжких післяопераційних ускладнень. При виборі тактики лікування таких пацієнтів потрібно пам'ятати, що будь-яка операція є агресією, і в тій чи іншій мірі здатна сприяти погіршенню стану пацієнта. У знекровленого потерпілого з політравмою навіть мала операційна крововтрата може виявитися фатальною або призвести до тяжких ускладнень. Тактика БЕОК спрямована на попередження розвитку несприятливого результату шляхом

скорочення обсягу першого оперативного втручання (виконується скорочене невідкладне хірургічне втручання) і зміщення остаточного відновлення пошкоджених органів і структур до стабілізації життєво важливих функцій організму [19, 171, 172].

Damage Control Resuscitation стала предметом збільшення актуальності та популярності за останні кілька років. Дана стратегія включає допустиму гіпотензію, рестриктивну інфузійну терапію, гемостатичну ресусцитацію, температурний контроль і зігрівання пацієнта, корекцію ацидозу і Damage Control Surgery [15, 172, 173].

Ефективна інтенсивна терапія при масивній кровотечі внаслідок травми припускає раннє виявлення джерела кровотечі та невідкладні заходи з метою мінімізації крововтрати, відновлення перфузії тканин і споживання кисню, капілярного кровотоку, метаболічного гомеостазу та досягнення стабільності гемодинаміки. Завданнями першого етапу інтенсивної терапії є: підтримка об'єму циркулюючої крові тобто інфузійно-трансфузійна терапія; корекція коагулопатії; зігрівання; усунення ацидозу; корекція й запобігання гіпоксії; корекція водно-електролітних порушень; превентивна антибактеріальна терапія [15, 78, 171, 174].

Крововтрата знижує доставку клітинам кисню і субстратів і перемикає метаболізм організму на анаеробний шлях, це в свою чергу веде до зниження синтезу АТФ і опосередковано до зниження продукції тепла. На молекулярному рівні крововтрата активує біохімічні каскади запалення та апоптозу, що призводить до клітинного пошкодження і смерті [2, 75, 83, 175].

У зв'язку з цим, комплекс інтенсивної терапії при політравмі повинен бути націлений на «тріаду смерті»: гіпотермію, ацидоз і коагулопатію - основні ланки патогенезу (порочне коло) політравми. Так у пацієнтів з гіпотермією, ацидозом і крововтратою, відбувається порушення згортання крові, оскільки температура є одним з важливих факторів, що визначають коагуляційний каскад. [37, 75, 77].

Лікування ускладнень поєднаної травми в міру їх прояву, навіть з використанням найсучасніших методів інтенсивної терапії, часто не усуває розвиток декомпенсації ауторегуляторних механізмів, тому нерідко результат

травми визначається комплексом превентивних заходів, спрямованих на запобігання різних порушень гомеостазу [20, 21].

Чисельні дослідження показують, що введення антиоксидантів та антигіпоксантив поряд з рідинами, призводить до поступового збільшення рівня виживання за рахунок значного зниження окисного стресу, запальної відповіді, нормалізації гомеостазу. Рекомендується введення речовин з антиоксидантною та антигіпоксантною здатністю, як в перші 24 години після травми, так і під час подальшої інтенсивної терапії в умовах відділення інтенсивної терапії [176, 177, 178].

В цілому, в даний час спектр речовин, що мають антиоксидантні та антигіпоксантні властивості, досить широкий. При цьому ключовим моментом, має бути розуміння взаємозв'язку між хімічною будовою молекули антиоксиданту і механізмом реалізації його ефектів [179].

До препаратів, що активують анаеробну продукцію макроергів на тлі дефіциту кисню, належить фруктозо-1,6-дифосфат, ендогенний високоенергетичний проміжний метаболіт гліколітичного шляху, що безпосередньо посилює утворення АТФ. Фруктоза-1,6-дифосфат - це внутрішньоклітинний метаболіт, який посилює споживання вуглеводів, стимулюючи гліколіз і одночасно пригнічуючи глюконеогенез. Потенційна перевага його використання як первинного субстрату полягає в тому, що в анаеробних умовах при перетворенні однієї молекули глюкози утворюється дві молекули АТФ, а одна молекула фруктозо-1,6-дифосфат, що метаболізується в тих же умовах, призведе до утворення чотирьох молекул АТФ, оскільки фруктозо-1,6-дифосфат не вимагає фосфорилування. Потрапляючи в клітини, екзогенний фруктозо-1,6-дифосфат може стимулювати гліколітичний шлях трьома різними способами (рис. 1): - може гідролізуватися фруктозо-1,6-дифосфатазою і підвищувати рівень фруктозо-6-фосфату, який можна використовувати як субстрат для ендогенної продукції фруктозо-1,6-дифосфат; - може активувати фосфофруктокіназу, минаючи метаболічний блок, спричинений

ацидозом; - може безпосередньо стимулювати активність піруваткінази, збільшуючи виробництво пірувату [180].

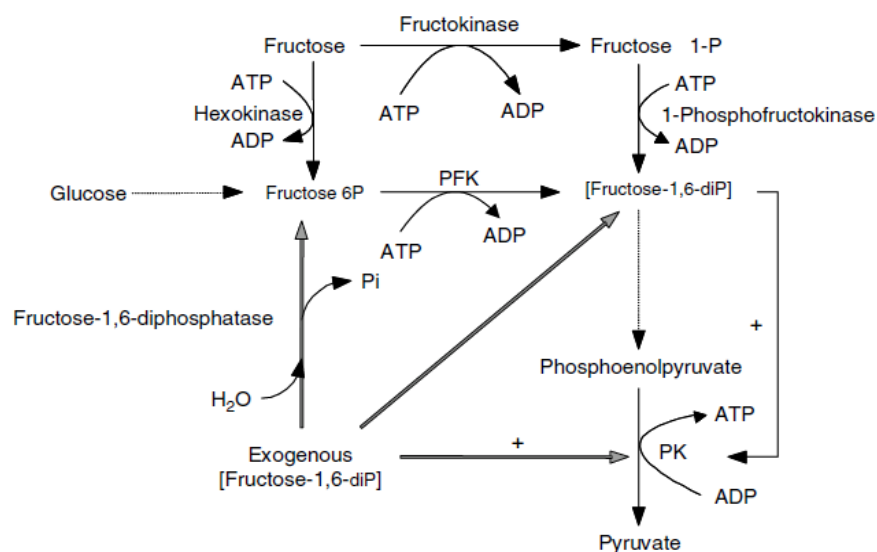


Рис. 1 Гліколітичний шлях. Стрілки із сірими головками вказують на можливу долю дії екзогенного фруктозо–1,6–дифосфат в обміні глюкози [180]

Введення фруктозо–1,6–дифосфату може запобігти шкідливим наслідкам очікуваного періоду ішемії з наступною реперфузією, тим самим покращити функцію міокарда [179]. На фармакологічному ринку України препаратом, що містить фруктозо–1,6–дифосфат, є езафосфіна - засіб широкого спектра дії. Клінічні дослідження підтвердили, що терапія езафосфіною, швидко і ефективно збільшує вміст 2,3–дифосфогліцерату у крові, концентрацію кисню без збільшення навантаження на серце [181]. Враховуючи, що фруктозо-1,6-дифосфат є субстратом для утворення 2,3-ДФГ, то збільшення його кількості може мати позитивний вплив на процеси дисоціації оксигемоглобіну в умовах анаеробного метаболізму, при масивних гемотрансфузіях, при відносному зниженні функціонально активної форми 2,3-ДФГ [176]. Підвищення стійкості еритроцитів до гемолізу дозволяє використовувати езафосфіну як мембрано-стабілізуючий засіб [176, 181]. Встановлено клітинні механізми дії езафосфіни: стимуляція процесу насичення тканин киснем за рахунок підвищення рівня 2,3–дифосфогліцерату в еритроцитах, поляризації мембрани й полегшення

проникнення в клітину іонів K^+ , виведення іонів Na^+ і блокування входу Ca^{2+} , підвищення стійкості еритроцитів до гемолізу, покращання обміну глюкози інсулінонезалежним шляхом. Езафосфіна підвищує перфузію й оксигенацію тканин, зміщує криву дисоціації оксигемоглобіну вліво за рахунок синтезу 2,3-дифосфогліцерату еритроцитів, перешкоджає гемолізу еритроцитів [179, 182].

1.6 Резюме

Отже, проведений літературний огляд вказує на те, що протягом півстоліття ми спостерігаємо еволюцію підходів щодо лікування пацієнтів з політравмою. Шлях цього розвитку пролягав від поняття «Раннього контролю всіх пошкоджень» через «Damage Control» до концепції індивідуалізованого безпечного управління, причому кожна стратегія передбачає конкретні показання та протипоказання.

В умовах політравми агресією потрібно вважати, як безпосередні травматичні ушкодження, так і оперативний стрес, пов'язаний з кожною хірургічною операцією. При великих хірургічних втручаннях виражена стрес-відповідь здатна виснажити і без того ослаблені метаболічні резерви організму. Оперативне ушкодження організму від усіх процедур викликає стереотипний каскад нейроендокринних, метаболічних, імунологічних, гемодинамічних, гемореологічних відповідей тощо. Операційний стрес є суттєвим додатковим фактором повторного розвитку порушень гомеостазу, він посилює процеси системної запальної відповіді на фоні вже наявної ТХ. Тобто можна вважати, що кратність оперативних втручань є фактором, який впливає безпосередньо на процес розвитку ТХ, змінюючи її класичний шлях, й відтак на рівень ускладнень й виживання.

Основним завданням реанімації та інтенсивної терапії, враховуючи необхідність реалізації ERAS протоколу при лікуванні ТХ, має бути відновлення життєво важливих функцій організму, підтримання гомеостазу, щоб вони могли бути готові до проведення серій невідкладних та відстрочених операцій. Кожен

наступний етап операцій не повинен бути додатковим фактором, що потенціює каскад патологічних змін та погіршує стан травмованого й вихід захворювання.

Пріоритетним напрямком в сьогоденні політравми є пошук шляхів покращення ІТ, оптимізації порядку оперативної корекції з метою зниження кількості ускладнень та рівня летальності при політравмі. В цілому, нині спектр речовин, що мають антиоксидантні та антигіпоксанти властивості, досить широкий. При цьому ключовим моментом має бути розуміння взаємозв'язку між хімічною будовою молекули антиоксиданту і механізмом реалізації його ефектів. Дивлячись на те, що особливо важливе значення для успішного результату при лікуванні постраждалих в умовах політравми має правильний вибір часу, надання спеціалізованої допомоги, обсяг хірургічних та інших втручань в залежності від тяжкості травматичної хвороби, важливим є вдосконалення системи оцінки тяжкості стану, яка б базувалась на змінах основних фізіологічних параметрів, контроль ступеня відновлення організму від змішаної гіпоксії, яка виникла на тлі ТХ й впровадження їх у процес багатоетапного лікування при політравмі.

Забезпечення достатньої енергопродукції в організмі постраждалих на політравму, як під час їх надходження до клініки та проведення первинної хірургічної корекції за принципом Damage Control, так і на наступних етапах лікування є надзвичайно важливим й перспективним напрямом успішної інтенсивної терапії та запорукою зменшення кількості ускладнень та несприятливих кінцевих результатів. Одним із шляхів надійного підвищення енергопродукції є використання розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату.

Отже суперечливість даних літератури з проблеми профілактики післяопераційних ускладнень у хворих на ТХ при БЕОК, а також відсутність єдиних критеріїв лікувально-діагностичної тактики диктує необхідність в проведенні подальших досліджень по даній темі, вивченні переваг та недоліків різних варіантів ІТ і розробки оптимальної схеми для описаної категорії хворих.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Клінічна характеристика пацієнтів та груп, що ввійшли в дослідження

Дослідження проводилось на кафедрі хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна, на базі КНП «МКЛШНМД ім. проф. О. І. Мещанінова» ХМР у рамках договору про науково-практичне співробітництво з урахуванням етичних і законодавчих норм та вимог виконання наукових досліджень.

В основі даної роботи лежить відкрите, когортне, клінічне, проспективне, рандомізоване дослідження ефективності різних алгоритмів ІТ в періопераційному періоді у 88 потерпілих на ТХ при БЕОК, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні політравми та анестезіології на 12 ліжок ІТ для хворих з поєднаною травмою з 2015 по 2017 рр. Комплекс лікувально-діагностичних заходів здійснювався у відповідності до чинного законодавства Міністерства охорони здоров'я України (Накази МОЗ України від 15.01.2014 № 34 та від 04.07.2007 № 370). Усі досліди проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.) й були схвалені комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (протокол № 2 від 16.11.2016р.). Усі пацієнти або їхні законні представники підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критерії для включення у дослідження: дорослі постраждалі працездатного віку (18-60 років); крововтрата, яка відповідає III-IV згідно класифікації American College of Surgeon ATLS (American College of Surgeons Committee on Trauma); відсутність тяжкої черепно-мозкової травми (рівень свідомості не менше ніж 13

балів за шкалою ком Глазго (ШКГ); відсутність в анамнезі даних про тяжку (стадія суб- та декомпенсації) патологію з боку серцево-судинної системи, дихальної, травної, центральної нервової та ендокринної систем, обтяженої спадковості, трансфузій; досягнення ідеального температурного режиму в операційній; наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення обрано: відмова пацієнта брати участь у дослідженні; гемотрансфузія з метою корекції анемії ($Hb < 70$ г/л) в період 24 годин перед черговим етапом БЕОК; летальність протягом перших 24 годин.

Для досягнення поставленої мети та виконання завдань пацієнти, ($n=88$), були розділені на 2 групи, виходячи з призначеної схеми ІТ (рис. 2.1). При формуванні груп орієнтувалися на тяжкість ушкодження і тяжкість стану при надходженні в клініку, механогенез, величину крововтрати, час, що минув від моменту травми, стан основних життєзабезпечуючих систем організму в гострому періоді травматичної хвороби, вид оперативного втручання, анестезія, застосування вазопресорів. Проводили комплексну оцінку ефективності даної терапії в гострому та ранньому періоді травматичної хвороби, оцінку ускладнень, які виникли в ранньому та пізньому періоді ТХ й фактори, що сприяли їх розвитку.

Групи достовірно не відрізнялися за віком, антропометричними даними, характером і ступенем тяжкості ушкоджень, об'ємом крововтрати, механогенезом травми, термінами від моменту надходження до стаціонару. Для дослідження використовувалася фіксована проста рандомізація із застосуванням методу випадкових чисел.

Таким чином, в дослідження включено 88 пацієнтів, 64 (73%) чоловіків й 24 (24%) жінок, середній вік яких склав $37,9 \pm 12,8$ років. Незалежно від статі відзначено пік зростання ушкоджень у віковій групі 18-35 років.



Рис 2.1. Структура розподілу пацієнтів на групи

Як вже було сказано, всі пацієнти (n=88) були поділені на 2 групи згідно зі схемою ІТ. Пацієнти групи I (n=32) отримували стандартну ІТ за локальним протоколом. Група II (n=56) включала пацієнтів, яким додатково до стандартного комплексу ІТ проводилось лікування розчином D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів.

Серед постраждалих гендерний розподіл був наступним: у першій групі - 20 (62,5%) чоловіків й 12 (37,5%) жінок; у другій групі – 44 (78,57%) й 12 (21,45%) відповідно. Усі пацієнти були працездатного віку. При цьому пацієнтів віком від 18 до 35 років було 42 особи, віком від 36 до 45 років – 23 особи, віком від 46 до 60 років – 23 особи, що становило 48%, 26% і 26% від загальної кількості потерпілих відповідно (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за групами, статтю та віком

Показники в групах		Група I	Група II
Кількість хворих		32	56
Гендерний склад Чоловіки/Жінки		20/12	44/12
Середній вік, роки		35,22±12,7	39,4±12,7
Вік, роки	18-35	17 (53,12%)	25 (44,64%)
	36-45	6 (18,76%)	17 (30,36%)
	46-60	9 (28,12%)	14 (25%)
Маса тіла, кг		73,8±11,9	73,2±13,1

Серед причин виникнення травми домінували дорожньо-транспортні пригоди (ДТП). Відповідно до механізму травми всі постраждалі були розділені наступним чином: ДТП – 53 (60%) пацієнтів, кататравма – 20 (23%), хуліганські дії (побиття) – 11 (12,5%), стиснення – 2 (2,25%) й інші причини – 2 (2,25%) пацієнтів (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів за механізмом травми в групах дослідження

Механізм травми	Група I (n=32)	Група II (n=56)	Разом (n=88)
ДТП	19	34	53
Кататравма	7	13	20
Побиття	4	7	11
Стиснення	1	1	2
Інше	1	1	2

Серед пацієнтів I групи протягом першої години від моменту отримання травми було доставлено 23 (72%), від 1 до 1,5 годин – 6 (19%), пізніше 1,5 годин –

3(9%) потерпілих. Щодо II-ї групи, протягом першої години від моменту отримання травми було доставлено 42 (75%) пацієнтів, в період часу - від 1 до 1,5 годин – 6 (11%) та пізніше 1,5 годин – 8 (14%) потерпілих (табл. 2.3).

Таблиця. 2.3

Розподіл хворих за термінами госпіталізації

Термін госпіталізації	Група I n=32	Група II n=56
Протягом 1-ї години	23 (72%)	42 (75%)
1-1,5 годин	6 (19%),	6 (11%)
Пізніше 1,5 годин	3(9%)	8 (14%)

На етапі відбору пацієнтів велику увагу приділяли сполучуваності травм, кількість котрих та різні їх комбінації безпосередньо впливають на перебіг гострого періоду ТХ, тактику оперативної корекції та в кінцевому рахунку вихід з патологічного стану. При розподіленні постраждалих за об'ємом поєднаної травми виявлено наступні сполучення травм: закрыта травма грудної клітини (ЗТГ) і скелетна травма – у 37,5% хворих; ЗТГ й закрыта травма живота (ЗТЖ) із скелетною травмою – у 19,3% хворих; ЗТЖ із скелетною травмою – у 12,5% хворих; ЗТГ з ушкодженням кісток й/або зв'язкового апарата таза та скелетною травмою – у 13,6% хворих; у 11,4% випадків ЗТЖ поєднувалась із ушкодженням таза й скелетною травмою, і лише у 5,7% постраждалих ЗТЖ була сполучена одночасно і з ЗТГ і таза й скелетною травмою.

Розподіл хворих за локалізацією і кількістю ушкоджених анатомо-функціональних областей представлено в таблиці 2.4 (ЗТГ – закрыта грудної клітини; ЗТЖ – закрыта травма живота (абдомінальна); Т – ушкодження кісток й/або зв'язкового апарата таза; С – ушкодження довгих трубчастих кісток скелета).

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих за локалізацією і кількістю ушкоджених
анатомо-функціональних областей**

Характер травми		Група I (n=32)			Група II II група (n=56)			Разом (n=88)
Вік		18-35	36-45	46-60	18-35	36-45	46-60	
ЗТГ + ЗТЖ	+С	4 (4,6%)		1 (1,1%)	6 (6,8%)	3 (3,4%)	3 (3,4%)	17 (19,3%)
	+Т +С	1 (1,1%)			3 (3,4%)	1 (1,1%)		5 (5,7%)
ЗТГ	+С	4 (4,6%)	4 (4,6%)	5 (5,7%)	9 (10,1%)	6 (6,8%)	5 (5,7%)	33 (37,5%)
ЗТГ	+Т +С	2 (2,3%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	4 (4,6%)	3 (3,4%)	12 (13,6%)
ЗТЖ	+С	4 (4,5%)		1 (1,1%)	2 (2,3%)	3 (3,4%)	1 (1,1%)	11 (12,5%)
ЗТЖ	+Т +С	2 (2,3%)	2 (2,3%)		4 (4,6%)		2 (2,3%)	10 (11,4%)

З дослідження були виключені пацієнти, у яких ушкодження анатомо-функціональних ділянок за шкалою ступеня тяжкості ушкоджень (AIS) належали до категорій – «незначна», «помірна» та «травма критична, виживання маловірогідне».

Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за показником шкали тяжкості ушкоджень (ISS) продемонстровано в таблиці 2.5.

Таким чином, серед постраждалих 19,3% мали середній ступінь тяжкості травми, ISS до 24 балів, й 80,7% важкий ступінь тяжкості травми, ISS 25 балів і більше. У дослідження не було включено жодного потерпілого зі ступенем тяжкості травми, що відповідає індексу ISS менше 17 балів. При цьому найтяжчі пацієнти належали до вікової категорії 18-35 років як в I-й та і II-й групі.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих за показником індексу тяжкості ушкоджень

ISS (бали)	Група I (n=32)			Група II (n=56)			Разом (n=88)
	Вік (років)						
	18-35	36-45	46-60	18-35	36-45	46-60	
17-24	6 (6,8%)	2 (2,3%)	3 (3,4%)	2 (2,3%)	3 (3,4%)	1 (1,1%)	17 (19,3%)
≥ 25	11 (12,5%)	4 (4,6%)	6 (6,8%)	23 (26,1%)	14 (15,9%)	13 (14,8%)	71 (80,7%)

Таблиця 2.6 демонструє, що усі пацієнти мали однакову тяжкість стану на момент знаходження за шкалою APACHE II 10 - 20 балів. В першій групі - $15,34 \pm 2,6$, в другій - $15,84 \pm 2,6$ балів.

Таблиця 2.6

Характеристика постраждалих за тяжкістю стану

“APACHE-II”, бали	Група I (n=32)	M±σ	Група II (n=56)	M±σ	t, p
10-15	18	13,39±1,1	28	13,61±1,4	t=0,56 p=0,57
15-20	14	17,86±1,5	28	18,07±1,3	t=0,48 p=0,64
Середній бал	32	15,34±2,6	56	15,84±2,6	t=0,85 p=0,39

При дослідженні температури тіла пацієнтів на момент надходження до операційної виявлено, що в середньому вона склала в I групі - $35,77 \pm 0,19$ °C, в II - $35,79 \pm 0,19$ °C (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Характеристика постраждалих за температурними показниками

Показник	Група I (n=32)	Група II (n=56)	t	p
t _{co} , °C	35,77±0,19	35,79±0,19	1,03	0,31

Ступінь крововтрати в усіх клінічних групах відповідала III-му класу за класифікацією американської колегії хірургів й становила: $35,21 \pm 4,5\%$ ОЦК у I-й групі, $35,35 \pm 5,0\%$ у II-й групі.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Методи періопераційної оцінки стану пацієнтів

Згідно дизайну дослідження визначення показників здійснювали при надходженні хворого до операційної (1-й етап дослідження), через 24 години (2-й етап дослідження), на 3 добу (3-й етап дослідження), на 5 добу (4-й етап дослідження), на 14 добу (5-й етап дослідження) проведеної терапії й на 30 добу (6-й етап дослідження) або амбулаторно.

У всіх пацієнтів під час надходження проводився збір анамнестичних даних з вказівкою механогенезу травми, термінів, що минули від моменту її отримання і визначенням антропометричних параметрів. З метою оцінки ступеня тяжкості травми й стану пацієнтів використовували шкали Abbreviated Injury Scores (AIS), Injury Severity Score (ISS), Glasgow Coma Scale (GCS), Trauma score Injury severity score (TRISS), шкалу кафедри військово-польової хірургії, стан при надходженні (ВПХ-СП), Polytrauma score, Hannover (PTS), Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II).

Визначення об'єму крововтрати. Об'єм крововтрати оцінювали за Moore [171]

$$V = \text{ОЦК}_д \frac{Ht_n - Ht_\phi}{Ht_n}$$

де: V – об'єм крововтрати (мл),

$\text{ОЦК}_д$ – належний об'єм циркулюючої крові (мл),

Ht_n – належний гематокрит,

Ht_ϕ – фактичний гематокрит.

Моніторинг вітальних функцій. В умовах перебування пацієнтів в операційній, а потім в палатах ІТ проводилась клінічна оцінка стану [183, 184], що включає в себе вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, температури тіла, сатурації за допомогою апарата штучної вентиляції легень з функцією моніторингу UVENT №V.100.14004.0008 (канал SpO₂ через датчик багаторазовий для дорослих Nellcor Oximax; канал ЕКГ з реєстрацією у I, II, III, aVR, aVL, aVF, V₁₋₆ відведеннях; ЧСС (ЕКГ або фотоплетизмограма); канал температури через полосний датчик типу YSI 400. Центральний венозний тиск - прямим методом Вальдмана (1947). Секундомір для визначення ЧД.

Розраховували середній артеріальний тиск (САТ):

$$\text{САТ} = \text{діастолічний АТ} + \frac{1}{3} (\text{систоличний АТ} - \text{діастолічний АТ})$$

Для оцінки функції нирок використовували показник погодинного діурезу (мл/кг/год).

2.2.2 Методи визначення основних функціональних показників

2.2.2.1 Лабораторні методи обстеження

Стандартне лабораторне обстеження включало загальноклінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, електроліти крові, функцію газообміну та кислотно-лужного стану.

Морфометрію мазків крові проводили на гематологічному аналізаторі ABX Micros 60 by HORIBA ABX Diagnostics (Франція).

Біохімічний аналіз крові. Визначення загального білка проводили за допомогою біуретової реакції, рівень глюкози крові – глюкозооксидантного методу, концентрацію в плазмі крові загального білірубину та його фракцій за Йендрашіком, активність АЛТ й АсТ у сировотці крові – за методом Райтмана-Френкеля, використовуючи фотометр. Концентрацію сечовини в плазмі крові визначали диацетилмонооксимним методом, визначення креатиніну в крові

проводили з використанням методу Поппера із застосуванням кольорової реакції Яффе.

Оцінку функції нирок проводили за критеріями шкали RIFLE [185], яка включає п'ять фаз – Risk (Ризик), Injury (Ушкодження) Failure (Недостатність), Loss (Втрата), End-stage renal disease (Кінцева стадія захворювання нирок).

Для оцінки стану коагуляційного гемостазу проводили визначення часу згортання крові за Лі-Уайтом, визначення тривалості кровотечі за Дюке. Для визначення концентрації фібриногену використовувався метод Т.М. Платонової й співавт., 1993; для реєстрації тромбінового часу – загальноприйнятий метод; протромбіновий індекс (ПТІ) реєструвався за загальноприйнятим методом з тромбопластином фірми "Sigma" (США). Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) реєструвався за допомогою традиційного методу [186].

Для оцінювання газообмінної функції легень та кислотно-лужного стану використовували газовий аналізатор OPTI CCA-TS, фірми «OPTIMedical».

Оцінка оксигенації тканин організму вивчалася за допомогою показників індексу доставки кисню (iDO_2) та індексу споживання кисню (iVO_2). Кількістю розчиненого O_2 у плазмі було знехтувано в зв'язку з тим, що помилка при цьому не перевищує 2-3%. Відповідність між споживанням і доставкою кисню оцінювалась при визначенні коефіцієнту екстракції кисню (KEO_2) [187].

Формула для розрахунку доставки кисню:

$$iDO_2 = \frac{1,34 \cdot Hb \cdot SaO_2}{100} \cdot CI$$

де 1,34 – константа Хюфнера (теоретична кількість кисню (мл), яку може приєднати один грам гемоглобіну); Hb – концентрація гемоглобіну (г/л); SaO₂ – насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем; 100 – індекс перерахунку одиниць; CI – серцевий індекс.

Формула для розрахунку споживання кисню:

$$iVO_2 = \frac{1,34 \cdot Hb \cdot (SaO_2 - SvO_2)}{100} \cdot CI$$

де 1,34 – константа Хюфнера (теоретична кількість кисню (мл), яку може приєднати один грам гемоглобіну); Hb – концентрація гемоглобіну (г/л); SaO_2 – насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем; SvO_2 – насичення гемоглобіну венозної крові киснем; 100 – індекс перерахунку одиниць; CI – серцевий індекс.

Формула для розрахунку коефіцієнту екстракції кисню:

$$KEO_2 = \frac{iVO_2}{iDO_2} \cdot 100\%$$

2.2.2.2 Інструментальне обстеження

Інструментальне обстеження включало рентгенографію за обов'язковою програмою (органи грудної клітки, кістки черепа, таз), доповненою, за потреби, в залежності від різновиду ушкоджень; електрокардіографію, ехокардіографію. Застосовано наступні прилади й методики: апарат «АРМАН-1» №25-06.2565-85 для рентгенологічного обстеження; багатоканальний електрокардіограф ЕК 133-0,3М №152412 для запису ЕКГ у 12 відведеннях; ультразвукова діагностика серця на апараті ULTIMA PA з використанням широкополосних датчиків 3,5/2,7 МГц, S4, S8. Використовували стандартні проєкції: парастернально по довгій та короткій осі, апікально 2, 4 і 5 камерні позиції.

Параметри центральної гемодинаміки визначали методом реовазографії на реографічному комплексі «Реоком» (НТЦ «ХАІ Медика», Україна), згідно методики тетраполярної грудної реографії за Кубічком. Отримані дані піддавалися автоматизованому аналізу з визначенням таких параметрів, як ударний об'єм, серцевий індекс, ударний індекс серця, загальний периферичний судинний опір.

Метод В. Кубічек передбачає розташування струмових електродів на основі ший пацієнта і грудній клітці на рівні мечоподібного відростка і, при порівнянні з прямими методами визначення ударного об'єму, дає майже 100% збіг даних [188].

2.2.3 Методи визначення основних показників клітинного метаболізму, рівня гіпоксії та перекисного окиснення ліпідів

Для досягнення мети даного дослідження - оцінки клітинного метаболізму, рівня гіпоксії й ПОЛ, схема обстеження була доповнена визначенням рівня АТФ, 2,3-дифосфогліцерату, лактату/пірувату, малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК).

Визначення вмісту лактату в сироватці крові пацієнтів проводили ферментативним фотометричним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «Ольвекс» (Білорусь) на біохімічному аналізаторі «LabLine-80» (Австрія) відповідно до інструкції, що додається до набору.

Визначення вмісту пірувату в цільній крові пацієнтів проводили ензиматичним фотометричним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «НВФ АБРИС +» (Білорусь) на біохімічному аналізаторі «LabLine-80» (Австрія) відповідно до інструкції, що додається до набору.

Визначення вмісту 2,3-дифосфогліцеринової кислоти суспензії еритроцитів пацієнтів проводили за допомогою комерційної тест-системи фірми «ТОВ Лаборант-Мед» (Білорусь) на біохімічному аналізаторі «LabLine-80» (Австрія) відповідно до інструкції, що додається до набору.

Визначення вмісту АТФ в еритроцитах. АТФ визначали за допомогою гексокіназної реакції спектрофотометричним методом [189].

Визначення концентрації МДА та ДК здійснювали спектрофотометричним методом [191, 191].

2.3 Методи лікування досліджених хворих

Всі пацієнти загалом одержували однакові комплекси інтенсивної терапії відповідно до локального клінічного протоколу надання медичної допомоги при політравмі (Дніпро, 2016 р. за рецензією проф. О.М. Клигуненко): інфузійно-трансфузійну, знеболюючу, протизапальну, антибактеріальну та метаболічну

терапію, профілактику стресових виразок шлунково-кишкового тракту, відповідно до тяжкості стану та отриманих пошкоджень.

Відразу при надходженні пацієнтів з приймального відділення до операційної обов'язково катетеризувалась центральна вена з метою проведення адекватної інтенсивної терапії і контролю центрального венозного тиску, проводилось дренивання шлунка назогастральним зондом, катетеризація сечового міхура.

Усім пацієнтам починали проводити активне зігрівання після надходження до операційної: інфузійна терапія теплими ($37-37,5^{\circ}\text{C}$) кристалоїдними розчинами у дозі в залежності від ступеня тяжкості, інгаляція теплої дихальної суміші, підтримка температури повітря в операційній на рівні вище за 21°C .

До складу інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ) входили розчини кристалоїдів, колоїдів й препарати крові (свіжозаморожена плазма, еритроцитарна маса). Об'єм та співвідношення компонентів ІТТ визначалися за станом гемодинаміки й ступенем крововтрати за протоколом «The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition».

При необхідності в операційній розпочинали застосування адреноміметиків (норадреналіну гідротартрат $0,1-5,0$ мкг/кг/хв). Призначення адреноміметиків відбувалося в разі відсутності належного ефекту від проведеної об'ємної інфузійної терапії на догоспітальному етапі й у реанімаційній залі, при цьому орієнтувались на рівень САТ та/або СІ. Інфузію норадреналіну гідротартрату розпочинали якщо САТ не сягав 60 мм Нг та/або СІ був $< 2,5$ л/хв./ m^2 . Дозу підбирали відповідно до пресорного ефекту, з досягненням та підтриманням цільового САТ ≥ 65 мм Нг й наявності прогресивного підвищення СІ.

На момент надходження до операційної в I-й групі 17 (53%) з 32 пацієнтів потребували вазопресорної підтримки, а в II-й – 33 (59%) з 56 пацієнтів.

У всіх випадках лікувальний процес був поділений на декілька етапів згідно стратегії БЕОК. Перший етап (до 24годин) включав забезпечення прохідності дихальних шляхів, штучну вентиляцію легень (ШВЛ), підтримку гемодинаміки, заходи щодо зупинки крововтрати, протишокова терапія. На першому етапі

проводили операції, що пов'язані із зупинкою кровотечі (лапаротомія, дренивання плевральної порожнини за Бюлау, стабілізація сегментів переломів апаратами зовнішньої фіксації й первинна хірургічна обробка ран у випадках відкритих переломів трубчастих кісток, які супроводжувалися кровотечею) (табл. 2.8).

На другому етапі (2-15 доба) продовжували протишокову терапію, при стабілізації гемодинаміки проводили відстрочені операції з корекції переломів крупних трубчастих кісток (плечової, стегнової, кісток гомілки й їх комбінації) (табл. 2.8).

Строки проведення другого етапу оперативної корекції майже не відрізнялись в обох групах і в середньому сягали $4,7 \pm 1,3$ доба у пацієнтів I-ої групи та $4,5 \pm 1,1$ доба у пацієнтів II-ої групи ($t=0,47$, $p=0,64$).

Загалом виконано 317 оперативних втручань. У першу добу за життєвими показаннями, з метою зупинки кровотечі й іммобілізації кінцівок виконано 195 операцій. Лапаротомію виконано 41 (46,6%) пацієнту, торакоцентез 63 (71,6%) пацієнтам, первинну хірургічну обробку (ПХО) ран - у 22 (25%), металоостеосинтез кісток тазу апаратом зовнішньої фіксації (АЗФ) – у 24 (27,3%), металоостеосинтез кісток гомілки АЗФ - у 58 (65,9%). На наступному етапі, за відстроченими показниками проведено 122 оперативних втручань: інтрамедулярний остеосинтез стегнової кістки - у 36 (40,9%), відкрита репозиція кісткових відламків і накістковий металоостеосинтез стегнової кістки й кісток гомілки – у 49 (55,7%), трахеостомія 20 (22,7%), епіцистостомія 4 (4,5%) пацієнтам.

При виконанні оперативних втручань проводилася багатокomпонентна внутрішньовенна анестезія з інтубацією трахеї й ШВЛ (фентаніл+кетамін+оксібутірат натрію).

Операції, виконані постраждалим груп дослідження

Таблиця 2.8

Найменування операцій	I група (n=32)				II група (n=56)			
	Кількість виконаних оперативних втручань, абс. к-ть		Загальна кількість оперативних втручань	%	Кількість оперативних втручань, абс. к-ть		Загальна кількість оперативних втручань	%
	Протягом 24 годин	2 – 15 діб			Протягом 24 годин	2 – 15 діб		
Дренуванні плевральної порожнин за Бюлау	20	2	22	68	36	5	41	73
Лапаротомія	14	-	14	44	26	1	27	48
-ушивання печінки	4	-			9			
-спленектомія	7	-			11			
-ушивання порожнистих органів	3	-			6	1		
Епіцистостомія	1		1		3		3	
Трахеостомія		10	10	31		10	10	18
ПХО ран	7		7	22	15		15	27
Металоостеосинтез АЗФ кісток тазу	8		8	25	16		16	29
Металоостеосинтез АЗФ кісток гомілки	20		20		38		38	
Інтрамедулярний металоостеосинтез стегнової кістки		13	13	40		23	23	41
Накістковий металоостеосинтез пластинами			17				32	
- стегнової кістки		9		28		17		30
- кісток гомілки		8		25		15		26
УСЬОГО	70	42	112		125	80	205	

Для премедикації застосовували атропіну сульфат (0,01 мг/кг), діфенгідрамін (0,2 мг/кг), фентаніл (0,05 мг/кг). Індукцію проводили внутрішньовенним введенням натрію оксибутирату (70 мг/кг), кетаміну (2 мг/кг). Для підтримки анестезії вводили по 0,1-0,2 мг фентанілу кожні 15 хвилин, а також перед травматичними оперативними прийомами і по 50 мг кетаміну кожні 30 хвилин. Показання до проведення тривалої ШВЛ визначалися на підставі об'єктивних критеріїв (тяжкість травми грудей, живота, загальна тяжкість ушкоджень) [192].

З метою підтримки прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, починаючи з гострого періоду ТХ, для всіх пацієнтів проводили превентивну антиоксидантну терапію: вже в операційній внутрішньовенно крапельно вводилась аскорбінова кислота в дозі 7 мг/кг з подальшим її застосуванням щодня в дозі 5 мг/кг на добу; магнію сульфат у дозі 25мг/кг на добу.

Початок ШВЛ здійснювалося або безпосередньо в момент надходження в операційну (якщо ШВЛ проводилася на догоспітальному етапі, при вираженій дихальній недостатності), або після прийняття рішення про оперативне втручання. Механічна вентиляція легенів в операційній проводилася апаратом «Uvent» №10441018 в режимі PCV (керована механічна вентиляція з контролем за тиском). Адекватність проведеної респіраторної підтримки оцінювалася по концентрації вуглекислого газу в повітрі, що видихається, показниками сатурації крові, напруги газів крові, гемодинаміки. Відлучення від респіатора відповідало протоколу «Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation» [193].

Постраждалим групи II додатково до вищевказаного комплексу ІТ з моменту надходження до операційної призначали D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів.

2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Математичне забезпечення дослідження виконано за допомогою пакета програм: Microsoft Office (номер ліцензії: 00330-71337-64969-AAOEM), IBM SPSS Statistics Premium Faculty Pack 20.0 та IBM SPSS Statistics Author Pack 20.0 (номер ліцензії: 5725-A54).

Усі вибірки були перевірені на нормальність розподілення за допомогою критерія Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподіленні використовували непарний t – критерій Стьюдента. У разі відхилення від нормального розподілення застосовували критерій Вілкоксона для 2-х незалежних вибірок. При $p < 0,05$ робили висновок про наявність суттєвих відмінностей дисперсій. Показники частот порівнювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Слід зазначити, що розрахунок критерію χ^2 дає дещо завищені значення, у зв'язку з цим при розрахунку критерію вводили поправку на безперервність, або поправку Йейтса. Точний критерій Фішера є аналогом критерія χ^2 Пірсона, але при цьому точний критерій Фішера володіє більш високою потужністю, особливо при порівнянні малих вибірок. Для оцінки залежності застосовували коефіцієнти взаємної зв'язаності ознак Пірсона та Фішера.

Матеріали розділу опубліковані [194, 195].

РОЗДІЛ 3. СТАН ХВОРИХ НА ТРАВМАТИЧНУ ХВОРОБУ ПРИ БАГАТОЕТАПНІЙ ОПЕРАТИВНІЙ КОРЕКЦІЇ З ПЕРІОДАМИ ОЧІКУВАННЯ ПРИ ПОЛІТРАВМІ НА МОМЕНТ НАДХОДЖЕННЯ ДО СТАЦІОНАРУ

Відомо, що постраждали з множинною і поєднаною травмою - найважчий і складний контингент хворих для охорони здоров'я. У пацієнтів при політравмі досить багато факторів здійснюють вплив на функціональний стан організму в періопераційному періоді.

При надходженні до стаціонару хворих обстежених груп оцінювали за тяжкістю травми, змінами фізіологічного стану, ступенем крововтрати, проводили визначення ризику летальності та виникнення ускладнень. Отримані дані представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Тяжкість стану обстежених хворих під час надходження у групах дослідження, $M \pm \sigma$

	I група	II група	Тест	p
	n=32	n=56		
ISS, балів	27,5±4,2	29,0±4,3	t 1,56	0,12
RTS, балів	5,791±0,852	5,787±0,783	W 847,5	0,67
ВПХ-СП, балів	21,3 ±3,3	22,2 ±2,8	W 712,5	0,11
PTS, балів	19,9±6,4	20,7±3,5	t 0,62	0,54
ШКГ, балів	13,5±0,5	13,5±0,5	W 864	0,79
APACHE II, балів	15,34±2,6	15,84±2,6	t 0,85	0,39
TRISS, балів	0,829±0,098	0,814±0,096	t 0,62	0,54
Ступінь крововтрати, %	35,21±4,5%	35,35±5,0%	t 0,1	0,92
t _{co} , °C	35,77±0,17	35,79±0,19	t 1,03	0,31

З таблиці 3.1. можна зробити висновки, що групи хворих були рандомізовані за тяжкістю травми. Стан за шкалою ISS відповідав 27,5±4,2 балам в I групі і 29,0±4,3 – в II групі.

Істотних порушень свідомості у обстежених хворих не спостерігалось, кількість балів за ШКГ коливалася від 13 до 15 і в середньому складала в I групі $13,5 \pm 0,5$ балів та II групі – $13,5 \pm 0,5$ балів.

За шкалою APACHE II стан хворих відповідав $15,34 \pm 2,6$ балам в I групі і $15,84 \pm 2,6$ – в II групі, прогнозована летальність близько 33%.

Ступінь крововтрати, який визначався за формулою F. Moore, складала в середньому $35,21 \pm 4,5\%$ ОЦК у I групі, $35,35 \pm 5,0\%$ ОЦК у II групі. По даному показнику достовірних відмінностей між групами також не спостерігалось.

Пацієнти усіх груп надходили з ознаками гіпотермії, так середня t_{co} складала в I групі - $35,77 \pm 0,17$ °C, в II - $35,79 \pm 0,19$ °C.

Середній бал тяжкості стану при надходженні за шкалою ВПХ-СП постраждалих I-ої групи склав $21,3 \pm 3,3$ бали, II-ої – $22,2 \pm 2,8$ бали. Тобто стан всіх постраждалих при надходженні був розцінений як тяжкий з можливим максимальним рівнем летальності 38% та рівнем ускладнень до 66%.

Стан пацієнтів згідно шкали RTS був тяжким й відповідав в середньому в I-й групі – $5,791 \pm 0,852$ балам та в II-й – $5,787 \pm 0,783$ балам.

Системи оцінки TRISS та PTS дозволяють розрахувати ймовірність виживання при множинній травмі. Так за шкалою PTS тяжкість хворих відповідала 2-му ступеню (I група – $19,9 \pm 6,4$ бали, II група – $20,7 \pm 3,5$ бали) з прогнозованою летальністю до 25%. А шкала TRISS демонструвала ймовірність виживання на рівні близько 83% в обох групах. За всіма цими показниками групи хворих достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Провідними функціональними показниками, що визначають стан пацієнтів є параметри гемодинаміки, якісний склад формули крові й біохімічні показники, газовий склад крові, рівень електролітів, показники метаболізму еритроцитів й окисного стресу тощо.

Лабораторні дані хворих при надходженні представлені в таблицях 3.2-3.9.

Таблиця 3.2

**Стартові значення біохімічних показників крові у групах дослідження,
M±σ**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
Загальний білок, г/л	69,1±4,0	67,8±4,4	1,38	0,17
Білірубін, мкмоль/л	13,4±3,2	13,4±3,8	W 848	0,68
АЛТ, Од/л	25,3±6,1	27,5±5,0	1,8	0,07
АСТ, Од/л	25,8±6,0	26,7±5,4	0,68	0,50
Креатинін, мкмоль/л	73,2±12,5	76,9±9,2	1,61	0,11
Сечовина, ммоль/л	5,7±1,4	5,9±1,4	0,70	0,49

Аналіз біохімічних показників функції печінки не показав відхилень від норми у всіх групах. В процесі дослідження концентрація білірубину, активність аланінової та аспарагінової амінотрансфераз в плазмі крові у групах хворих достовірно не відрізнялась. Рівні сечовини й креатиніну крові при надходженні залишалися у межах норми. Здатність нирок ефективно евакуювати з організму азотні шлаки на етапі надходження не зазнавала патологічних змін, що віддзеркалює рівень креатиніну в сироватці крові (табл. 3.2).

Таблиця 3.3

**Стартові значення показників системи згортання крові у групах
дослідження, M±σ**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	276±47	271±47	W 837,5	0,62
ПТІ, %	88,7±8,3	87,4±8,1	0,75	0,45
Фібриноген, г/л	2,8±0,5	3,0±0,6	1,87	0,06

Під час аналізу даних дослідження системи згортання крові (табл. 3.3) у пацієнтів обох груп спостерігається зменшення від норми ПТІ, так в першій групі

до $88,7 \pm 8,3\%$, у другій – $87,4 \pm 8,1\%$, що свідчить про наявність гіпокоагуляції у зв'язку з порушенням тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу. Кількість тромбоцитів при надходженні у всіх пацієнтів не відрізнялася від норми й у середньому становила в I та II групах $276 \pm 47 \times 10^9/\text{л}$ та $271 \pm 47 \times 10^9/\text{л}$ відповідно. Рівень фібриногену при надходженні не виходив за межі норми (I група - $2,8 \pm 0,5$ г/л, II група - $3,0 \pm 0,6$ г/л).

З приведених результатів можна побачити, що на момент надходження до стаціонару пацієнти досліджуваних груп достовірно не відрізнялися щодо електролітного складу крові (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Стартові значення показників системи згортання крові у групах дослідження, $M \pm \sigma$

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
Na ⁺ , ммоль/л	139,1 \pm 3,2	140,6 \pm 3,7	1,98	0,5
K ⁺ , ммоль/л	4,2 \pm 0,3	4,3 \pm 0,3	1,44	0,15
Cl ⁻ , ммоль/л	104,5 \pm 2,9	103,4 \pm 3,6	1,50	0,14
Фосфор, ммоль/л	1,23 \pm 0,19	1,21 \pm 0,20	0,39	0,69

Постраждали обох груп надходили до операційної у стані геморагічного шоку на фоні політравми й мали ознаки гіповолемії, а саме тахікардію та гіпотензію, САТ знижено в середньому до $60,5 \pm 4,8$ мм.рт.ст у постраждалих I групи, до $62,4 \pm 4,3$ мм.рт.ст у постраждалих II групи (таблиця 3.5). Велика питома вага виражених гемодинамічних порушень пояснюється масивною крововтратою й неможливістю компенсаційних механізмів організму за рахунок централізації кровообігу утримувати АТ на рівні близькому до нормального. Крім цього, гіповолемія призводила до зниження венозного повертання до серця – зниження серцевого переднавантаження та зменшення серцевого викиду, що підтверджувалось низьким цифрами ЦВТ та УОС.

Показники гемодинаміки при надходженні до операційної у групах дослідження, $M \pm \sigma$

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
САТ, мм Hg	60,5 ± 4,8	62,4 ± 4,3	t 1,84	0,07
ЧСС, уд/хв.	122±8,1	119±7,7	t 1,5	0,13
ЦВТ, мм H ₂ O	0,7±0,4	0,8±0,3	t 1,3	0,2
УОС, мл	41,8±4,6	43,6±3,7	t 1,96	0,053
СІ, л/хв./м ²	2,1±0,12	2,1±0,2	t 0,46	0,64
УІС, мл/м ²	24,9±3,1	24,7±3,2	t 1,34	0,18
ЗПСО, дин×с×см ⁻⁵	1588±198	1625±157	t 0,97	0,34

Показники ЦВТ відзначалися на рівні 0,7±0,4 мм H₂O в I групі й 0,8±0,4 мм H₂O у II групі. Ударний об'єм серця в групах був нижчий за фізіологічну норму (I група - 41,8±4,6 мл, II - 43,6±3,7 мл). Відповідно нижчими за норму виявилися серцевий індекс (I група - 2,1±0,12 л/хв./м², II - 2,1±0,2 л/хв./м²) й ударний індекс серця (I група - 24,9±3,1 мл/м², II - 24,7±3,2 мл/м²). Також для всіх груп було характерним підвищення загального периферичного судинного опору (ЗПСО) до рівня 1588±198 дин×с×см⁻⁵ в I групі, 1625±157 дин×с×см⁻⁵ у II групі. Статистично достовірних відмінностей між групами не відзначалося (табл. 3.5).

Кисневий статус у пацієнтів усіх досліджуваних груп, на момент надходження, характеризувався зниженням доставки (iDO_2 = I група – 372,4±16,0 мл/хв.·м², II група – 363,9±21,8 мл/хв.·м²), збільшенням споживання кисню (iVO_2 = I група – 126,9±15,3 мл/хв.·м², II група – 126,3±11,0 мл/хв.·м²) й збільшенням коефіцієнту екстракції кисню тканинами (KEO_2 = I група – 34,1±4,2 %, II група – 34,8±3,8%).

Таблиця 3.6. демонструє показники кисневого статусу у хворих на ТХ при БЕОК в момент надходження до стаціонару.

Таблиця 3.6

Показники кисневого балансу при надходженні до операційної у групах дослідження, $M \pm \sigma$

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
iDO ₂ , мл/хв·м ²	372,4±16,0	363,9±21,8	1,9	0,06
iVO ₂ , мл/хв·м ²	126,9±15,3	126,3±11,0	0,2	0,84
КЕО ₂ , %	34,1±4,2	34,8±3,8	0,83	0,41

При надходженні до операційної у всіх групах рівні гематокриту, гемоглобіну та еритроцитів не відрізнялися від нормального рівня й навіть перевищували його. Що пояснюється двома факторами: по-перше, розвитком механізмів компенсації, по-друге, забор крові для аналізу проводиться до початку гемодилуції. Рівень гематокриту склав 0,43±0,06 % в I групі та 0,42±0,09 % в II групі. При спостереженні рівень гемоглобіну в середньому склав в I та II групах - 140,7±16,8 г/л й 140,9±16,9 г/л відповідно. Підвищення рівня гемоглобіну підтверджувалось підвищенням кількості еритроцитів (в I групі $-4,66 \pm 0,49 \times 10^{12}/л$, в II - $4,55 \pm 0,59 \times 10^{12}/л$) (таблиця 3.7).

Таблиця 3.7

Показники морфометричних властивостей еритроцитів при надходженні до операційної у групах дослідження, $M \pm \sigma$

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
Гемоглобін, г/л	140,7±16,8	140,9±16,9	0,056	0,96
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,66±0,49	4,55±0,59	0,96	0,34
Гематокрит, %	0,43±0,06	0,42±0,09	0,23	0,82
MCV, мкм ³	88,6±3,9	88,2±4,2	1,01	0,32
MCH, пг	31,2±2,6	29,8±3,6	1,43	0,16
MCHC, г/л	319±18	325±22	1,3	0,19
RDW-CV, %	13,4±1,8	12,9±1,0	1,75	0,83

При порівнянні даних, приведених в таблиці 3.7, можна стверджувати, що в момент надходження до операційної, проведений нами статистичний аналіз морфометричних і функціональних властивостей еритроцитів крові пацієнтів, що складала групи дослідження, не мали вірогідних відмінностей, тобто первинний стан організму і його вплив на функціонування еритроцитів і їх можлива реакція, знаходилися в однакових умовах.

Активация реакцій пероксидації підтверджувалася підвищенням рівня накопичення первинних та вторинних продуктів ПОЛ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Показники перекисного окислення ліпідів при надходженні до операційної у групах дослідження, $M \pm \sigma$

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
ДК, ммоль/л	0,875±0,067	0,865±0,073	0,60	0,55
МДА, мкмоль/л	0,72±0,17	0,75±0,17	0,67	0,51

У момент надходження до операційної рівень ДК був збільшений практично у 2 рази в обох групах дослідження, у першій до 0,875±0,067 ммоль/л, у другій до 0,865±0,073 ммоль/л. У процесі аналізу динаміки вмісту МДА вже при надходженні до операційної було виявлено підвищення його рівня у всіх пацієнтів і цей показник дорівнював 0,72±0,17 мкмоль/л у I групі, 0,75±0,17 мкмоль/л у II групі (табл. 3.8).

Рівень маркерів клітинного метаболізму й рівня гіпоксії представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Показники маркерів клітинного метаболізму й рівня гіпоксії при надходженні до операційної у групах дослідження, $M \pm \sigma$

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
Глюкоза, ммоль/л	7,8±2,4	7,9±2,2	0,26	0,80
Лактат, ммоль/л	3,62±0,7	3,56±0,7	0,28	0,78
Піруват, мкмоль/л	33,34±6,12	29,57±5,78	1,98	0,50
Лактат/Піруват	108,8±22,2	117,1±18,0	1,90	0,06
2,3-ДФГ, ммоль/л	16,3±1,13	15,9±1,23	0,75	0,46
АТФ, мкмоль/мл	0,76±0,09	0,78±0,09	0,96	0,34

При критичних станах компенсаторні механізми вимагають підвищених енерговитрат, але в умовах централізації кровообігу провідною ланкою в патогенезі стає дефіцит енергії, пов'язаний з переходом метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях, що підтверджується гіперглікемією до 7,8±2,4 ммоль/л у I групі та 7,9±2,2 ммоль/л – у II і підвищенням рівня лактату до 3,62±0,7 та 3,56±0,7 ммоль/л відповідно.

Початково високі значення індексу лактат/піруват (I група – 108,8±22,2, II – 117,1±18,0) додатково свідчили про різкий дисбаланс співвідношення аеробних/анаеробних метаболічних процесів.

Вже на момент надходження у пацієнтів обох груп встановлено ріст рівня 2,3-ДФГ в еритроцитах (16,3±1,13 ммоль/л – I група, 15,9±1,23 ммоль/л – II група), що більш ніж у 3 рази перевищувало допустимі нормативні значення, й свідчило про продовження процесів активації анаеробного метаболізму. На нашу думку, ці зміни свідчать про підвищення резервних можливостей системи транспорту кисню і носять компенсаторний характер. Нижче нормальних значень опускалося середнє значення АТФ (I група - 0,76±0,09 мкмоль/мл, II група - 0,78±0,09 мкмоль/мл).

Таким чином, у пацієнтів на ТХ з БЕОК вже при надходженні мають місце порушення гемодинаміки, параметрів гомеостазу, зсув метаболічних процесів в бік анаеробного дихання, активація ПОЛ. Незважаючи на компенсаторні механізми, такі, як тахікардія та підвищення загального периферичного судинного опору, на фоні зниження ОЦК відбувалось зниження серцевого викиду, і центральна гемодинаміка мала гіподинамічний тип. Низький серцевий індекс слугував однією з причин порушення доставки кисню до тканин, що підтверджувалось підвищенням коефіцієнту екстракції кисню. В свою чергу рівень лактату, який є маркером порушення кисневого обміну в організмі, демонстрував ознаки лактат-ацидозу.

Отже, з приведених в розділі 3 даних, можна відзначити, що за всіма функціональними показниками групи хворих достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$), стан хворих розцінювався як тяжкий нестабільний (згідно шкал ISS, RTS, ВПХ-СП), прогнозований максимальний рівень летальності складав 33% (згідно шкал ВПХ та TRISS, PTS, APACHE II) для обох груп, так само як і рівень очікуваних ускладнень 34% (ВПХ-СП).

Матеріали розділу опубліковані [194, 195, 196].

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ТРАНСПОРТУ КИСНЮ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ПОЛІТРАВМОЮ

4.1 Динаміка показників центральної гемодинаміки у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі

Зміни характеристик кровообігу за протоколом дослідження реєструвалися:

1-й етап – при надходженні до операційної;

2-й етап – через 24 години;

3-й етап – на 3 добу;

4-й етап – на 5 добу;

5-й етап – на 14 добу;

6-й етап – на 30 добу або амбулаторно.

Результати порівняльного дослідження показників центральної гемодинаміки досліджуваних груп на 1-му етапі вказують на те, що пацієнти I-ї (n=32) та II-ї (n=56) груп дослідження надходили з вираженими ознаками геморагічного шоку на фоні політравми (табл. 3.3).

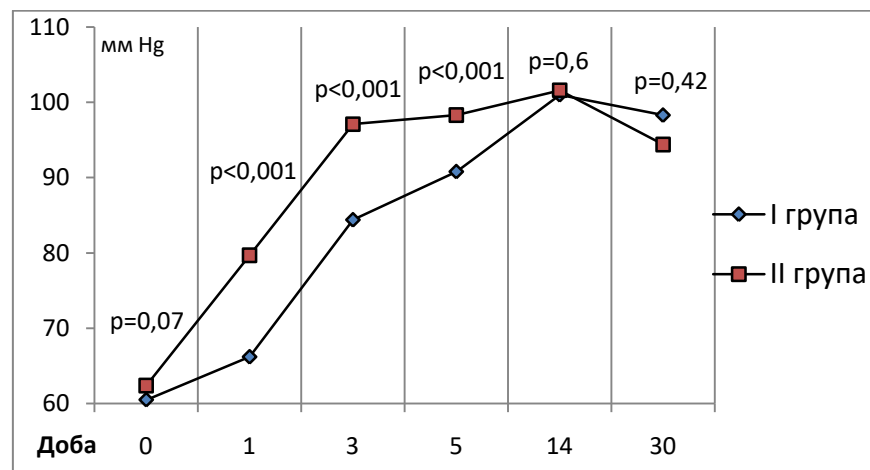


Рис. 4.1 Динаміка рівня САТ у пацієнтів досліджуваних груп

Гіповолемія супроводжувалася гіпотензією та компенсаторною тахікардією (I група - $122 \pm 8,1$ уд/хв., II група – $119 \pm 7,7$ уд/хв.) (рис. 4.1 та рис. 4.2). Проте

гемодинамічні порушення свідчили про виснаження й неможливість компенсаторних механізмів організму за рахунок централізації кровообігу утримувати САТ на рівні, близькому до нормального (I група - $60,5 \pm 4,8$ мм Нg, II група – $62,4 \pm 4,3$ мм Нg).

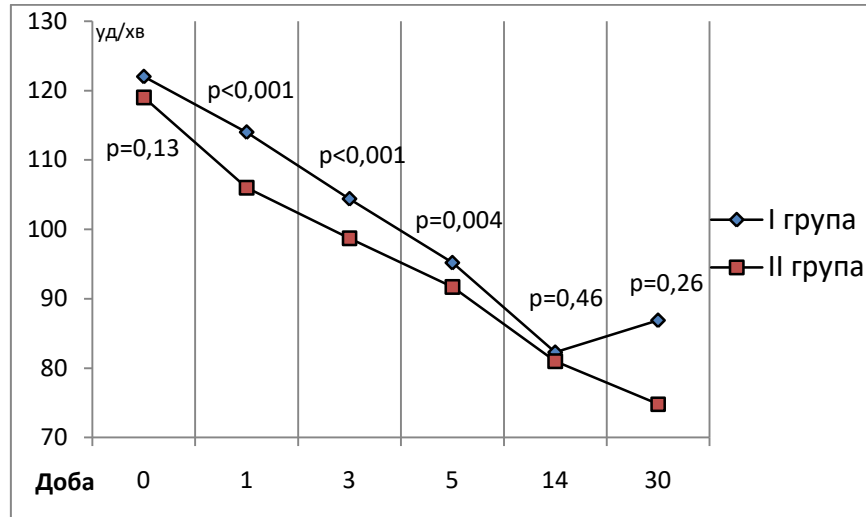


Рис. 4.2 Динаміка рівня ЧСС у пацієнтів досліджуваних груп

Розмір показників СІ відповідав наявності синдрому малого серцевого викиду у всіх досліджуваних пацієнтів (I група - $2,1 \pm 0,32$ л/хв./м², II – група $2,1 \pm 0,54$ л/хв./м²). Зниження серцевого переднавантаження та зменшення серцевого викиду, як прояв гіповолемії підтверджували показники УОС та УІС. Так УОС у пацієнтів I-ї групи відповідав $41,8 \pm 4,6$ мл, а II-ї дорівнював $43,6 \pm 3,7$ мл. В свою чергу УІС склав $24,9 \pm 3,1$ мл/м² в I-ї та $24,7 \pm 3,2$ мл/м² в II-й групі.

Центральний венозний тиск реєструвався на рівні $0,7 \pm 0,4$ мм Н₂О й $0,8 \pm 0,3$ мм Н₂О у пацієнтів I-ї та II-ї групи відповідно. ЗПСО був підвищеним до 1583 ± 215 дин×с×см⁻⁵ в I-ї й 1626 ± 187 дин×с×см⁻⁵ в II-й групах, як один з проявів централізації кровообігу. Достовірних відмінностей при порівнянні між групами на даному етапі знайдено не було.

Таблиця 4.1

**Показники гемодинаміки у групах дослідження
через 24 години, М±σ**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
САТ, мм Нg	66,2±5,6	79,7±8,5	8,03	p<0,001
ЧСС, уд/хв	114±6,1	106±5,8	6,68	p<0,001
ЦВТ, мм Н ₂ О	18,0±7,3	22,1±5,7	2,9	0,005
УОС, мл	42,1±4,0	49,0±3,8	8,09	p<0,001
СІ, л/хв./м ²	2,5±0,14	2,9±0,47	5,33	p<0,001
УІС, мл/м ²	25,2±2,0	28,1±2,0	6,64	p<0,001
ЗПСО, дин×с×см ⁻⁵	1734±164	1755±101	0,73	0,47

В результаті проведеної комплексної інтенсивної терапії в обох групах спостереження відзначалося покращення параметрів центральної гемодинаміки вже через 24 години (табл. 4.1).

Гіподинамія кровообігу зменшувалася на що вказують розміри параметрів САТ, СІ, УОС, УІС. Так покращилися показники САТ на 10% й 28%, а саме до 66,2±5,6 мм Нg та 79,7±8,5 мм Нg (p<0,001) відповідно в I-й і II-й групах. СІ був вищим за 2,5 л/хв./м², з достовірною різницею між групами (t=5,33, p<0,001). УОС та УІС в I-й групі залишалися майже на попередньому рівні, тоді як у II-й зросли приблизно на 12%. ЧСС визначалася на рівні 114±6,1 уд/хв. – I група, 106±5,8 уд/хв. – II група. При проведенні статистичного аналізу всі показники центральної гемодинаміки за винятком загального периферичного опору достовірно відрізнялися.

В результаті впливу компонентів симпатoadреналової системи організму й використання вазопресорів в комплексі ІТ ЗПСО підвищився в I-й групі на 9,5%, а в II-й на 8%, без достовірної різниці між групами за критерієм Стьюдента.

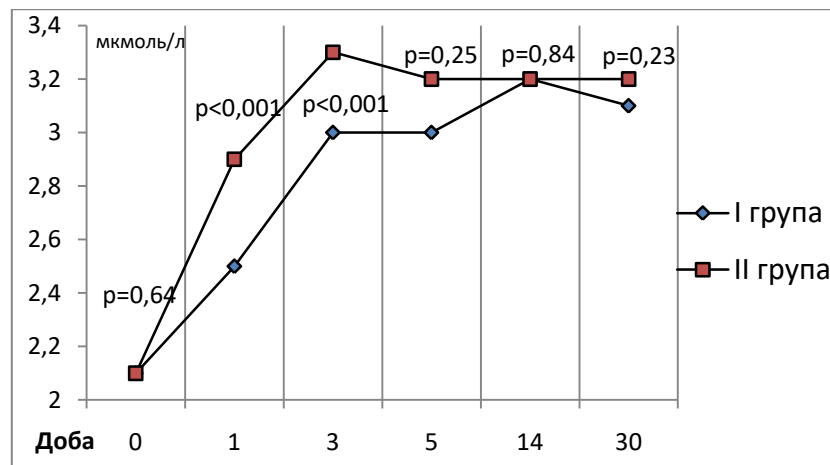
Результати дослідження показників центральної гемодинаміки на третьому етапі дослідження подано в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Показники гемодинаміки у групах дослідження
на 3 добу, М±σ**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
САТ, мм Нg	84,4±4,7	97,1±5,7	10,7	p<0,001
ЧСС, уд/хв.	104,4±7,6	98,7±5,2	4,21	p<0,001
ЦВТ, мм Н ₂ О	47,1±6,9	48,7±5,3	1,25	p=0,21
УОС, мл	58,4±5,0	61,1±3,6	2,96	p=0,004
СІ, л/хв./м ²	3,0±0,3	3,3±0,3	5,15	p<0,001
УІС, мл/м ²	30,0±2,9	34,2±5,5	3,99	p<0,001
ЗПСО, дин×с×см ⁻⁵	1455±109	1270±115	7,44	p<0,001

В подальшому підвищення значень показників стану системи кровообігу – САТ, ЦВТ, УОС, СІ, УІС відзначалися і на третьому (табл. 4.2), і на четвертому етапах дослідження в більшій мірі за рахунок усунення гіповолемії. Рівень середнього артеріального тиску на 3-ю добу підвищився на 40% і 55% в I-й та II-й групі відносно значень при надходженні й достовірно відрізнявся між групами (t=10,7, p<0,001). Середнє значення показника СІ в пацієнтів I-ї групи сягало 3,0 л/хв./м², й дорівнювало 3,0 ± 0,3 л/хв./м². У хворих II-ї групи значення СІ на 3-ю добу ТХ становило 3,3 л/хв./м² ±0,3 л/хв./м² і достовірно перевищувало показник продуктивності серця хворих, які отримували традиційну ІТ згідно локального протоколу (t=5,15, p<0,001) (рис. 4.2).



Мал. 4.3 Динаміка рівня СІ у пацієнтів досліджуваних груп

У хворих, які отримували оптимізовану ІТ за рахунок D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, відмічається більш потужна скорочувальна здатність міокарда, УОС у хворих I-ї групи сягав $58,4 \pm 5,0$ мл, в той час, як у хворих II-ї групи УОС коливалася в межах $61,1 \pm 3,6$ мл ($t=2,96$, $p<0,001$). На третьому етапі дослідження виявилось зниження значення ЗПСО до 1455 ± 109 $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ та 1270 ± 115 $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ відповідно в I-й і II-й групах ($t=7,44$, $p<0,001$), за рахунок усунення дефіциту ОЦК й зниження впливу препаратів, спрямованих на тонус судин. Хворі, які отримували оптимізовану ІТ, на 3-ю добу мали достовірно кращі показники компенсації гемодинаміки по всім параметрам.

Таблиця 4.3

**Показники гемодинаміки у групах дослідження
на 5 добу, М \pm σ**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
САТ, мм Hg	90,8 \pm 6,6	98,3 \pm 5,6	5,67	p<0,001
ЧСС, уд/хв	95,2 \pm 5,9	91,7 \pm 5,2	2,97	0,004
ЦВТ, мм H ₂ O	48,1 \pm 5,1	47,4 \pm 6,4	0,56	0,58
УОС, мл	60,4 \pm 3,8	63,9 \pm 4,5	3,68	p<0,001
СІ, л/хв./м ²	3,0 \pm 0,7	3,2 \pm 0,8	1,16	0,25
УІС, мл/м ²	34,4 \pm 4,3	36,8 \pm 5,4	2,1	0,04
ЗПСО, $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$	1199 \pm 74	1081 \pm 79	6,86	p<0,001

На 5-ту добу проведена терапія дозволяла досягти стійкої стабілізації параметрів кровообігу й знизити ступінь компенсаторно-приспосувальних реакцій (табл. 4.3). Нормотензія підтверджувалася рівнем САТ, який перевищував 90 мм Hg ЧСС не досягала 100 уд/хв, у пацієнтів I-ї та II-ї груп (рис.4.1). Середнє значення показника СІ у пацієнтів обох груп сягав, або був більшим за 3,0 л/хв./м². В I-й групі становив $3,0 \pm 0,7$ л/хв./м², у хворих II-ї групи значення СІ дорівнювало $3,2 \pm 0,8$ л/хв./м² без достовірної різниці на даному етапі ($p=0,25$). За рахунок корекції переднавантаження та покращення скорочувальної здатності міокарда такі показники, як ЦВТ (I група – $48,1 \pm 5,1$ мм H₂O, II група – $47,4 \pm 6,4$ мм H₂O, $p=0,58$), УОС (I група – $60,4 \pm 3,8$ мл, II група – $63,9 \pm 4,5$ мл, $p<0,001$), УІС (I група – $34,4 \pm 4,3$ мл/м², II група – $36,8 \pm 5,4$ мл/м², $p=0,04$), ЗПСО (I група –

1199±74 дин×с×см⁻⁵, II група – 1081±79 дин×с×см⁻⁵, p<0,001) наближалися до нормальних значень. Статистично достовірна різниця між групами на даному етапі за показниками середнього артеріального тиску, ударного об'єму серця та загального периферичного опору підтверджують більш швидку й ефективну компенсацію геморагічного шоку у хворих II-ї групи.

Таблиця 4.4

**Показники гемодинаміки у групах дослідження
на 14 добу, М±σ**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
САТ, мм Hg	101,0±4,9	101,6±4,3	0,52	0,6
ЧСС, уд/хв	82,3±7,0	81,0±7,7	0,75	0,46
ЦВТ, мм H ₂ O	65,8±9,5	69,0±10,5	1,46	0,15
УОС, мл	65,6±4,2	67,3±4,1	1,81	0,74
СІ, л/хв./м ²	3,2±0,7	3,2±0,7	0,2	0,84
УІС, мл/м ²	37,2±4,0	38,3±3,3	1,42	0,16
ЗПСО, дин×с×см ⁻⁵	1060±83	1050 ±76	0,55	0,59

Аналізуючи дані, які внесені до таблиць 4.4 та 4.5, можна констатувати, що стан показників центральної гемодинаміки у хворих обох груп був компенсованим на останніх двох етапах дослідження. Але важливо відмітити, що на п'ятому етапі кількість хворих, в яких СІ не сягав 3,0 л/хв./м² в I-й групі було 7 (22%) осіб, тоді як у II-й – 9 (16%), УІС не сягав 35 мл/м², у 6 осіб (I – 19%, II – 10%) у кожній групі. На 30-у добу параметри показників центрального кровообігу груп спостереження вірогідно не відрізнялися й були в межах нормальних значень.

Таблиця 4.5

**Показники гемодинаміки у групах дослідження
на 30 добу або амбулаторно, М±σ**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
1	2	3	4	5
САТ, мм Hg	98,3±9,8	94,4±10,8	0,81	0,42
ЧСС, уд/хв	86,9±8,4	74,8±9,1	1,13	0,26
УОС, мл	66,5±10,7	66,2±9,6	0,16	0,87

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
СІ, л/хв./м ²	3,1±0,3	3,2±0,3	1,21	0,23
УІС, мл/м ²	39,8±4,9	38,3±3,3	1,73	0,09
ЗПСО, дин×с×см ⁻⁵	1085±101	1091±107	0,25	0,81

Резюме. Отже, результати дослідження показників центральної гемодинаміки пацієнтів II-ї групи переконливо демонструють, що завдяки проведенню комплексу інтенсивної терапії, досягались достовірно кращі показники скорочувальної здатності й продуктивності серця, пацієнти швидше виходили зі стану шоку. Даний висновок базується на результатах, отриманих на другому і третьому етапах дослідження. При надходженні стан гемодинаміки пацієнтів суттєво не відрізнявся в обох групах дослідження. Саме на даному етапі розпочиналась ІТ. Враховуючи те, що пацієнти II-ї групи отримували додатково до стандартного комплексу ІТ лікування розчином D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів, можна говорити про стабілізуючий вплив компоненту оптимізованої інтенсивної терапії. Позитивний ефект ймовірно відбувався при включенні у комплекс інтенсивної терапії D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, за рахунок зниження навантаження на міокард, завдяки її енергостабілізуючої активності (зменшуючи й попереджуючи гомеостатичні порушення безпосередньо в серцевому м'язі), здійснюючи позитивний вплив на скоротливу здатність міокарда [179].

4.2 Динаміка показників транспорту кисню у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі.

З метою виявлення порушень транспорту кисню, який вважається інтегральним показником порушень метаболізму, енергетичного голоду в

умовах гіпоксії, проведено аналіз показників доставки й споживання кисню у хворих на ТХ при БЕОК (табл. 4.6 – 4.10).

У кисневому статусі пацієнтів обох досліджуваних груп, на момент надходження, звертає на себе увагу тенденція до зниження доставки (I група – $372,4 \pm 16,0$ мл/хв./м², II група – $363,9 \pm 21,8$ мл/хв./м², $p=0,06$), збільшення споживання (I група – $126,9 \pm 15,3$ мл/хв./м², II група – $126,3 \pm 11,0$ мл/хв./м², $p=0,84$) й збільшення коефіцієнту екстракції кисню тканинами.

На нашу думку, на першому етапі зниження рівня показників iDO_2 відбувалося за рахунок двох головних факторів: зниження серцевого викиду та внаслідок зниження вмісту кисню в артеріальній крові. Це обумовлено зниженням ОЦК й напруженням компенсаторних механізмів, що підтверджується результатами роздулу 4.1. та розділу 7. Коефіцієнт екстракції кисню дорівнював в I-й групі $34,1 \pm 4,2\%$ та в II-й – $34,8 \pm 3,8\%$, й відповідав наявності у пацієнтів вираженого ступеня кисневої заборгованості.

Таблиця 4.6

**Показники кисневого балансу у групах дослідження
через 24 години, $M \pm \sigma$**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
iDO_2 , мл/хв./м ²	$335,6 \pm 14,6$	$415,7 \pm 27,2$	15,39	<0,001
iVO_2 , мл/хв./м ²	$105,8 \pm 10,1$	$131,2 \pm 11,8$	10,22	<0,001
KEO_2 , %	$31,6 \pm 3,3$	$31,7 \pm 3,5$	0,13	0,89

На другому етапі дослідження (через 24 години) у пацієнтів I-ї групи ми спостерігали зниження споживання кисню ($iVO_2=105,8 \pm 10,1$ мл/хв./м²) на фоні досить низьких показників доставки ($iDO_2=335,6 \pm 14,6$ мл/хв./м²) й підвищеного рівня екстракції ($KEO_2=31,6 \pm 3,3$ %). Рівень споживання кисню у пацієнтів II-ї групи навпаки зростав до $131,2 \pm 11,8$ мл/хв./м² на фоні iDO_2 , який склав $415,7 \pm 27,2$ л/хв./м² (рис. 4.4.).

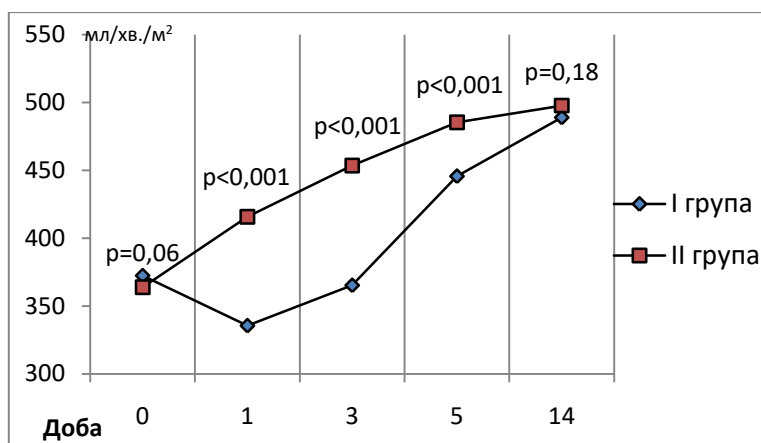


Рис. 4.4 Динаміка рівня iDO_2 у пацієнтів досліджуваних груп

Отже, в I-й групі зниження iVO_2 відбулося на 17%, iDO_2 в на 9%, а у II-й – підвищення iVO_2 на 4% та iDO_2 на 14%, з достовірною різницею між групами ($p<0,001$) за критерієм Стюдента за двома показниками. При цьому коефіцієнт екстракції сягав $31,6\pm 3,3\%$ та $31,7\pm 3,5\%$ в I-й та II-й групах відповідно (табл. 4.6).

Таблиця 4.7

**Показники кисневого балансу у групах дослідження
на 3 добу, $M\pm\sigma$**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
iDO_2 , мл/хв./м ²	$365,3\pm 21,2$	$453,5\pm 33,6$	13,39	<0,001
iVO_2 , мл/хв./м ²	$107,3\pm 15,9$	$134,1\pm 25,5$	5,37	<0,001
KEO_2 , %	$29,4\pm 4,5$	$29,8\pm 6,3$	0,26	0,79

На 3-ю добу (табл. 4.7), вірогідно на фоні поповнення ОЦК, KEO_2 дещо знизився в обох групах і сягав в I-й - $29,4\pm 4,5$ % та в II-й - $29,8\pm 6,3\%$. iDO_2 був достовірно вищим в II-й групі і склав $453,5\pm 33,6$ мл/хв./м², тоді як у I-й групі iDO_2 відповідав рівню $365,3\pm 21,2$ мл/хв./м², $p<0,001$). На даному етапі дослідження iVO_2 був значно вищим у пацієнтів II-ї групи і дорівнював $134,1\pm 25,5$ мл/хв./м², тоді як в I-й групі iVO_2 склав $107,3\pm 15,9$ мл/хв./м² ($t=5,37$, $p<0,001$) (рис.4.5).

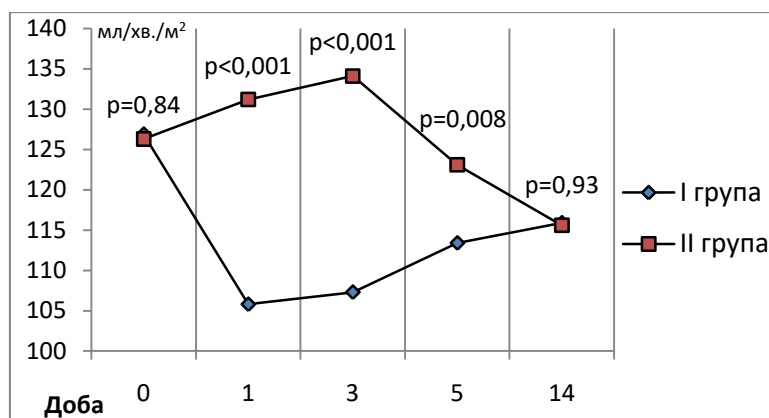


Рис. 4.5 Динаміка рівня iVO_2 у пацієнтів досліджуваних груп

На другому й третьому етапах дослідження рівень доставки кисню в більшій мірі залежав від рівня червоних кров'яних тілець, які є основними переносниками кисню, ніж від продуктивності серця (на даних етапах відбувалось підвищення CI). А збільшення рівня споживання кисню у пацієнтів II-ї групи відбувалося завдяки збільшенню віддачі кисню тканинам через поліпшення дисоціації оксигемоглобіну при зростанні в еритроцитах кількості 2,3-дифосфогліцерату (розділ 6).

Таблиця 4.8

**Показники кисневого балансу у групах дослідження
на 5 добу, $M \pm \sigma$**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
iDO_2 , мл/хв./м ²	445,6±27,3	485,3±25,4	6,85	<0,001
iVO_2 , мл/хв./м ²	113,4±9,8	123,1±18,7	2,74	0,008
КЕО ₂ , %	25,5±2,8	25,4±4,0	0,13	0,89

На п'яту добу у пацієнтів I-ї групи рівні iDO_2 склали 445,6±27,3 мл/хв./м², тоді як в II-й групі даний показник сягав 485,3±25,4 мл/хв./м², що відзначалося статистичною вірогідністю ($p < 0,001$). В динаміці підвищення iDO_2 відбулося на 20% та 33% відповідно у I-й та II-й групі відносно початкового рівня (рис. 4.4.). Індекс споживання кисню на п'яту добу в групах достовірно відрізнявся й склав 113,4±9,8 мл/хв./м² в I-й групі та 123,1±18,7 мл/хв./м² в II-й групі ($t=2,74$; $p=0,008$). Коефіцієнт екстракції кисню на четвертому етапі дослідження в обох групах був

близьким до 25% не відзначався статистичною вірогідністю: I група - $25,5 \pm 2,8$ %, II група - $25,4 \pm 4,0$ % (табл. 4.8).

Таблиця 4.9

**Показники кисневого балансу у групах дослідження
на 14 добу, $M \pm \sigma$**

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
iDO ₂ , мл/хв./м ²	488,8±31,6	497,7±28,7	1,35	0,18
iVO ₂ , мл/хв./м ²	115,9±16,9	115,6±16,2	0,09	0,93
КЕО ₂ , %	23,9±4,4	23,3±3,2	0,67	0,51

Коефіцієнт екстракції кисню на п'ятому етапі дослідження становив $23,9 \pm 4,4\%$ й $23,3 \pm 3,2\%$ відповідно в I-й і II-й групах, що свідчило про ефективність проведеної ІТ у хворих на ТХ при БЕОК (табл. 4.9). При цьому реєструвалися досить високі рівні показників iDO₂ (I група - $488,8 \pm 31,6$ мл/хв./м², II група - $497,7 \pm 28,7$ мл/хв./м²) та iVO₂ (I група - $115,9 \pm 16,9$ мл/хв./м², II група - $115,6 \pm 16,2$ мл/хв./м²) в обох групах без суттєвої різниці між ними ($p > 0,05$) (рис. 4.4, 4.5).

Резюме. При вивченні кисневого гомеостазу у пацієнтів на ТХ при БЕОК в момент надходження до стаціонару відзначалось зниження iDO₂, що було пов'язано з масивною крововтратою і зниженням серцевого викиду (розділ 4.1). Не зважаючи на те, що протягом гострого періоду було проведено зупинку кровотечі, корекцію гіповолемії та постгеморагічної анемії середній рівень iDO₂ був на достатньо низькому рівні. Аналіз результатів рівня показника iVO₂ на другому і третьому етапах дослідження показав різноспрямований характер змін у групах дослідження. Відомо, що основними причинами неадекватного споживання кисню є низький серцевий викид, виражені порушення мікроциркуляції (вазоконстрикція або вазодилатація судин на рівні артеріол, капілярів, венул), активація процесів метаболізму, підвищення потреби в кисні, що перевищує компенсаторні можливості циркуляторного та гемічного компонентів системи транспорту кисню [87]. В свою чергу середні значення КЕО₂

характеризували ступінь напруги компенсаторних механізмів і метаболічних зрушень спричинених гіпоксією та гіпоперфузією. Дисбаланс кисневого обміну і напруга компенсаторних механізмів також підтверджувалися гіперглікемією і підвищеним рівнем лактату в крові, особливо на ранніх етапах дослідження. Нормалізації параметрів кисневого гомеостазу вдавалося досягти на четвертому етапі дослідження. На нашу думку, різниця показників кисневого статусу в групах дослідження обумовлена різним потенціалом фізіологічних резервів організму на тлі геморгічного шоку, спричиненого політравмою, які не відповідали метаболічним потребам. При цьому значно кращі показники кисневого статусу зареєстровані у хворих II-ї групи, які додатково до стандартної схеми ІТ отримували D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату. Вірогідно це реалізується за рахунок здатності потенціювати адаптивні захисні механізми й знижувати кисневу заборгованість.

Матеріали розділу опубліковані [195, 196, 197, 205].

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ДИНАМІКИ МОРФОМЕТРИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ ПОЛІТРАВМОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Як відомо з літературного огляду, особливе місце при патології посідають еритроцити, структурно-функціональні зміни яких впливають на реологічні властивості крові, транспорт кисню, транскапілярний обмін, метаболізм у тканинах та їх стійкість до патогенних впливів, визначаючи тяжкість перебігу захворювання.

Еритроцит також характеризується певним рідинним станом і гнучкістю. Гіпотермія, гіпоксія, коагулопатія споживання, оксидативний стрес, гіпофосфатемія супроводжуються морфологічною неоднорідністю еритроцитів. Це особливо важливо, коли еритроцит проходить через капіляри, які менші від діаметра еритроцита.

Нами були досліджені морфометричні властивості еритроцитів з метою визначення впливу додаткового призначення до основного протоколу фармацевтичних речовин, з метою захисту мембран клітин еритроцитів, які відіграють основну роль у транспорті кисню.

Динаміка морфометричних властивостей еритроцитів усіх досліджуваних пацієнтів представлена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Показники морфометричних властивостей еритроцитів, $M \pm \sigma$

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
1	2	3	4	5
через 24 години				
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	2,93 \pm 0,45	2,95 \pm 0,42	0,15	0,88
Гемоглобін, г/л	87,6 \pm 10,9	88,7 \pm 12,1	0,43	0,67
Гематокрит	0,26 \pm 0,02	0,26 \pm 0,03	0,24	0,81
MCV, мкм ³	74,2 \pm 3,6	83,2 \pm 4,3	10,4	<0,001
MCH, пг	25,9 \pm 1,6	28,1 \pm 1,6	6,8	<0,001
MCHC, г/л	296 \pm 18	308 \pm 25	2,47	0,015
RDW-CV, %	17,6 \pm 1,8	14,7 \pm 1,2	3,39	<0,001

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
на 3 добу				
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	2,78 \pm 0,29	2,92 \pm 0,39	1,79	0,78
Гемоглобін, г/л	83,7 \pm 11,4	86,3 \pm 13,2	0,90	0,37
Гематокрит	0,24 \pm 0,02	0,25 \pm 0,02	1,67	0,098
MCV, мкм ³	74,4 \pm 2,7	84,6 \pm 4,7	11,38	<0,001
MCH, пг	25,4 \pm 1,9	27,4 \pm 2,1	4,49	<0,001
MCHC, г/л	298 \pm 20	306 \pm 18	1,96	0,052
RDW-CV, %	16,2 \pm 1,2	14,2 \pm 1,2	7,48	<0,001
на 5 добу				
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	2,97 \pm 0,30	3,03 \pm 0,31	0,85	0,39
Гемоглобін, г/л	94,3 \pm 10,1	99,7 \pm 11,6	0,78	0,43
Гематокрит	0,27 \pm 0,04	0,27 \pm 0,03	0,36	0,72
MCV, мкм ³	78,7 \pm 4,7	86,0 \pm 4,8	6,87	<0,001
MCH, пг	28,2 \pm 1,6	28,7 \pm 1,3	1,7	0,91
MCHC, г/л	305 \pm 19	312 \pm 15	1,79	0,076
RDW-CV, %	14,7 \pm 1,2	12,9 \pm 0,7	8,84	<0,001
на 14 добу				
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,66 \pm 0,26	3,73 \pm 0,22	1,36	0,18
Гемоглобін, г/л	110,4 \pm 11,2	112,6 \pm 12,0	0,86	0,39
Гематокрит	0,31 \pm 0,04	0,31 \pm 0,02	0,97	0,34
MCV, мкм ³	83,8 \pm 3,4	88,4 \pm 4,3	5,19	<0,001
MCH, пг	30,5 \pm 2,6	31,4 \pm 1,8	1,88	0,064
MCHC, г/л	319 \pm 16	325 \pm 13	1,9	0,059
RDW-CV, %	13,3 \pm 1,1	12,8 \pm 1,2	1,89	0,06
на 30 добу амбулаторно				
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,96 \pm 0,27	4,01 \pm 0,28	0,73	0,46
Гемоглобін, г/л	120,6 \pm 8,2	123,3 \pm 6,7	1,72	0,089
Гематокрит	0,35 \pm 0,01	0,35 \pm 0,02	0,39	0,69
MCV, мкм ³	87,8 \pm 4,5	89,7 \pm 4,7	1,84	0,069
MCH, пг	29,7 \pm 2,5	30,5 \pm 2,6	1,49	0,14
MCHC, г/л	321 \pm 17	326 \pm 13	1,43	0,16
RDW-CV, %	12,9 \pm 1,3	12,8 \pm 0,9	0,74	0,46

При оцінці результатів визначення гемоглобіну, еритроцитів й гематокриту у досліджуваних хворих зафіксована наступна динаміка. При надходженні до

операційної в обох групах рівні даних показників не відрізнялися від нормальних. Що пояснюється двома факторами: по-перше, розвитком механізмів компенсації, по-друге, забір крові для аналізу здійснювався до початку гемодилюції. В подальшому незважаючи на те, що всі джерела кровотечі були ліквідовані й проводилась гемотрансфузія, показники «червоної» крові були зниженими, і анемія зберігалася аж до 14-ї доби.

Падіння рівня еритроцитів через 24 години відбулося в 1,6 та 1,5 рази в I-й та II-й групах відносно відповідного вихідного рівня. На 3-тю добу рівень даного показника залишався на 40% та 35% відповідно нижчим. На 5-ту добу намітилася тенденція до відновлення рівня еритроцитів з різницею у 36% в I-й та 33% в II-й групах відносно вихідних показників. На останніх двох етапах спостереження середні показники рівня еритроцитів перевищували 100 г/л й наближались або відповідали нормальним значенням в обох групах.

При проведенні математичного аналізу показників H_v та H_t у обстежених хворих було визначено, що їх динаміка логічно відповідала динаміці рівня еритроцитів.

Стосовно концентрації загального гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту можна стверджувати, що загальна реакція організму на масивну крововтрату була майже однаковою в усіх групах, без вірогідної різниці між ними впродовж усіх етапів дослідження ($p > 0,05$).

Динаміка еритроцитарних індексів представлена в таблиці 5.1. Так середній об'єм еритроцитів (MCV) в групі I, пацієнти якої отримували стандартну IT, через 24 години був зменшеним до $74,2 \pm 3,6$ мкм³, що було на 16% нижчим, ніж вихідний рівень. У пацієнтів групи II, де ми додатково призначали розчин D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату в якості донатора фосфору й протектора мембран еритроцитів, при надходженні до операційної рівень MCV склав $88,2 \pm 3,6$ мкм³, що співпадало з рівнем даного показника в I-й групі. Але через 24 години даний показник сягав $83,2 \pm 4,3$ мкм³, що було нижче за стартовий на 6%, але достовірно вище ніж в I-й групі ($p < 0,001$).

В подальшому, на 3-тю добу лікування у хворих I-ї групи рівень MCV залишався на 16%, а II-ї – лише на 4% нижчим ніж стартовий рівень з достовірною різницею між групами за критерієм Стьюдента при $t=11,38$ та $p<0,001$.

На 5-ту добу можна говорити про тенденцію до відновлення даного індексу. Так середнє значення MCV у хворих I-ї групи сягало $78,7\pm 4,7$ мкм³35 мл/м², в той час, як у хворих II-ї групи величина MCV коливалася в межах $86,0 \pm 4,8$ мкм³. Тест Стьюдента показав наявність достовірної різниці із $t=6,87$ та $p<0,001$.

Тенденція до збільшення середнього об'єму еритроцитів зберігалася, на 14-у добу рівень даного показника перевищував 80 мкм³ у всіх пацієнтів й сягав в I-й групі $83,8\pm 3,4$ мкм³, в II-й $88,4\pm 4,3$ мкм³ ($p<0,001$) (рис. 5.1).

На останньому етапі дослідження показник MCV відповідав нормальним значення в обох групах дослідження й складав в I-й групі $87,8\pm 4,5$ мкм³, в II-й - $89,7\pm 4,7$ мкм³.

Отримані дані свідчать про безумовну користь призначення додаткової сполуки, яка впливає на метаболізм кисню в організмі. Крім того, незважаючи на аналогічну динаміку відновлення рівня MCV у крові пацієнтів у групах I та II, у першій групі спостерігали їх максимальні відхилення від вихідного рівня. На нашу думку, це пов'язано з підвищеним вмістом у крові фрагментів червоних клітин крові внаслідок гострої травматичної коагулопатії. Отже, додаткове призначення D-фруктозо-1,6-дифосфатної натрієвої солі гідрату позитивно впливає на структуру мембран еритроцитів.

Про порушення процесу гемоглобінотворення в еритроцитах у хворих ТХ при БЕОК судили виходячи з аналізу динаміки показників середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН) та середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС).

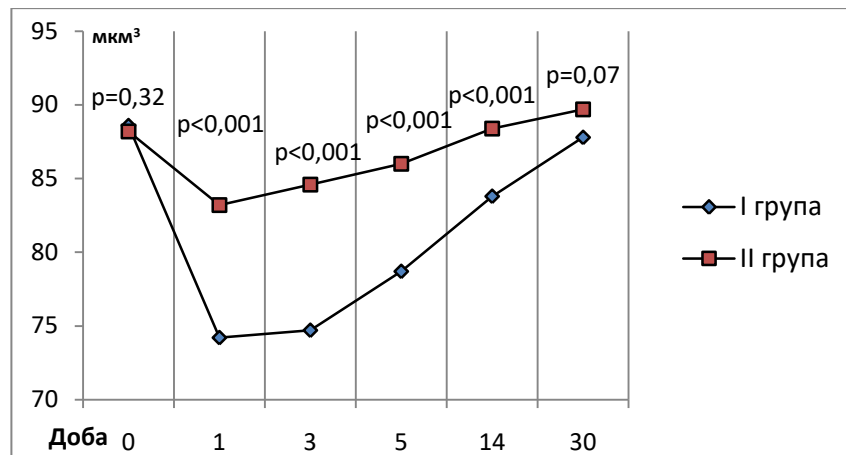


Рис. 5.1 Динаміка MCV у пацієнтів досліджуваних груп

Так у пацієнтів I-ї групи MCV через 24 години після надходження до операційної знижувався відносно стартового рівня на 17%, на 3-тю добу – на 19%. На 5-ту добу даний показник мав тенденцію до відновлення й склав $28,2 \pm 1,6$ пг, що було на 10% нижче за стартовий рівень. У хворих II-ї групи відхилення рівня середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті від нормативних значень не спостерігалось в жодній точці контролю, при схожій динаміці з I-ю групою. Так через 24 години після надходження до стаціонару він сягав $28,1 \pm 1,6$ пг, що на 6% нижче початкового рівня. На 3-тю добу - $27,4 \pm 2,1$ пг, що на 8,0% нижче стартового показника. На 5-ту добу відмічено ріст MCV до $28,7 \pm 1,3$ пг, що лише на 4% нижче за стартовий рівень. Статистично значуща різниця між середніми показниками MCV між групами спостерігалася через 24 години та на 3-тю добу ($p < 0,001$).

Для пацієнтів, як I-ї, так і II-ї групи було характерним стійке відновлення показника MCV після п'ятої доби, при цьому середній показник MCV перевищував 26,5 пг у пацієнтів обох груп. (табл. 5.1).

Зміни рівня середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті у пацієнтів обох груп мали схожу тенденцію й статистично не відрізнялися в жодній точці контролю. Групи I та II демонстрували зниження показників MCV щодо початкового рівня на 7,2% і 5,2% через 24 години після прийому в операційну, на 6,6% і 5,8% - на 3-тю добу та на - на 4,4% і 4%. Але у пацієнтів II-ї групи

відмічається менш глибоке падіння й більш швидке відновлення цифр МСНС в порівнянні з I-тю групою. Для двох останніх точок контролю було характерним відновлення показників МСНС в обох групах.

Щодо показника ширини розподілу еритроцитів (RDW-CV) в крові у хворих досліджуваних груп були відмічені наступні зміни. Через 24 години після надходження до операційної даний показник сягав $17,6 \pm 1,8\%$ і $14,7 \pm 1,2\%$ відповідно у пацієнтів груп I і II, що було на 31% і 13% вище ніж стартовий рівень з достовірною різницею між групами ($p < 0,001$). На 3-тю добу спостереження цифри RDW-CV складали в групах I і II $16,2 \pm 1,2\%$ і $14,2 \pm 1,2\%$, різниця між групами є достовірною при $t=7,48$ та $p < 0,001$. На 5-у добу даний показник не перевищував 15% та сягав у I-й групі – $14,7 \pm 1,2\%$, у II-й – $12,9 \pm 0,7\%$ ($p < 0,001$). Тобто тенденція до нормалізації показника ширини розподілу еритроцитів спостерігалася з п'ятої доби й до закінчення дослідження (рис. 5.2).

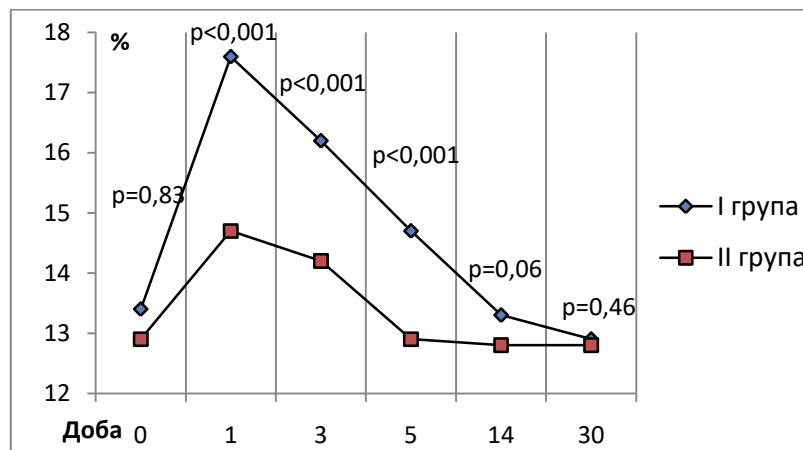


Рис. 5.2 Динаміка RDW-CV у пацієнтів досліджуваних груп

Група II показала більш швидке відновлення показників МСН, МСНС та RDW-CV ніж група I, що підтверджується статистичними показниками в більшості контрольних точок. Отже, враховуючи, що пацієнти II-ї групи відрізнялися за призначенням додаткової речовини до основного протоколу лікування, - D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату – можна вважати її фармакодинамічний вплив позитивним за рахунок кращого відновлення еритроцитів, що супроводжувалось більш високими показниками об'єму, ваги

червоних кров'яних тілець, рівнем гемоглобінутворення в них й вірогідним коливанням кількості молодих форм еритроцитів.

Резюме. Підсумовуючи, можна відзначити, що у цьому дослідженні ми продемонстрували коливання морфологічних властивостей еритроцитів в гострому та ранньому періоді ТХ при БЕОК, що підтверджено патологічними змінами показників еритроцитарних індексів. Важливо те, що всі пацієнти були порівнюваними за ступенем тяжкості травми та станом на момент прийому, але відрізнялися за протоколом лікування. Отже, зміни лабораторних показників є об'єктивними показниками наявності значущих відмінностей у пацієнтів порівнюваних груп. Оптимізована терапія, що застосовується при лікуванні пацієнтів II-ї групи, позитивно впливає на морфологічні властивості еритроцитів, сприяє кращому їх відновленню після перенесеної гіпоксії, що спричинила множинна травма.

Матеріали розділу опубліковані [198].

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА МЕТАБОЛІЗМУ ЕРИТРОЦИТІВ У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ

6.1 Динаміка показників системи перекисного окиснення ліпідів у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі

Відомо, що зростання активності ПОЛ є найважливішим механізмом клітинних ушкоджень при хірургічному стресі, провокує відхилення метаболічних процесів, що порушує їх нормальне функціонування і стає причиною ускладненого перебігу післяопераційного періоду.

Верифікацію розвитку окисного стресу оцінювали за рівнем накопичення первинних та вторинних продуктів процесу ліпопероксидації – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, на всіх етапах дослідження:

1-й етап – при надходженні до операційної;

2-й етап – через 24 години;

3-й етап – на 3 добу;

4-й етап – на 5 добу;

5-й етап – на 14 добу;

6-й етап – на 30 добу або амбулаторно.

При надходженні пацієнтів до операційної було виявлено суттєве збільшення вмісту первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів в плазмі крові пацієнтів досліджуваних груп. Загалом динаміка змін рівня ДК та МДА виявилася подібною в усіх пацієнтів. При цьому відзначалися відмінності між середніми значеннями ДК та МДА в одні й ті ж терміни дослідження в порівнюваних групах (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Динаміка вмісту продуктів ПОЛ, $M \pm \sigma$

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
через 24 години				
ДК, ммоль/л	1,093±0,057	1,067±0,023	W 614	0,015
МДА, мкмоль/л	1,83±0,29	1,71±0,31	1,81	0,73
на 3 добу				
ДК, ммоль/л	1,132±0,043	1,080±0,068	W 370	p<0,001
МДА, мкмоль/л	0,86±0,20	0,47±0,14	W 0	p<0,001
на 5 добу				
ДК, ммоль/л	0,869±0,073	0,621±0,089	13,41	p<0,001
МДА, мкмоль/л	0,43±0,12	0,23±0,09	8,89	p<0,001
на 14 добу				
ДК, ммоль/л	0,649±0,085	0,568±0,079	4,51	p<0,001
МДА, мкмоль/л	0,21±0,04	0,17±0,03	5,7	p<0,001
на 30 добу амбулаторно				
ДК, ммоль/л	0,435±0,018	0,425±0,033	1,63	0,11
МДА, мкмоль/л	0,14±0,03	0,14±0,03	W 875	0,18

Згідно з отриманими даними, було визначено, що у хворих на ТХ при політравмі присутня значна активація реакцій пероксидації, яка досягає максимальних значень протягом 24 годин, а в подальшому відзначається поступове зниження інтенсивності реакцій ПОЛ до 5-ї доби. При дослідженні ДК відзначалася наступна тенденція (рис. 6.1), з 1-ої по 3-ю добу рівень даного показника підвищувався, як у пацієнтів I-ї групи, що отримували стандартну ІТ, так і у пацієнтів II-ї групи, яким додатково проводилась інфузія D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату. Так через 24 години рівень ДК виріс приблизно на 25% й 23% порівняно зі стартовими значеннями в I-й та II-й групах (I група – 1,093±0,057 ммоль/л, II група – 1,067±0,023 ммоль/л, p=0,015). Варто відзначити те, що рівень ДК набув свого максимального значення на 3-ю добу – 1,134±0,043 ммоль/л в I-й групі та 1,080±0,068 ммоль/л у II-й групі й достовірно відрізнявся між групами при W 370, p<0,001. У пацієнтів першої групи рівень ДК на 3-ттю

добу перевищував вихідний рівень в 1,3 рази відповідно. На п'яту добу дослідження помітна тенденція до поступового зниження рівня ДК до $0,869 \pm 0,073$ ммоль/л. В період з 14-ї по 30-у добу він був нижчим за вихідний рівень в 1,3 та 2 рази відповідно.

У пацієнтів II-ої групи ступінь активації процесів ПОЛ був нижчий, ніж у пацієнтів I-ої групи. При цьому на 3-ю добу відзначається ріст рівня ДК в 1,2 рази з наступним падінням рівня ДК на 5-ту добу до $0,621 \pm 0,089$ ммоль/л, а на 15-у в 1,5 рази відносно рівня при надходженні. В період з 3-ї по 14-у добу різниця показників між групами дослідження є статистично достовірною ($p < 0,001$).

На останньому етапі спостереження рівень ДК досягав нормальних значень в обох групах (I група - $0,435 \pm 0,018$ ммоль/л, II група - $0,425 \pm 0,033$ ммоль/л) й при цьому був приблизно 2 рази нижчим за стартові рівні. Тест Ст'юдента не показав наявності достовірної різниці із $t=1,63$ та $p=0,11$.

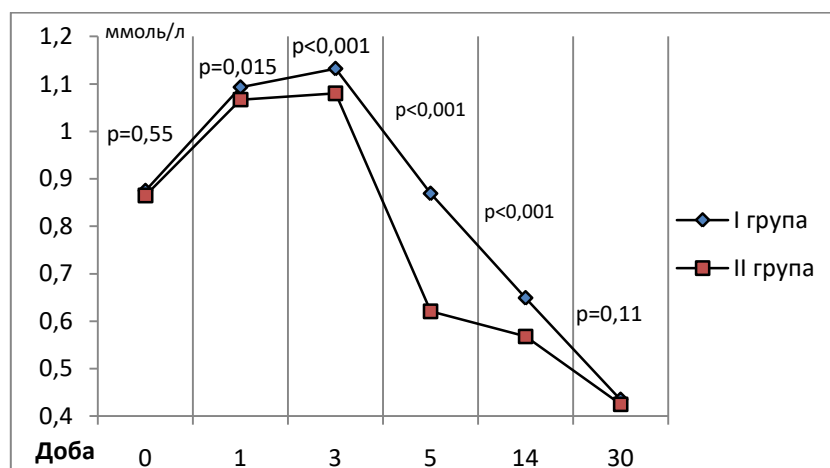


Рис. 6.1 Динаміка рівня дієнових кон'югатів у пацієнтів досліджуваних груп

Водночас при порівнянні показників оксидантної активності через 24 години після надходження відзначається максимальний рівень у крові МДА (I група – $1,83 \pm 0,29$ мкмоль/л, II група – $1,71 \pm 0,31$ ммоль/л), що в 2,5 та 2,3 рази перевищів стартовий рівень відповідних груп (табл. 6.1). Після цього реєструється падіння рівня показника. При цьому можна відмітити, що статистично значима різниця в динаміці зниження рівня МДА між групами, зафіксована на 3-ю, 5-у та 14-у добу. В першій групі вміст МДА на 3-ю добу був вищим в 1,2 рази, а в другій

групі нижчим в 1,6 рази за відповідний вихідний ($p < 0,001$). В подальшому реєстрували прогресивне зниження даного показника. Так на 5-у та 14-у добу він був нижче вихідного на 40% та 70%, 71% та 77% відповідно в I-й та II-й групах ($p < 0,001$).

На наступному етапі дослідження даний показник знаходився в межах нормальних значень в обох групах й сягав $0,14 \pm 0,03$ мкмоль/л при відсутності достовірної різниці за критерієм Вілкоксона $W=875$, $p=0,18$ (рис. 6.2).

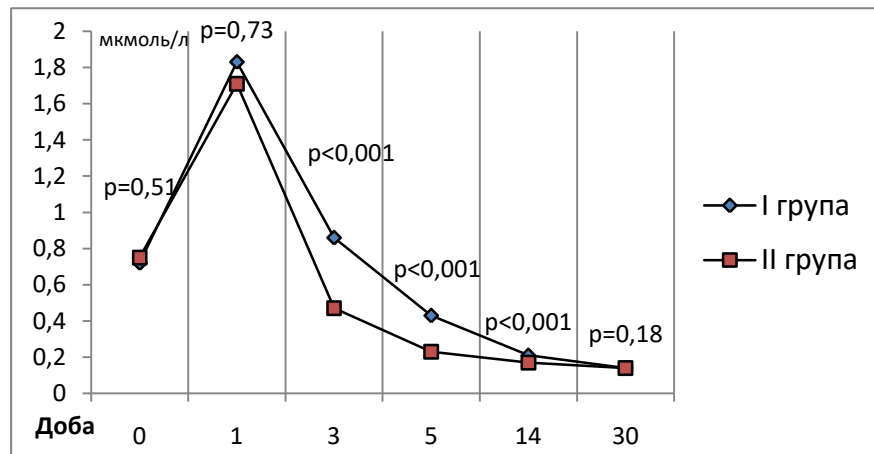


Рис. 6.2 Динаміка рівня малонового діальдегіду у пацієнтів досліджуваних груп

Сукупність отриманих показників дозволяє оцінити, як стан основних ланок антиоксидантної системи організму, тобто її здатність запобігати надлишковому розвитку реакцій вільнорадикальної природи, так і фактичну інтенсивність реакцій ПОЛ. Отже, підвищений рівень ДК та МДА в гострому періоді ТХ при БЕОК свідчить про досить високий рівень процесів ПОЛ. По-перше, це обумовлено розвитком ТХ. По-друге, ймовірною відповіддю організму на надходження ПОЛ з області пошкодження на етапі додаткового відтермінованого оперативного втручання, проведеного на $4,7 \pm 1,3$ добу пацієнтам I-ї групи, та на $4,5 \pm 1,1$ добу пацієнтам II-ї групи ($p=0,77$).

Резюме. Аналіз результатів дослідження ПОЛ в хворих ТХ при БЕОК при політравмі, показав, що антиоксидантний захист був більш ефективним у пацієнтів II-ї групи, про що свідчать достовірні відмінності в динаміці рівнів

первинних та вторинних продуктів реакцій пероксидації у досліджуваних. Очевидно, це пов'язано із застосуванням у складі ІТ речовини, яка впливає на енергетичний потенціал клітин – D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрат, тобто демонструє здатність гальмувати утворення вільних високореакційних радикалів.

Крім цього, при необхідності проведення відстрочених етапів хірургічної корекції потрібно пам'ятати про додатковий етап активації ПОЛ. Це може відбуватися, як за рахунок операційного стресу, так й за рахунок трансфузії консервованих еритроцитів. Але до 3-ї доби на фоні активації ПОЛ – це буде додатковим чинником. Перераховані показники доцільно використовувати для діагностики перебігу гострого та раннього періодів ТХ та рівня компенсації.

6.2 Динаміка показників метаболізму еритроцитів у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі.

Показники клітинного метаболізму вивчали шляхом визначення рівнів глюкози, лактату, пірувату, 2,3-ДФГ, АТФ та фосфору на всіх етапах дослідження:

1-й етап – при надходженні до операційної;

2-й етап – через 24 години;

3-й етап – на 3 добу;

4-й етап – на 5 добу;

5-й етап – на 14 добу;

6-й етап – на 30 добу або амбулаторно.

Результати дослідження показників метаболізму еритроцитів хворих І-ї (n=32) та ІІ-ї (n=56) груп дослідження представлено в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Динаміка показників метаболізму еритроцитів, М±σ

Показник	I група (n=32)	II група (n=56)	Тест	p
1	2	3	4	5
через 24 години				
Глюкоза, ммоль/л	8,8±1,2	7,7±1,0	4,42	<0,001
Лактат, ммоль/л	4,22±0,6	4,35±0,74	0,83	0,41
Піруват, мкмоль/л	28,3±5,2	37,1±5,8	7,17	0,004
Лактат/Піруват	145,1±27,8	117,2±27,3	4,58	<0,001
2,3-ДФГ, ммоль/л	25,7±2,1	31,1±2,2	10,5	<0,001
АТФ, мкмоль/мл	0,61±0,08	0,70±0,06	5,86	<0,001
Фосфор, ммоль/л	0,74±0,25	0,76±0,21	0,98	0,33
на 3 добу				
Глюкоза, ммоль/л	7,3±1,2	5,3±0,8	9,2	<0,001
Лактат, ммоль/л	3,97±0,48	3,19±0,23	10,2	<0,001
Піруват, мкмоль/л	42,0±9,2	62,1±10,2	9,23	<0,001
Лактат/Піруват	92,7±12,8	50,8±12,6	14,9	<0,001
2,3-ДФГ, ммоль/л	23,1±2,2	29,8±2,2	13,9	<0,001
АТФ, мкмоль/мл	0,63±0,05	0,84±0,03	27,9	<0,001
Фосфор, ммоль/л	0,84±0,24	1,34±0,23	6,62	<0,001
на 5 добу				
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,8	4,1±0,4	11,3	<0,001
Лактат, ммоль/л	2,68±0,70	2,24±0,55	W522,5	0,0012
Піруват, мкмоль/л	58,0±10,9	88,3±12,1	11,7	<0,001
Лактат/Піруват	43,4±7,7	25,2±6,6	11,7	<0,001
2,3-ДФГ, ммоль/л	13,6±1,3	15,8±1,2	7,78	<0,001
АТФ, мкмоль/мл	0,71±0,05	0,92±0,02	25,5	<0,001
Фосфор, ммоль/л	0,97±0,22	1,37±0,31	6,42	<0,001
на 14 добу				
Глюкоза, ммоль/л	4,3±0,4	4,4±0,5	1,5	0,14
Лактат, ммоль/л	1,89±0,71	1,90±0,38	W 856,5	0,73
Піруват, мкмоль/л	86,2±16,6	92,2±15,9	1,66	0,099
Лактат/Піруват	21,0±5,0	20,3±5,9	0,56	0,57
2,3-ДФГ, ммоль/л	9,5±1,2	8,7±1,1	3,07	0,003
АТФ, мкмоль/мл	0,96±0,07	1,09±0,06	9,23	<0,001
Фосфор, ммоль/л	1,26±0,23	1,33±0,21	1,4	0,16
на 30 добу амбулаторно				
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,6	4,3±0,5	1,3	0,2
Лактат, ммоль/л	1,59±0,30	1,54±0,29	W 874	0,85

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5
Піруват, мкмоль/л	88,8±11,2	93,3±12,1	1,71	0,09
Лактат/Піруват	16,6±4,7	16,4±4,1	0,18	0,86
2,3-ДФГ, ммоль/л	4,7±0,4	4,6±0,3	1,57	0,12
АТФ, мкмоль/мл	1,09±0,06	1,06±0,08	1,63	0,11
Фосфор, ммоль/л	1,28±0,26	1,34±0,25	1,09	0,28

При критичних станах компенсаторні механізми вимагають підвищених енерговитрат, але в умовах централізації кровообігу провідною ланкою в патогенезі стає дефіцит енергії, пов'язаний з переходом метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях, що підтверджується гіперглікемією та гіперлактатемією.

Так, перша доба після травми в обох групах постраждалих супроводжувалась збільшенням рівня глюкози в крові (I група – 8,8±2,4 ммоль/л, II група – 7,7±2,2 ммоль/л, $p<0,001$), що обумовлено компенсаторною реакцією контрінсулярних стресових гормонів у відповідь на гіповолемію та гіпотонію. На 3-тю добу помітна тенденція до нормалізації даного показника, тобто зменшення у I та II групах на 6,4% і 33% відповідно до початкового рівня. В динаміці середній рівень глікемії не перевищував 5,5 ммоль/л на 5-ту добу в II-й групі (4,1±0,4 ммоль/л), і лише на 14-ту добу у I-й групі (4,3±0,4 ммоль/л). Для обох груп був характерним нормальний рівень цукру в крові після 14-ї доби (I група - 4,3±0,4ммоль/л, II група - 4,4±0,5ммоль/л) (рис. 6.3).

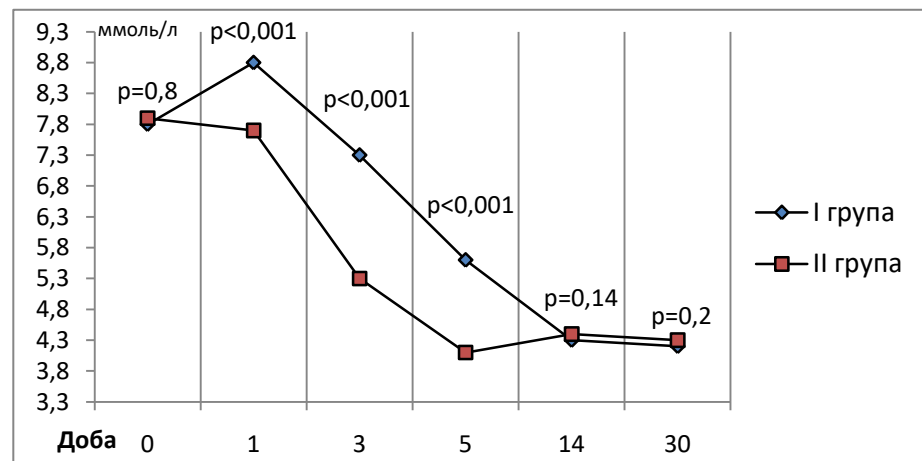


Рис. 6.3 Динаміка рівня глікемії у пацієнтів досліджуваних груп

При аналізі анаеробного метаболізму в обох групах було виявлено зниження рівня пірувату (I група – $33, \pm 6,1$ мкмоль/л, II група - $29,6 \pm 5,8$ мкмоль/л, $p=0,5$) на тлі гіперлактетемії (I група - $3,62 \pm 0,07$ ммоль/л, II група - $3,57 \pm 0,07$ ммоль/л, $p=0,78$) вже на момент надходження до операційної. Триваюче збільшення рівня лактату через 24 години вказує на подальше пригнічення аеробного шляху енергоутворення. Так приріст, відносно початкового, рівня лактату відбувся на 16,6% й 21,8% відповідно у I-й і II-й групах. Але вже на 3-тю добу, частка аеробного утворення енергії зростала, причому у II-й групі, що одержувала D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрат, концентрація лактату знижувалася достовірно значніше і швидше (I група – $3,97 \pm 0,48$ ммоль/л, II група – $3,19 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,001$) ніж у I-й групі (рис. 6.4).

На 5-ту добу така тенденція зберігалася й рівень лактату у першій групі знизився на 26% й склав $2,68 \pm 0,7$ ммоль/л, це було вірогідно ($p < 0,001$) вищим ніж рівень лактату пацієнтів II-ої групи ($2,24 \pm 0,55$ ммоль/л), що на 37% нижче за початковий рівень. З 14-ї доби і до кінця дослідження даний показник знаходився в межах нормальних значень, достовірних відмінностей між групами не було виявлено (рис. 6.4).

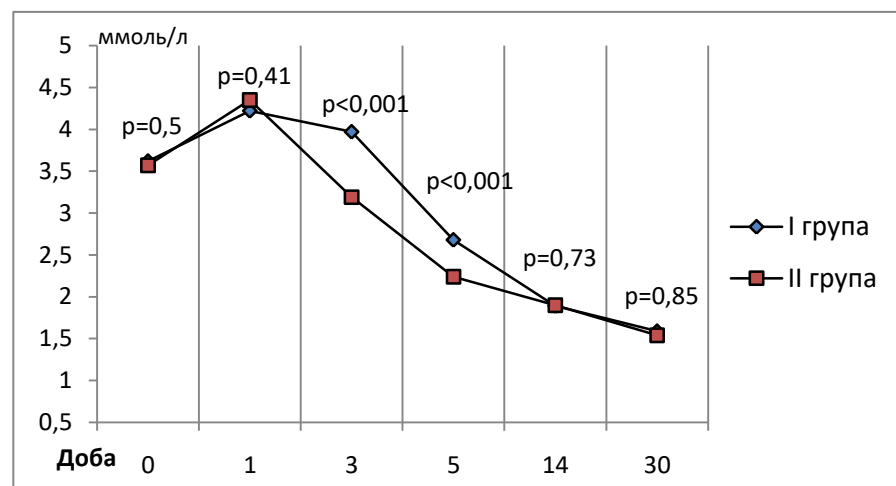


Рис. 6.4 Динаміка рівня лактату у пацієнтів досліджуваних груп

Дослідження пірувату венозної крові у хворих обох груп виявило його зниження в гострому періоді ТХ, з подальшим поступовим зростанням цього

метаболіту на всіх етапах (табл. 6.2). Зниження рівня пірувату в гострому періоді (I група – $33,3 \pm 6,1$ мкмоль/л, II група – $29,6 \pm 5,8$ мкмоль/л, $p=0,5$) свідчить про високий рівень гіпоксії й переключення аеробного шляху окиснення глюкози на анаеробний шлях. Через 24 години відбувся різноспрямований характер змін даного показника в I-й та II-й групах з вірогідною різницею ($p < 0,001$). В першій групі відбулося падіння середнього рівня пірувату, а в другій навпаки – приріст. Але вже на 3-тю добу у пацієнтів I-ї групи зафіксовано підвищення в 1,3, а у пацієнтів II-ї групи в 2 рази концентрації пірувату відносно початкового рівня. Тест Стюдента показав наявність достовірної різниці при $t=10,2$ та $p < 0,001$. На 5-ту добу рівень пірувату склав – $58,0 \pm 10,9$ мкмоль/л у I-й та $88,3 \pm 12,1$ мкмоль/л у II-й групі. На 14-ту й 30-ту добу концентрація пірувату продовжувала підвищуватися у пацієнтів обох груп, достовірно не відрізняючись між групами (рис. 6.5).

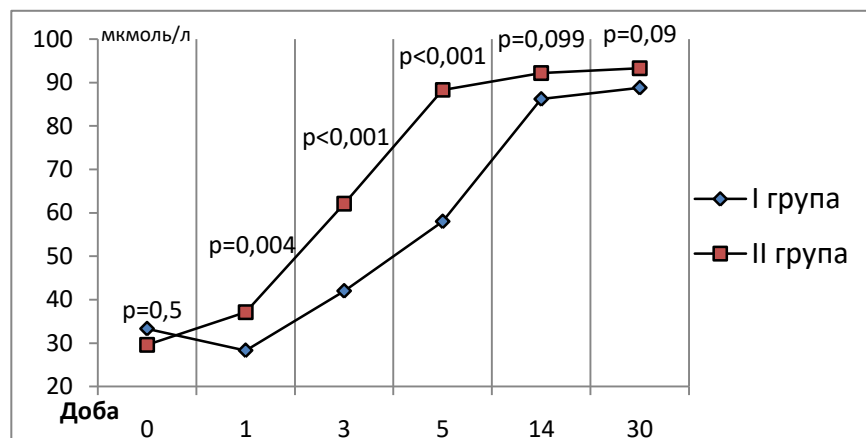


Рис. 6.5 Динаміка рівня пірувату у пацієнтів досліджуваних груп

Початково високі значення індексу лактат/піруват додатково свідчили про різкий дисбаланс у співвідношенні гліколітичного та окисного перетворення вуглеводів. Так через 24 години даний індекс досягав свого максимального значення й дорівнював в I-й групі $145,1 \pm 27,8$, в II-й – $117,2 \pm 27$ з достовірною різницею між групами при $t=4,58$ та $p < 0,001$. Динаміка індексу лактат/піруват була схожа з динамікою рівня лактату. Так на 3-тю добу відбувалося зниження індексу лактат/піруват й становило в I-й групі – $92,7 \pm 12,8$, в II-й – $50,8 \pm 12,6$, достовірно відрізняючись між групами ($p < 0,001$). На 5-ту добу індекс був в 2,5 та

4,6 рази нижче за початковий рівень у I-й та II-й групах відповідно. На 14-ту та 30-ту добу даний показник досягав у I-й групі – $21,0 \pm 5,0$ та $16,6 \pm 4,7$, в II-й групі – $20,3 \pm 5,9$ та $16,4 \pm 4,1$ (рис. 6.6).

Крім цього, звертає на себе увагу більш швидке зниження індексу у пацієнтів II-ї групи по відношенню до I-ї групи, який на третю добу зменшувався відносно початкового рівня в 2,3 рази, а на п'яту в 4,6 рази на відміну від I-ї групи – в якій цей показник був достовірно вищим ($p < 0,001$) у відповідну точку контролю. З 14-ї доби можна говорити про повернення балансу у співвідношенні аеробних та анаеробних метаболічних процесів у пацієнтів обох груп (рис. 6.6).

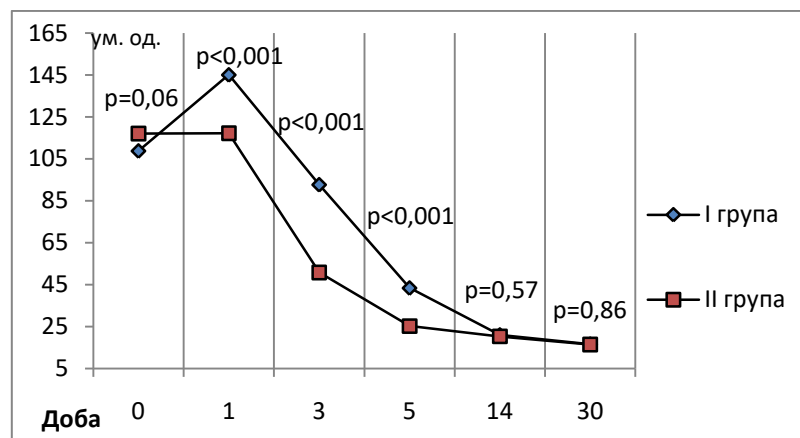


Рис. 6.6 Динаміка рівня індексу лактат/піруват у пацієнтів досліджуваних груп

Отже, підвищення вмісту лактату і глюкози, індексу лактат/піруват в крові пацієнтів на ТХ при політравмі говорить на користь наявності зниженої тканинної перфузії, кисневої заборгованості, клітинної дисфункції та зрушення характеру метаболізму в бік анаеробного шляху, а D-фруктозо-1,6-дифосфат натревої солі гідрат відіграє роль енергостимулюючого агента і сприяє підтримці компенсаторних механізмів та зменшенню клітинної гіпоксії, підтримуючи адекватний метаболізм життєво важливих органів.

Аналіз динаміки АТФ продемонстрував зниження параметра до $0,76 \pm 0,09$ та $0,78 \pm 0,09$ мкмоль/мл відповідно у пацієнтів I-ї та II-ї групи, причому протягом 24 годин після початку впливу гіпоксії концентрація АТФ продовжувала зниження на 20% в I-й та 10% в II-й групі ($p < 0,001$), як свідчення порушення

мітохондріального вироблення АТФ і пригнічення гліколітичного шляху звільнення енергії. Лише з 3-ї доби намітилася тенденція до поступового зростання і нормалізації рівня АТФ. На 5-ту добу середній рівень даного показника у пацієнтів II-ї групи був більшим за 0,9 мкмоль/мл та склав $0,92 \pm 0,02$ мкмоль/мл, в той час як у пацієнтів I-ї групи залишався на рівні $0,71 \pm 0,05$ мкмоль/мл ($p < 0,001$). На 14-у добу рівень АТФ в еритроцитах пацієнтів обох груп знаходився в межах нормальних значень з достовірною різницею між групами за критерієм Стюдента при $t=9,23$ та $p < 0,001$. На 30-ту добу можна говорити про відновлення енергетичного потенціалу еритроцитів у всіх досліджуваних пацієнтів. Отже, системне введення D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату пацієнтам групи II підвищує енергетичний потенціал і відновлює його на п'яту добу ТХ, що свідчить про його виражені енергостабілізуючі властивості (рис. 6.7).

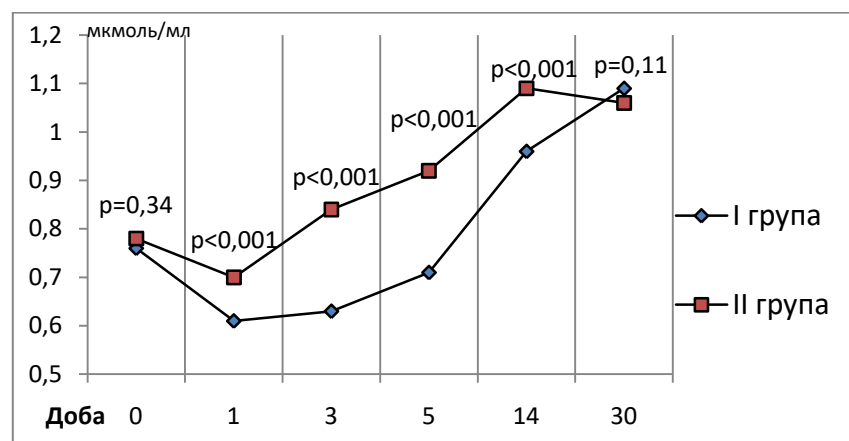


Рис. 6.7 Динаміка рівня АТФ в еритроцитах у пацієнтів досліджуваних груп

Також при аналізі даних, отриманих в ході експерименту, встановлено достовірне підвищення 2,3-ДФГ в еритроцитах у постраждалих обох груп вже при надходженні в операційну (до $16,3 \pm 1,3$ ммоль/л – I група, $15,9 \pm 1,3$ ммоль/л – II група), що більш ніж у 3 рази перевищувало допустимі нормативні значення. Зазначене говорить про продовження процесів активації анаеробного метаболізму. На нашу думку, ці зміни свідчать про підвищення резервних можливостей системи транспорту кисню і носять компенсаторний характер. До кінця 1-ої доби спостерігалось збільшення 2,3-ДФГ в обох групах ($25,7 \pm 2,1$

ммоль/л – група I та $31,1 \pm 2,2$ ммоль/л – група II, $p < 0,001$). Далі, на 3-тю добу IT, рівень 2,3-ДФГ у хворих групи II складав $29,8 \pm 2,2$ ммоль/л, що було на 82% вищим ніж початковий рівень і вірогідно ($p < 0,001$) перевищувало рівень даного показника в групі I – $23,1 \pm 2,2$ ммоль/л. Поступове зниження до нормальних значень відбувалося з 5-ої по 14-ту добу (рис. 7.5). Нами припускається, що отримані дані є показником рівня більшої готовності еритроцитів пацієнтів групи II-ї до донації кисню за рахунок зниження спорідненості, що пов'язано з безперебійною роботою механізмів компенсації в умовах відсутності дефіциту фосфатів, за рахунок поповнення субстрату у вигляді D-фруктозо-1,6-дифосфат натревої солі гідрату. Крім цього, зменшення рівня АТФ й 2,3-ДФГ в еритроцитах ймовірно свідчить про порушення структурно-функціонального стану мембран й метаболічних процесів в еритроцитах в умовах гіпоксії (рис. 6.8).

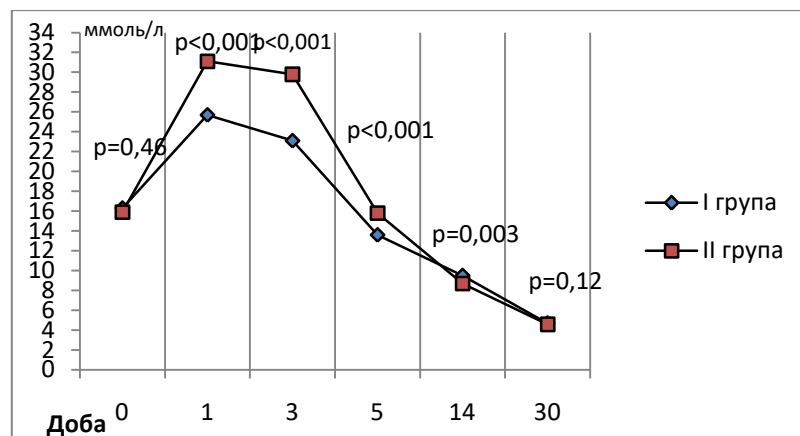


Рис. 6.8 Динаміка рівня 2,3-ДФГ в еритроцитах у пацієнтів досліджуваних груп

Таким чином, компенсаторні механізми деоксигенації оксигемоглобіну включаються з перших годин розвитку циркуляторних порушень й проявів тканинної гіпоксії в гострому та ранньому періодах ТХ при БЕОК. Спостережуваний вплив D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату на вміст в еритроцитах АТФ та 2,3-ДФГ, вірогідно, можливо пояснити його модифікуючою дією на метаболізм еритроцитів.

Розглядаючи дані, які внесено до таблиці 6.2, можна констатувати, що рівень фосфатів у крові при надходженні до операційної, у хворих обох груп

достовірно не відрізнявся й був у межах нормальних значень (I група – $1,23 \pm 0,19$ ммоль/л, II група - $1,21 \pm 0,20$ ммоль/л, $p=0,69$). Через 24 години зафіксовано гіпофосфатемію в обох групах, зі зниженням рівня фосфатів в 1,7 рази в I-й та 1,6 рази в II-й групі відносно початкового рівня.

В подальшому, на 3-тю добу лікування, рівень фосфатемії у хворих групи I сягав $0,84 \pm 0,24$ ммоль/л, що було на 32% нижчим ніж стартовий рівень, вірогідно ($p < 0,001$) меншим ніж рівень фосфатемії в групі II ($1,34 \pm 0,23$ ммоль/л), в якій відзначається повернення показника до початкового рівня й навіть його перевищення на 11%. На 5-ту добу у пацієнтів I-ї групи даний показник залишається зниженим в 1,3 рази відносно початкового рівня, при цьому в II-й групі, пацієнти якої отримували додатково розчин D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрат, перевищує його в 1,1 рази. Тест Стьюдента показав наявність достовірної різниці між групами при $t=6,42$ та $p < 0,001$.

Далі відзначалася тенденція до нормалізації рівня фосфору в крові у пацієнтів обох груп, цифри цього показника складали $1,26 \pm 0,23$ і $1,28 \pm 0,26$ ммоль/л на 14-у та 30-у добу відповідно в I-й групі, $1,33 \pm 0,21$ і $1,34 \pm 0,25$ ммоль/л на 14-у і 30-у добу відповідно в II-й групі (рис. 6.9).

Отже, можна стверджувати, що додаткове призначення пацієнтам розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, як компонента оптимізації ІТ, сприяє усуненню гіпофосфатемії.

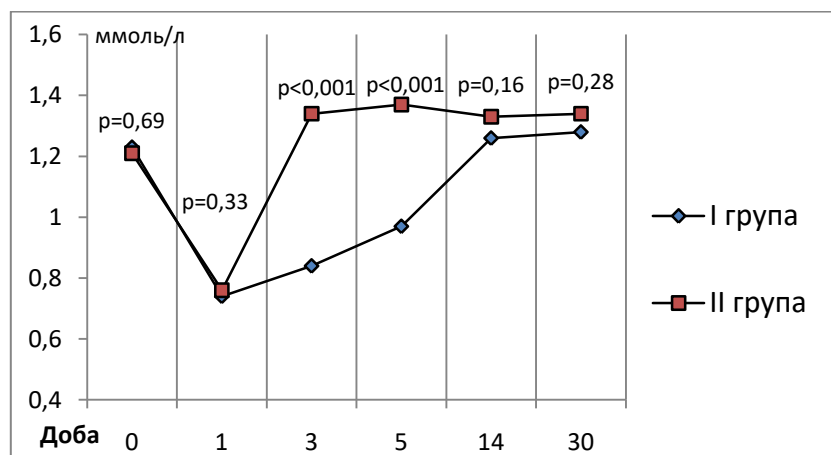


Рис. 6.9 Динаміка рівня фосфатемії у пацієнтів досліджуваних груп

Як свідчать результати цього дослідження, застосування D-фруктозо-1,6-дифосфат натревої солі гідрат в комплексі ІТ призводить до збільшення рівня АТФ і 2,3-ДФГ в еритроцитах, це підвищує функціональний потенціал еритроцитів, сприяє повноцінному забезпеченню тканин киснем, підтримує клітинне дихання і не дає можливості розвинути окислювальному пошкодженню тканин.

Резюме. Таким чином, до 3-ї доби зберігається найбільша напруженість компенсаторних механізмів, що підтверджується динамікою вивчених маркерів функціонального стану еритроцитів, причому максимальне напруження резервних можливостей припадає на кінець 1-ї доби з моменту травми.

Отримані показники пацієнтів на ТХ при БЕОК свідчать про зміни, метаболічних процесів в клітинах. Досліджувані параметри беруть безпосередню участь в клітинному метаболізмі кисню. Порушення забезпечення клітини киснем є наслідком змін системного кровообігу, що супроводжують гостру крововтрату. Як відомо, кисень - кінцевий акцептор електронів дихального ланцюга, тому дефіцит його призводить до зменшення транспорту електронів і протонів, а отже, до неузгодженості субстратного окислення і фосфорилування. Це призводить до зменшення енергетичного потенціалу в тканинах, що виражається зниженням концентрації АТФ, тобто ефективність аеробного енергетичного обміну знижується.

Включення до складу ІТ хворих на ТХ при БЕОК D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів, який являє собою проміжний продукт окиснення вуглеводів, викликає посилення компенсаторної активації аеробного гліколізу і зниження ступеня пригнічення окисних процесів в циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням вмісту АТФ й усуненням гіпофосфатемії.

Матеріали розділу опубліковані [199, 200].

РОЗДІЛ 7. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАПРОПОНОВАНИХ АЛГОРИТМІВ ТЕРАПІЇ ТА ОБГОВОРЕННЯ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ ПАЦІЄНТАХ З ПОЛІТРАВМОЮ

Для визначення ефективності різних комплексів ІТ на перебіг ТХ при БЕОК в досліджуваних групах реєстрували кількість та характер ускладнень, обчислювали середній термін перебування пацієнтів у ВІТ, вивчали потребу в застосуванні симпатоміметиків на різних етапах дослідження.

Зважаючи на відсутність статистично вірогідної різниці між загальними функціональними показниками організму на першому етапі у пацієнтів обох досліджуваних груп, умов проведення оперативної корекції і перебігу післяопераційного періоду, важливим є детальний аналіз отриманих результатів дослідження з пошуком можливих зв'язків між досліджуваними показниками і дією фактора, тобто варіантом проведеної ІТ.

7.1 Аналіз частоти та характеру ускладнень у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі

Згідно даних літературних джерел основними ускладненнями при політравмі вважаються анемія, пневмонія, місцеві гнійно-септичні ускладнення, інфекції сечовивідних шляхів, гострий респіраторний дистрес синдром, ПОН та тромбогеморагічні ускладнення.

Отже в даному розділі нами було відстежено частоту та характер ускладнень ТХ при використанні різних комплексів ІТ в досліджуваних групах при БЕОК, проаналізована сила зв'язку між виникненням даного ускладнення й використанням модифікованої ІТ (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Ускладнення травматичної хвороби

Вид ускладнення	Група I (n=32)	Група II (n=56)	Критерій χ^2	p
Постгеморагічна анемія	30 (94%)	51 (91%)	0,200	0,656
Ренальна дисфункція	18 (56%)	14 (25%)	8,594	0,004
Тромбогеморагічні ускладнення	13 (40%)	9 (16%)	6,548	<0,05
Інфекційно-запальні ускладнення	23 (72%)	16 (29%)	14,972	<0,001
– пневмонія та/або гнійний трахеобронхіт	47%	25%	4,410	0,036
– нагноєння рани	16%	2%	6,139	0,014
– пролежні	9%	2%	2,703	0,101

Найбільш частою формою ускладнень у постраждалих була післягеморагічна анемія. У пацієнтів I-ї групи анемію на першу добу ТХ було діагностовано у 30 (94%) осіб, в II-й – у 51 (91%). На 3-тю добу кількість хворих з анемією дещо зменшилась в обох групах до 25 (78%) в I-й та до 40 (71%) в II-й ($\chi^2=0,473$, $p=0,492$). На 5-ту добу - становила 13 (41%) та 17 (30%) відповідно в першій та другій групі ($\chi^2=0,956$, $p=0,329$), а до кінця раннього періоду була близько 10% в обох групах дослідження.

Анемію констатували у випадку зниження рівня гемоглобіну менше 90 г/л, що впливало на строки планування відстрочених операцій на опорно-руховому апараті. При порівнянні частотних показників формування даного ускладнення за допомогою критерія χ^2 у хворих I-ї та II-ї групи достовірних розбіжностей не було виявлено (табл. 7.1). Головною функцією еритроциту є транспорт кисню [101]. Отже, моніторинг еритроцитів й гемоглобіну та своєчасне виявлення й корекція анемії у хворих на ТХ при політравмі є ключовим моментом ІТ й превентивною мірою розвитку ряду інших ускладнень.

Таблиця 7.2

Порівняльний аналіз частоти випадків постгеморагічної анемії у групах дослідження

<i>Критерії оцінки значимості результатів в залежності від дії фактора, ефект якого вивчається</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Рівень значущості
Критерій χ^2 -квадрат Пірсона	0,200	0,656
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою Йейтса	0,001	0,971
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою на правдоподібність	0,206	0,650
Точний критерій Фішера	1,00000	p>0,05
Мінімальне значення результату, що очікується – 2,55		
<i>Критерії оцінки сили зв'язку між дією фактора та результатом</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Сила зв'язку
Критерій ϕ Фішера	0,048	несуттєва
Коефіцієнт спряженості Пірсона	0,048	несуттєва
Нормоване значення коефіцієнту Пірсона	0,067	несуттєва

При проведенні більш докладного статистичного аналізу частоти виникнення постгеморагічної анемії у пацієнтів досліджуваних груп з використанням багатьох критеріїв у жодному випадку достовірних розбіжностей виявити не вдалося. Сила зв'язку між кількістю даного ускладнення та варіантом ІТ була визначена як «несуттєва» (табл. 7.2).

Таким чином, можна стверджувати, що застосування оптимізованої за рахунок D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату ІТ не впливало на частоту виникнення даного ускладнення у хворих на ТХ при БЕОК.

Ренальну дисфункцію було діагностовано у 18 постраждалих (56%) I-ї групи й у 14 постраждалих (25%) II-ї групи. Функцію нирок оцінювали, базуючись на критеріях шкали RIFLE. Зниження темпу діурезу, яке відповідало стану «Risk» було виявлено у 11 хворих I-ї та в 8 хворих II-ї групи ($\chi^2=4,855$,

$p < 0,05$), стану «Injury» - у 6 хворих I-ї та 4 хворих II-ї групи ($\chi^2=2,724$, $p=0,099$), та стану «Failure» - у 1 хворого в кожній групі ($\chi^2=0,164$, $p=0,686$). В усіх випадках підвищення рівня креатиніну відповідало змінам темпу діурезу й при порівнянні з застосуванням критерію хі-квадрат Пірсона виявлено достовірно більшу частоту у хворих I-ї групи (15 пацієнтів) у порівнянні з II-ю групою (11 пацієнтів) ($\chi^2=7,255$, $p=0,008$).

Таблиця 7.3

Порівняльний аналіз частоти випадків ренальної дисфункції у групах дослідження

<i>Критерії оцінки значимості результатів в залежності від дії фактора, ефект якого вивчається</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Рівень значущості
Критерій хі-квадрат Пірсона	8,594	0,004
Критерій хі-квадрат з поправкою Йейтса	7,296	0,007
Критерій хі-квадрат з поправкою на правдоподібність	8,523	0,004
Точний критерій Фішера	0,00539	$p < 0,05$
Мінімальне значення результату, що очікується – 11,64		
<i>Критерії оцінки сили зв'язку між дією фактора та результатом</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Сила зв'язку
Критерій ϕ Фішера	0,313	середня
Коефіцієнт спряженості Пірсона	0,298	середня
Нормоване значення коефіцієнту Пірсона	0,422	відносно сильна

Порівняльний аналіз частоти виникнення ренальної дисфункції виявив наявність достовірних відмінностей за всіма критеріями. Сила зв'язку меншої кількості ускладнень у хворих II-ї групи була визначена як «середня» та максимально «відносно сильна» (табл. 7.3).

При політравмі в умовах масивної крововтрати гіповолемія та гіперфузія органів виступають головною причиною ренальної дисфункції. Крім цього, застосування вазопресорів з метою підтримки судинного тонуусу в умовах низького рівня САТ посилюють патологічні зміни [201]. Колективом авторів було показано, що внутрішньоклітинно D-фруктозо-1,6-дифосфат, діючи як джерело АТФ, може запобігати набряку клітин та захищати ниркові клітини від ішемічного ураження [180].

Тромбогеморагічні ускладнення протікали у вигляді тромбогеморагічного синдрому в гострому періоді ТХ та венозного тромбозу, який характеризував ранній період та період пізніх проявів. При їх аналізі було встановлено, що в групі I загальна кількість даних ускладнень складала (13) 40%, в групі II – (9) 16% ($\chi^2=6,548$, $p < 0,05$) (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Порівняльний аналіз частоти випадків тромбогеморагічних ускладнень у групах дослідження

<i>Критерії оцінки значимості результатів в залежності від дії фактора, ефект якого вивчається</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Рівень значущості
Критерій χ^2 -квадрат Пірсона	6,548	0,011
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою Йейтса	5,304	0,022
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою на правдоподібність	6,366	0,012
Точний критерій Фішера	0,01978	$p < 0,05$
Мінімальне значення результату, що очікується – 8,0		
<i>Критерії оцінки сили зв'язку між дією фактора та результатом</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Сила зв'язку
Критерій ϕ Фішера	0,273	середня
Коефіцієнт спряженості Пірсона	0,263	середня
Нормоване значення коефіцієнту Пірсона	0,372	середня

Всі критерії, які використовувались при більш детальному порівняльному аналізі частоти виникнення тромбоеморагічних ускладнень продемонстрували наявність достовірних відмінностей, з «середньою» силою зв'язку (табл. 7.4).

В умовах політравми та шоку мають місце порушення гемостазу, які клінічно проявляються або гіпо- та/або геперкоагуляцією. Незалежно від форми травми, коагулопатія, спричинена травмою, значною мірою проходить протягом 24 годин, після чого гіперкоагуляція стає все більш поширеною. Приблизно у третини тяжко травмованих пацієнтів розвивається коагулопатія, і у цих пацієнтів рівень смертності вищий, ніж у тих, хто не має даних симптомів. У кожного з трьох пацієнтів при політравмі розвивається тромбоз глибоких вен, незважаючи на наявні в даний час профілактичні заходи [202, 203].

Наявність коагулопатії діагностували за допомогою лабораторних тестів (розділ 2.2.2.1) й клінічних ознак. Погіршення всіх лабораторних показників зустрічалися у хворих I-ї групи недостовірно частіше, ніж в пацієнтів II-ї групи. Потреба в переливанні свіжозамороженої плазми та еритроцитарної маси виникла у всіх досліджуваних пацієнтів. Протягом перших 24 годин пацієнти I-ї групи отримали в середньому $815,1 \pm 307,0$ мл, а II-ї – $868,5 \pm 336,2$ мл ($t=0,74$, $p=0,46$) еритроцитарної маси; $1012,3 \pm 297,1$ мл й $964,2 \pm 403,2$ мл ($t=0,59$, $p=0,56$) свіжозамороженої плазми відповідно. Переливання еритроцитарної маси в об'ємі більше 1000 мл проведено 25% пацієнтів I-ї групи та 32% пацієнтів II-ї групи ($\chi^2=0,417$, $p>0,05$). Свіжозаморожена плазма в дозі більше ніж 1л була перелита 13 пацієнтам першої групи та 22 пацієнтам другої групи ($\chi^2=0,902$, $p>0,05$). Тобто при порівнянні кількості перелитих еритроцитів та свіжозамороженої плазми достовірних відмінностей між групами не було знайдено.

Інфекційно-запальні ускладнення були виявлені в I-й групі в 72% випадків, у II-й групі – в 29% випадків. В структурі інфекційно-запальних ускладнень мали місце пневмонія і гнійний трахеобронхіт, місцеві ускладнення – нагноєння ран, пролежні. Під час аналізу ускладнень пневмонію і гнійний трахеобронхіт було виявлено у 47% та 25% в I-й та II-й групах відповідно ($\chi^2=14,972$, $p<0,001$). У пацієнтів I-ї групи пневмонію і гнійний трахеобронхіт було діагностовано в

гострому періоді ТХ у 20% випадків, в ранньому – у 67%, в пізньому – у 13%. У пацієнтів II-ї групи - в гострому періоді у 21% випадків, в ранньому – у 64%, в пізньому – у 14%. Таким чином, пневмонія у постраждалих переважно виникала в ранньому періоді ТХ. Місцеві інфекційні ускладнення (абсцеси, нагноєння ран) мали місце у 25% та 4% хворих відповідно I-ї та II-ї ($\chi^2=9,284$, $p=0,003$). Ймовірно високий рівень гнійно-запальних ускладнень пов'язаний з розвитком SIRS на тлі змішаної гіпоксії (табл. 7.1).

Таблиця 7.5

Порівняльний аналіз частоти випадків інфекційно-запальних ускладнень у групах дослідження

<i>Критерії оцінки значимості результатів в залежності від дії фактора, ефект якого вивчається</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Рівень значущості
Критерій χ^2 -квадрат Пірсона	14,972	<0,001
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою Йейтса	13,292	<0,001
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою на правдоподібність	15,325	<0,001
Точний критерій Фішера	0,00014	$p < 0,05$
Мінімальне значення результату, що очікується – 14,34		
<i>Критерії оцінки сили зв'язку між дією фактора та результатом</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Сила зв'язку
Критерій ϕ Фішера	0,415	відносно сильна
Коефіцієнт спряженості Пірсона	0,383	середня
Нормоване значення коефіцієнту Пірсона	0,542	відносно сильна

При проведенні більш докладного статистичного аналізу частоти виникнення інфекційно-запальних ускладнень у пацієнтів досліджуваних груп з використанням багатьох критеріїв виявлено достовірні відмінності між групами

дослідження. Сила зв'язку між кількістю даного ускладнення та варіантом ІТ була визначена як «середня» та «відносно сильна» (табл. 7.5).

Середня тривалість перебування хворих І-ї групи у відділенні ІТ становила $21,1 \pm 9,9$ доби, II-ї - $16,9 \pm 7,8$ доби, з достовірною різницею між групами ($p=0,03$) за критерієм Стьюдента.

Таким чином, пацієнти І-ї групи потребували лікування в умовах відділення інтенсивної терапії протягом більш довгого часу, ніж пацієнти II-ї групи.

Аналіз ефективності різних комплексів ІТ при ТХ у потерпілих, які потребують БЕОК, продемонстрував достовірне зростання частоти виникнення ренальної дисфункції, тромбоеморагічних та інфекційно-запальних ускладнень, що в свою чергу впливало на строки перебування хворих у ВІТ. Провідними факторами розвитку перерахованих ускладнень є розвиток ССЗВ на тлі механічного пошкодження тканин та судин, порушення макро- та мікроциркуляції, гіпоксії з подальшою активацією окисних та імунних процесів.

Отже, додаткове призначення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів у хворих на ТХ при БЕОК мало перевагу перед традиційною схемою ІТ.

7.2 Аналіз частоти випадків застосування симпатоміметиків у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі

Для компенсації гемодинаміки на фоні проведення рідинної ресусцитації в тому числі і компонентами крові не завжди вдавалось досягти цільового значення $\text{SAT} > 65$ мм Нг та/або CI був $< 2,5$ л/хв./м². В таких випадках розпочинали застосування препаратів вазопресорної дії.

Протягом першої доби інтенсивної терапії в І-ї групі 17 (53%) з 32 пацієнтів потребували вазопресорної підтримки, а в II-й – 33 (59%) з 56 пацієнтів ($\chi^2=0,280$, $p=0,597$). Багатофакторний частотний аналіз не виявив достовірних відмінностей і

показав, що пацієнти обох груп однаково часто потребували додаткового застосування норадреналіну гідротартрату в умовах гіповолемічного шоку, який розвинувся на фоні політравми.

Потреба в продовженні інфузії норадреналіну по закінченні гострого періоду ТХ виявилася в 13 хворих I-ї групи й 11 хворих II-ї групи. Порівняльний аналіз частоти випадків застосування симпатоміметиків з метою додаткової підтримки центральної гемодинаміки на даному етапі представлено в таблиці 7.6.

Таблиця 7.6

**Порівняльний аналіз частоти випадків потреби в додатковій корекції
адреноміметиками у групах дослідження**

<i>Критерії оцінки значимості результатів в залежності від дії фактора, ефект якого вивчається</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Рівень значущості
Критерій χ^2 -квадрат Пірсона	4,520	0,034
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою Йейтса	3,524	0,061
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою на правдоподібність	4,412	0,036
Точний критерій Фішера	0,04665	$p < 0,05$
Мінімальне значення результату, що очікується – 8,73		
<i>Критерії оцінки сили зв'язку між дією фактора та результатом</i>		
Назва критерію	Значення критерію	Сила зв'язку
Критерій ϕ Фішера	0,227	середня
Коефіцієнт спряженості Пірсона	0,221	середня
Нормоване значення коефіцієнту Пірсона	0,313	Середня

Таким чином, порівняльний аналіз частоти випадків потреби в застосуванні вазопресорів наприкінці гострого періоду ТХ показав, що пацієнти I-ї групи в умовах масивної крововтрати потребували додаткового застосування норадреналіну достовірно більш часто, ніж пацієнти II-ї групи.

Також нами була розрахована середня доза норадреналіну в обох групах. Так пацієнти I-ї групи в середньому отримували $0,40 \pm 0,22$ мкг/кг/хв, II-ї групи – $0,39 \pm 0,14$ мкг/кг/хв норадреналіну ($p > 0,05$).

Нами припускається, що вірогідна різниця між групами дослідження щодо строків застосування симпатоміметиків пов'язана з опосередкованим впливом D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату на гемодинаміку. Мабуть це відбувається за рахунок корекції та покращення скорочувальної здатності міокарда, продуктивності серця внаслідок зниження навантаження на міокард, завдяки здатності гальмувати утворення вільних високо реакційних радикалів кисню в кардіоміоцитах, енергостабілізуючої активності (зменшує й попереджуючи гомеостатичні порушення безпосередньо в серцевому м'язі, сприяє притоку іонів калію в клітину, збільшує активність ферменту фосфофруктокінази і є проміжним продуктом окислення вуглеводів, а, отже, попередником утворення АТФ) [176, 179]. Але дане питання потребує подальшого більш глибокого вивчення.

7.3 Обговорення результатів оцінки ефективності запропонованих алгоритмів інтенсивної терапії у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі

Аналіз ефективності різних комплексів ІТ при ТХ у потерпілих, які потребують БЕОК, продемонстрував достовірне зростання частоти виникнення ренальної дисфункції, тромбогеморагічних та інфекційно-запальних ускладнень у хворих I-ї групи дослідження. Провідними факторами розвитку перерахованих ускладнень є розвиток ССЗВ на тлі механічного пошкодження тканин та судин, порушення макро- та мікроциркуляції, гіпоксії з подальшою активацією окисних та імунних процесів. Застосування адреноміметиків не тільки в гострому, але і в ранньому періоді ТХ посилює вплив зазначених патологічних чинників, призводить до відтермінування остаточної хірургічної корекції й пролонгує загальні строки лікування пацієнтів у ВІТ.

Системний позитивний вплив оптимізованої ІТ на перебіг ТХ при БЕОК при політравмі полягав у тому, що у хворих II-ї групи дослідження більш динамічно відбувалось відновлення функціональних показників організму та механізмів компенсації енергодефіциту клітин на тлі гіпоксії змішаного генезу. Відповідно у дослідженні виявлено достовірно нижчий рівень ускладнень, меншу потребу в продовженні використання норадреналіну й коротші строки перебування у ВІТ у хворих II-ї групи. Отже, додаткове призначення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів у хворих на ТХ при БЕОК мало перевагу перед традиційною схемою ІТ. Крім того, включення D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату до алгоритму лікування пацієнтів зі сполученою травмою дозволяє розраховувати на подальше поліпшення результатів лікування травматичної хвороби у хворих при політравмі при необхідності проведення БЕОК, як найбільш тяжкої категорії хворих.

Матеріали розділу опубліковані [194, 197, 200, 204].

ВИСНОВКИ

В Україні травма в наслідок різних причин входить в трійцю основних причин смертності працездатного населення і часто призводить до стійкої інвалідизації. На сьогодні залишається недостатньо вивченим питання ефективності застосування метаболічних засобів в гострому та ранньому періоді ТХ. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення й розв'язання актуальної наукової задачі сучасної медицини, а саме: - оптимізації інтенсивної терапії в періопераційному періоді багатоетапної оперативної корекції при політравмі на основі вивчення показників гемодинаміки, стану оксидантної системи організму, метаболізму еритроцитів з урахуванням основних маркерів гіпоксії та оптимізація її корекції з метою запобігання ускладнень.

1. При дослідженні періопераційного стану пацієнтів на травматичну хворобу, які потребують багатоетапну оперативну корекцію при політравмі, на підставі порівняння загальних функціональних показників організму: гомеостазу, стану гемодинаміки, транспорту кисню та морфо-функціонального стану еритроцитів встановлено наявність у хворих при надходженні до стаціонару порушень гемодинаміки, параметрів гомеостазу, зсувів метаболічних процесів вбік анаеробного дихання, активація реакцій пероксидації. Гіподинамічний тип центральної гемодинаміки свідчив про розвиток геморагічного шоку в результаті масивної політравми. Низький серцевий індекс слугував однією з причин порушення доставки кисню до тканин, що підтверджувалось підвищенням коефіцієнту екстракції кисню. Водночас виявлено, що рівні глікемії, лактату та пірувату демонстрували різкий дисбаланс співвідношення аеробних/анаеробних метаболічних процесів на тлі вірогідної ішемії та гіпоксії. Відзначено активізацію компенсаторних механізмів (тахікардія та підвищення загального периферичного судинного опору), підвищення резервних можливостей системи транспорту кисню (підвищення рівня 2,3-ДФГ) за розвитку масивної крововтрати.

2. Обгрунтовано та впроваджено комплекс оптимізованої інтенсивної терапії, що забезпечував швидшу стабілізацію гемодинаміки, достовірно кращі показники

скорочувальної здатності й продуктивності серця, поліпшення доставки і споживання кисню.

Вже на другому етапі дослідження показник САТ збільшувався на 10% в групі пацієнтів з оптимізованою ІТ, та на 28% в групі з традиційною ІТ ($66,2 \pm 5,6$ мм Нг та $79,7 \pm 8,5$ мм Нг, $p < 0,001$), СІ перевищував $2,5$ л/хв./м², з достовірною різницею між групами ($t=5,33$, $p < 0,001$). УОС та УІС в І-й групі залишалися майже на попередньому рівні, тоді як у групі з оптимізацією ІТ зросли приблизно на 12% ($p < 0,001$). На третьому етапі у хворих, які отримували оптимізовану ІТ за рахунок D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, відмічається більш потужна скорочувальна здатність міокарда, УОС у хворих групи традиційної ІТ сягав $58,4 \pm 5,0$ мл, в той час, як у хворих оптимізованої ІТ коливався в межах $61,1 \pm 3,6$ мл ($t=2,96$, $p < 0,001$), УІС становив $30,0 \pm 2,9$ мл/м² при традиційному варіанті ІТ та $34,2 \pm 5,5$ мл/м² при оптимізованому варіанті терапії ($t=3,99$, $p < 0,001$). САТ на даному етапі на фоні традиційної ІТ дорівнював $84,4 \pm 4,7$ мм Нг, а на фоні оптимізованої ІТ $97,1 \pm 5,7$ мм Нг ($t=10,7$, $p < 0,001$). Відбувається зниження до нормальних величин значення ЗПСО до 1455 ± 109 дин \times с \times см⁻⁵ та 1270 ± 115 дин \times с \times см⁻⁵ відповідно в І-й і II-й групах ($t=7,44$, $p < 0,001$). Нормалізації параметрів кисневого гомеостазу вдавалося досягти на четвертому етапі дослідження. Різниця показників кисневого статусу в групах дослідження обумовлена різним потенціалом фізіологічних резервів організму на тлі геморагічного шоку спричиненого політравмою, які не відповідали метаболічним потребам.

Низький серцевий викид обумовлював зниження iDO_2 . Аналіз результатів рівня показника iVO_2 на другому і третьому етапах дослідження мав різноспрямований характер змін у групах дослідження. На третьому етапі дослідження iVO_2 був значно вищим у пацієнтів групи з оптимізованою ІТ і дорівнював $134,1 \pm 25,5$ мл/хв./м², тоді як в групі традиційної ІТ iVO_2 склав $107,3 \pm 15,9$ мл/хв./м² ($t=5,37$, $p < 0,001$). При цьому KEO_2 сягав в І-й групі - $29,4 \pm 4,5$ % та в II-й - $29,8 \pm 6,3$ %. А збільшення рівня споживання кисню у пацієнтів II-ї групи на відповідних етапах відбувалося завдяки збільшенню віддачі кисню

тканинам через поліпшення дисоціації оксигемоглобіну при зростанні в еритроцитах кількості 2,3-дифосфогліцерату.

3. Доведено, доцільність застосування оптимізованої інтенсивної терапії полягає в тому, що в порівнянні з традиційною забезпечує достовірно швидше відновлення морфометричних параметрів еритроцитів: MCH, MCHC та RDW-CV. Це реалізується за рахунок кращого відновлення еритроцитів, що супроводжувалось більш високими показниками об'єму, ваги червоних кров'яних тілець, рівнем гемоглобінутворення в них й вірогідним коливанням кількості молодих форм еритроцитів.

4. Встановлено підвищення рівня ДК та МДА до 5-ої доби, як свідчення досить високого рівня процесів перекисного окислення ліпідів, що було обумовлено розвитком травматичної хвороби та ймовірною відповіддю організму на надходження продуктів пероксидації з області пошкодження на етапі додаткового відтермінованого оперативного втручання, проведеного на $4,7 \pm 1,3$ добу пацієнтам I-ої групи, та на $4,5 \pm 1,1$ добу пацієнтам II-ої групи.

Антиоксидантний захист був більш ефективним у пацієнтів групи з оптимізованою ІТ, в порівнянні з групою традиційної ІТ, про що свідчить достовірні відмінності в динаміці рівнів первинних та вторинних продуктів реакцій пероксидації у досліджуваних. На третьому етапі рівень ДК набув свого максимального значення – $1,134 \pm 0,043$ ммоль/л в I-й групі та $1,080 \pm 0,068$ ммоль/л у II-й групі ($W\ 370$, $p < 0,001$). На четвертому етапі дослідження помітне зниження рівня ДК до $0,869 \pm 0,073$ ммоль/л в групі традиційної ІТ, та до $0,621 \pm 0,089$ ммоль/л в групі оптимізованої ІТ ($p < 0,001$).

Оптимізована інтенсивна терапія призводила до більш швидкого відновлення балансу між аеробними та анаеробними метаболічними процесами, до збільшення рівня АТФ і 2,3-ДФГ в еритроцитах, що підвищує функціональний потенціал еритроцитів, сприяє повноцінному забезпеченню тканин киснем, підтримує клітинне дихання і не дає можливості розвинути окислювальному пошкодженню тканин, сприяє підтримці компенсаторних механізмів та

зменшенню клітинної гіпоксії, підтримуючи адекватний метаболізм життєво важливих органів.

5. Визначено, що оптимізована інтенсивна терапія забезпечує достовірно нижчий рівень ускладнень, меншу потребу в продовженні використання норадреналіну (I група – 40%, II група – 20%, $\chi^2=0,034$, $p<0,05$) й коротші строки перебування у ВІТ (I група - $21,1\pm 9,9$ доби, II - $16,9\pm 7,8$ доби, $p=0,03$). Виявлено достовірне зниження частоти виникнення ренальної дисфункції (I група – 56%, II – 25%, $\chi^2=8,594$, $p=0,004$), тромбогеморагічних (I група – 40%, II група - 16%, $\chi^2=6,548$, $p<0,05$) та інфекційно-запальних ускладнень (I група – 72%, II група – 29%, $\chi^2=14,972$, $p<0,001$) у групі хворих, які отримували модифіковану ІТ.

Науково обґрунтовано та доведено отриманими результатами доцільність застосування оптимізованої ІТ у хворих на ТХ при БЕОК за рахунок додаткового призначення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ТХ при БЕОК при політравмі, для запобігання розвитку післяопераційних ускладнень, доцільно доповнювати стандартний алгоритм ІТ введенням розчину D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату. Рекомендовано розпочинати використання D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату одразу після надходження до операційної й продовжувати протягом 10 діб в дозі 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину.
2. У всіх хворих при політравмі при крововтраті, яка відповідає III-IV класу згідно з класифікацією American College of Surgeon ATLS, необхідно проводити скринінг порушень параметрів метаболізму еритроцитів – лактат, піруват, 2,3-ДФГ, АТФ.
3. Рівень маркерів метаболізму еритроцитів повинен регулярно моніторуватися протягом 7-14 діб у кожного пацієнта на ТХ у разі наявності крововтрати, яка відповідає III-IV класу згідно класифікації American College of Surgeon ATLS, при необхідності проведення серії етапних оперативних втручань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. In: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data [Internet]; 2016; p. 37–66. [cited 2018 June 06]. Available from: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/
2. Perlman R, Callum J, Laflamme C., Tien H, Nascimento B, Beckett A, et al. A recommended early goal-directed management guideline for the prevention of hypothermia-related transfusion, morbidity, and mortality in severely injured trauma patients. *Crit Care*. 2016 Apr;20(1):107. doi:10.1186/s13054-016-1271-z
3. Бойко ИВ, Зафт ВБ, Лазаренко ГО. Организация экстренной медицинской помощи пострадавшим с политравмой на этапах медицинской эвакуации. *Медицина неотл. состояний*. 2013;№2(49):77–84.
4. Бойко ВВ, Замятин ПН. Политравма. Руководство для врачей в 2-х томах. Том 1. Харьков: Фактор; 2011. 640с.
5. Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, Rafanelli D, Antonioli P, Lisanti M, et al. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. *Blood Transfus*. 2016;14(1):23–65. doi: 10.2450/2015.0172-15
6. Юрин РИ, Глущенко ВА, Михнин АЕ, Левченко ЕВ. Маркеры операционного стресса при сравнении торакоскопических и торакотомических резекций при раке легкого [Internet]. *Вопр. онкологии*. 2017;63(2):199–207. [цитировано 2019 сент 5]. Доступно с : https://elibrary.ru/download/elibrary_29114502_99306161.pdf
7. Dmytriiev D. Multiple organ dysfunction syndrome: what do we know about pain management? A narrative review. *Anaesth. pain & intensive care* 2019;23(1):84-91. <https://www.apicareonline.com/index.php/APIC/article/view/1003/1686>
8. Abdelmalak BB, You J, Kurz A, Kot M, Bralliar T, Ramzi FH, et al. The effects of dexamethasone, light anesthesia, and tight glucose control on postoperative

- fatigue and quality of life after major noncardiac surgery: A randomized trial. *J Clin Anesth.* 2019;55:83–91. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.12.038
9. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg.* 2016;264(1):73–80. doi: 10.1097/sla.0000000000001691
 10. Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia.* 2015;70(7):828–847. doi: 10.1111/anae.13018
 11. Smajic J, Tupkovic LR, Husic S, Avdagic SS, Hodzic S, Imamovic S. Systemic Inflammatory Response Syndrome in Surgical Patients. *Med Arch.* 2018;72(2):116–119. doi: 10.5455/medarh.2018.72.116-119
 12. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Ahtari C, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations--Part II. *Gynecol Oncol.* 2016;140(2):323–332. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.019
 13. Namas RA, Vodovotz Y, Almahmoud K, Abdul-Malak O, Zaagog A, Namas R, et al. Temporal Patterns of Circulating Inflammation Biomarker Networks Differentiate Susceptibility to Nosocomial Infection Following Blunt Trauma in Humans. *Ann Surg.* 2016;263(1):191–198. doi: 10.1097/SLA.0000000000001001
 14. Pape HC. Effects of changing strategies of fracture fixation on immunologic changes and systemic complications after multiple trauma: damage control orthopedic surgery. *J Orthop Res.* 2008; 26(11):1478-1484. DOI: 10.1002/jor.20697
 15. Pape HC. Damage-Control Orthopaedic Surgery in Polytrauma: Influence on the Clinical Course and Its Pathogenetic Background. In: Bentley G, editor. *European Instructional Lectures. 10th EFORT Congress; 2009; Vienne, Austira.* Berlin: Springer; 2009;9:67–74. doi: 10.1007/978-3-642-00966-2_8

16. Штейнле АВ. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм. Ч. 1. Сибир. мед. журн. 2009;3(1):119–127.
17. Шапкин ЮГ, Селиверстов ПА. Феномен взаимного отягощения повреждений при политравме. Перм. мед. журн. 2016;23(5):82–94.
18. Giannoudis PV, Giannoudis VP, Horwitz DS. Time to think outside the box: ‘Prompt-Individualised-Safe Management’ (P.R.I.S.M.) should prevail in patients with multiple injuries. *Injury*. 2017;48(7):1279-82. doi: 10.1016/j.injury.2017.05.026
19. Roberts DJ, Ball CG, Feliciano DV, Moore EE, Ivatury RR, Kucas CE. History of the Innovation of Damage Control for Management of Trauma Patients: 1902-2016. *Ann Surg*. 2017 May;265(5):1034–1044. doi: 10.1097/SLA.0000000000001803
20. Агаджанян ВВ, Кравцов СА, Шаталин АВ, Левченко ТВ. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения. *Политравма*. 2015;1:6–15.
21. Rixen D, Sauerland S, Lefering R, Steinhausen E. Randomized, controlled, two-arm, interventional, multicenter study on risk-adapted damage control orthopedic surgery of femur shaft fractures in multiple-trauma patients. *Trials*. 2016 Dec;17(1):47. doi: 10.1186/s13063-016-1162-2.
22. Панков ИО. Анализ причин летальных исходов пострадавших с тяжелой скелетной политравмой. *Практическая медицина*. 2015;1(4(89)):157–160.
23. Калинин ОГ. Итоги многолетнего опыта лечения пострадавших с тяжелыми повреждениями таза в остром и раннем периодах травматической болезни. *Травма*. 2013;14(2):80–84.
24. Montazer SH, Hosseininejad SM, Bozorgi F, Assadi T, Hashemi SN, Lotfipour M, et al. Epidemiology of Injuries Caused By Motor Accidents in Patients Referred To Emergency Department of A Trauma Center Hospital in North of Iran [Internet]. *Int J Med Invest*. 2019;8(1):10–18. [cited 2019 Sept 2]. Available from: <http://intjmi.com/article-1-368-en.html>

25. Azami-Aghdash S, Sadeghi-Bazargani H, Shabaninejad H, Abolghasem Gorji H. Injury epidemiology in Iran: a systematic review. *J Inj Violence Res.* 2017;9(1):27–40. doi:10.5249/jivr.v9i1.852
26. Шургая МА, Меметов СС, Иванова ТА, Караева АФ, Лялина ИВ. Медико-социальные аспекты демографической ситуации в России. *Мед.-соц. экспертиза и реабилитация.* 2017;20(4):214–220. doi: 10.18821/1560-9537-2017-20-4-214-220
27. Щорічна доповідь Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини про стан додержання та захисту прав і свобод людини і громадянина в Україні. 2019 [Internet]. Київ; 2019. 258 с. [цитовано 2019 трав 12]. Доступно з: www.ombudsman.gov.ua
28. Чепелевська ЛА, Рудницький ОП, Дзюба ОМ. Проблеми демографічної кризи в Україні: регіональний аспект. *Україна. Здоров'я нації.* 2014;№4(32):5–9.
29. Фонд соціального страхування [Internet]. [цитовано 2018 груд 19]. Доступно з: <http://www.fssu.gov.ua/fse/control/main/uk/publish/article/966388>
30. Чикаев ВФ, Закиров РИ, Зайдуллин ДГ, Ильин РО, Файзрахманова ГМ. Особенности диагностики и лечения сочетанного повреждения таза и живота в неотложной травматологии. *Казан. мед. журн.* 2016;97,6:837–841. doi: 10.17750/КМЖ2016-837
31. Шабанова АЮ. Тактика лечения пострадавших с политравмой в остром периоде травматической болезни. *Перм. мед. журн.* 2015;23(3):22–28.
32. Кривенко СН, Гребенюк АМ, Попов СН. Лечение скелетных повреждений при высокоэнергетической травме. *Травма.* 2014;15(2):117–120.
33. Rüden von C, Woltmann A, Röse M, Wurm S, Rüger M, Hierholzer C, et al. Outcome after severe multiple trauma: a retrospective analysis. *J Trauma Manag Outcomes.* 2013;7:4.
34. Elbaih AH, Ismail MT, Abd Elgwad EE, Hassan F, Helmy A. Detection of medical errors in management of traumatic hypovolemic shocked adult patients

- presented to emergency department in Suez Canal university hospital, Ismailia, Egypt. *Int Surg J*. 2016;3(2):882–886.
35. Martinez B, Owings JT, Hector C, Hargrove P, Tanaka S, Moore M, et al. Association Between Compliance with Triage Directions from an Organized State Trauma System and Trauma Outcomes. *J Am Coll Surg*. 2017;225(4):508–515. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.016
 36. Bakke HK, Dehli T, Wisborg T. Fatal injury caused by low-energy trauma – a 10-year rural cohort. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(6):726–732.
 37. Alam AQ, Olarte R, Callum J, Fatahi A, Nascimento BA, Laflamme CJA, et al. Hypothermia indices among severely injured trauma patients undergoing urgent surgery: A single-centred retrospective quality review and analysis. *Injury*. 2018;49(1):117–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.11.028>
 38. Vogel JA, Newgard CD, Holmes JF, Diercks DB, Arens AM, Boatright DH, et al. Validation of the Denver Emergency Department Trauma Organ Failure Score to Predict Post-Injury Multiple Organ Failure. *J Am Coll Surg*. 2016;222(1):73–82. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.10.010
 39. Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leenen L, Marzi I, et al. The definition of polytrauma revisited: an international consensus process and proposal of the new “Berlin definition”. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(5):780–786. doi: 10.1097/ta.0000000000000453
 40. Butcher NE, Balogh ZJ. Update on the definition of polytrauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2014;40:107–111. doi: 10.1007/s00068-014-0391-x
 41. Гуманенко ЕК, Козлов ВК. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 608 с.
 42. Дерябин ИИ, Насонкин ОС. Травматическая болезнь. Ленинград: Медицина; 1987. 304 с.
 43. Селезнев СА, Худайберенов ГС. Травматическая болезнь (актуальные аспекты проблемы). Ашхабад: ЫЛЫМ; 1984. 224 с.

44. Baum J, Entezami P, Shah K, Medhkour A. Predictors of outcomes in traumatic brain injury. *World Neurosurg.* 2016;90:525–529. doi: 10.1016/j.wneu.2015.12.012
45. González-Robledo J, Martín-González F, Moreno-García M, Sánchez-Barba M, Sánchez-Hernández F. Prognostic factors associated with mortality in patients with severe trauma: from prehospital care to the Intensive Care Unit. *Med Intensiva.* 2014;39(7):412–421. doi: 10.1016/j.medin.2014.06.004
46. Lichte P, Kobbe P, Almahmoud K, Pfeifer R, Andruszkow H, Hildebrand F, et al. Post-traumatic thrombo-embolic complications in polytrauma patients. *Int Orthop.* 2015;39(5):947–954. doi: 10.1007/s00264-015-2698-6
47. Prin M, Li G. Complications and in-hospital mortality in trauma patients treated in intensive care units in the United States, 2013. *Injury Epidemiology.* 2016;3(1):18. doi: 10.1186/s40621-016-0084-5
48. Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol.* 2018;19(4):327–41. doi: 10.1038/s41590-018-0064-8
49. Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2017;33(1):167–191. doi: 10.1016/j.ccc.2016.08.006
50. Hutchings L, Watkinson P, Young JD, Willett K. Defining multiple organ failure after major trauma: a comparison of the Denver, sequential organ failure assessment, and Marshall scoring systems. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(3):534–41. doi: 10.1097/TA.0000000000001328
51. Устьянцева ИМ, Хохлова ОИ, Козлов НН. Синдром системного воспалительного ответа и показатели гипоксии у пациентов в критическом состоянии. *Политравма.* 2015;3:58–62.
52. Horst K, Hildebrand F, Pfeifer R, Hubenthal S, Almahmoud K, Sassen M, et al. Impact of haemorrhagic shock intensity on the dynamic of alarmins release in porcine poly-trauma animal model. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(1):67–75.
53. Myroshnychenko M, Sherstiuk S, Zubova Y, Nakonechna S. Pathogenically induced apoptosis caused by hypoxic effects in the urinary system organs of

- fetuses and newborns (experimental study). *Georgian medical news*. 2017;270:94-99.
54. Бараш ПДж., Куллен БФ, Стэлтинг РК. Клиническая анестезиология. Москва: Мед. лит.; 2010. 720 с.
 55. Мари Р, Греннер Д, Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. Москва: Мир; 2009. 800 с.
 56. Galluzzi L, Vitale I, Warren S, Warren S, Adjemian S, Agostinis P, et al. Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death. *Journal of Immunotherapy Cancer*. 2020;8(1): doi: 10.1136/jitc-2019-000337
 57. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005;36(6):691–709. doi: 10.1016/j.injury.2004.12.037
 58. Molaie AM, Maguire J. Neuroendocrine Abnormalities Following Traumatic Brain Injury: An Important Contributor to Neuropsychiatric Sequelae. *Front. Endocrinol*. 2018;9:176. doi: 10.3389/fendo.2018.00176
 59. Hazeldine J, Hampson P, Lord JM. The diagnostic and prognostic value of systems biology research in major traumatic and thermal injury: a review. *Burns Trauma*. 2016;4:4–33. doi: 10.1186/s41038-016-0059-3
 60. Гайтон АК, Холл ДС. Медицинская физиология. Москва: Логосфера; 2008. 1296 с.
 61. Хубутия МШ, Шабанов АК, Черненькая ТВ, Годков МА, Дорфман АГ. Инфекционные легочные осложнения в реанимации и интенсивной терапии у пострадавших с сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2011;7,(4):24–27.
 62. Keane M. Triad of death: the importance of temperature monitoring in trauma patients. *Emergency Nurse*. 2016;24(5):19–23. doi: 10.7748/en.2016.e1569
 63. Moffatt SE. Hypothermia in trauma. *Emergency Medicine Journal*. 2013;30(12):989–996. doi: 10.1136/emered-2012-201883

64. Тарабрін ОО, Іванова ВО. Сучасні аспекти патофізіології та гемо статичних порушень у хворих на політравму. Медицина невідкладних станів. 2018; 4(91): 32-35. doi: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137853
65. Kutcher ME, Howard BM, Sperry JL, Hubbard AE, Decker AL, Cuschieri J, et al. Evolving beyond the vicious triad: Differential mediation of traumatic coagulopathy by injury, shock, and resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(3):516–523. doi: 10.1097/ta.0000000000000545
66. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats JT, Duranteau J, Fernandez-Modejar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016;20:100. doi: 10.1186/s13054-016-1265-x
67. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg.* 2016;263(6):1051–1059. doi: 10.1097/SLA.0000000000001608
68. Сизоненко НА, Суров ДА, Соловьев ИА, Демко АЕ, Осипов АВ, Габриелян МА, и др. Эволюция концепции ускоренного восстановления после операции: от истоков учения о стрессе до использования в неотложной хирургии (обзор литературы). *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2018;11:71–79. doi: 10.17116/hirurgia201811171
69. Илюкевич ГВ, Колошко ЛР, Гончаров АЕ, Пермяков ИВ. Регионарная анестезия и иммунный компонент стресс-ответа в онкохирургии [Internet]. *Мед. журн.* 2018;2:7–12. [цитировано 2019 август 23]. Доступно с: <https://medmag.bsmu.by/category65/article2897/>
70. Mauricio Del Rio J, Nicoara A, Swaminathan M. Neuroendocrine stress response: implications for cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Rom J Anaesth Intensive Care.* 2017;24(1):57–63. doi: 10.21454/rjaic.7518.241.hav

71. Устьянцева ИМ, Хохлова ОИ. Особенности лабораторной диагностики критических состояний у пациентов с политравмой. Политравма. 2013;3:С.81–90.
72. Стогов МВ, Люлин СВ, Киреева ЕА, Тушина НВ, Свириденко АС. Оценка эффективности применения некоторых лабораторных тестов для мониторинга посттравматического состояния у пациентов с политравмой. Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г. А. Илизарова 2017;23(3):297–301. doi: 10.18019/1028-4427-2017-23-3-297-301
73. Щеколова НБ, Ладейщиков ВМ, Тихомиров ДА, Зубарева НС. Особенности формирования гипоксических осложнений при множественных и сочетанных переломах [Internet]. Урал. мед. журн. 2017;9(153):56–59. [цитировано 2019 окт 15]. Доступно с: https://elibrary.ru/download/elibrary_30546341_37010934.pdf
74. Киреева ЕА, Стогов МВ, Карасев АГ. Лабораторные биохимические маркеры тяжести травмы в остром периоде после множественных переломов костей конечностей. Клинич. лаборат. диагностика. 2016;6:348–351. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-348-351
75. Царев АВ. Непреднамеренная гипотермия и объем кровопотери у пациентов с политравмой. Вісн. пробл. біології та медицини. 2017;3(4):239–242. doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-239-242
76. Lapostolle F, Couvreur J, Koch FX, Savary D, Alheritiere A, Galinski M, et al. Hypothermia in trauma victims at first arrival of ambulance personnel: an observational study with assessment of risk factors. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2017;25(1):43. doi: 10.1186/s13049-017-0349-1
77. Царев АВ. Предупреждение интраоперационной непреднамеренной гипотермии у пациентов с политравмой. Медицина неотложных состояний. 2017;8:120–124. doi: 10.22141/2224-0586.8.87.2017.121336
78. Advanced trauma life support: student course manual. 9th ed. Illinois: American College of Surgeons; 2012. 366 p.

79. Urushibata N, Murata K, Otomo Y. Decision-making criteria for damage control surgery in Japan. *Scientific Reports*. 2019;9(1):14895. doi: 10.1038/s41598-019-51436-x
80. Блаженко АН, Завражнов АА, Дубров ВЭ, Блаженко АА. Оценка информативности методов диагностики сочетанных и множественных повреждений в остром периоде политравмы в условиях многопрофильного стационара [Internet]. *Скорая мед. помощь*. 2011;12(4):68–75. [цитировано 2019 дек 10]. Доступно с: https://elibrary.ru/download/elibrary_20726104_88120705.pdf
81. Skinner D, Driscoll P. *ABC of major trauma*. 4th ed. London: BMJ Publishing Group; 2013 238 p.
82. Butcher N, Balogh ZJ. The definition of polytrauma: the need for international consensus. *Injury*. 2009;40(4):12–22. doi: 10.1016/j.injury.2009.10.032
83. Simmons JW, Powell MF. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth*. 2016;117(3):31–43. doi: 10.1093/bja/aew328
84. Сеслер Д. Терморегуляция и мониторинг температуры тела. В: Миллер Р, редактор. *Анестезия*. 7-е изд. Санкт-Петербург: Человек; 2015. Том 2; с. 1641–1666.
85. Moffatt SE. Hypothermia in trauma. *Emerg Med J*. 2013;30:989–996. doi: 10.1136/emered-2012-201883
86. Сосин ДВ, Шалаева ОЕ, Евсеев АВ, Шабанов ПД. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами. *Обзоры по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2015;3(1):3–24. doi: 10.17816/RCF1313-24
87. Рябов ГА. *Гипоксия критических состояний*. Москва: Медицина; 1988. 287 с.
88. Padalko V, Dzyuba V, Kozlova O, Sheremet H, Protsenko O. *Zingiber officinale* extends *Drosophila melanogaster* life span in xenobiotic-induced oxidative stress conditions. *Frontiers in Biology*. 2018;13(2):130-136. doi: 10.1007/s11515-018-1493-3

89. Stevens JL, Feelisch M, Martin DS. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;129(6):1749–1760. doi: 10.1213/ane.0000000000004455
90. Vakifahmetoglu-Norberg H, Ouchida AT, Norberg E. The role of mitochondria in metabolism and cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;482(3):426–431. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.088
91. Ida KK, Chisholm KI, Malbouisson LMS, Papkovski DB, Dyson A, Singer M, et al. Protection of cerebral microcirculation, mitochondrial function, and electrocortical activity by small-volume resuscitation with terlipressin in a rat model of haemorrhagic shock. *Br J Anaesth*. 2018;120(6):1245–1254. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.074
92. Mayer AR, Dodd AB, Vermillion MS, Stephenson DD, Chaudry IH, Bragin DE, et al. A systematic review of large animal models of combined traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;104:160–177. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.06.024
93. Gando S, Hayakawa M. Pathophysiology of Trauma-Induced Coagulopathy and Management of Critical Bleeding Requiring Massive Transfusion. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(02):155–165. doi: 10.1055/s-0035-1564831
94. Bjugstad KB, Rael LT, Levy S, Carrick M, Mains ChW, Slone DS, et al. Oxidation-Reduction Potential as a Biomarker for Severity and Acute Outcome in Traumatic Brain Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:6974257. doi: 10.1155/2016/6974257
95. White NJ, Ward KR, Pati S, Strandenes G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;82(6):41–49. doi: 10.1097/TA.0000000000001436
96. Birukov KG, Karki P. Injured lung endothelium: mechanisms of self-repair and agonist-assisted recovery (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045893217752660. doi: 10.1177/2045893217752660

97. Yu J, Wang Y, Li Z, Dong S, Wang D, Gong L, et al. Effect of Heme Oxygenase-1 on Mitofusin-1 protein in LPS-induced ALI/ARDS in rats. *Sci Rep.* 2016;6:36530. doi: 10.1038/srep36530
98. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482:419–425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
99. Чеснокова НП, Понукалина ЕВ, Бизенкова МН. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах. *Усп. соврем. естествознания.* 2006;7:29–36.
100. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ Res.* 2018;122(6):877–902. doi: 10.1161/circresaha.117.311401
101. Чумакова СП, Уразова ОИ, Зима АП, Новицкий ВВ. Особенности физиологии эритроцитов. Гемолиз и эриптоз. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(4):343–351. doi: 10.25837/НАТ.2019.51.80.003
102. Борисов ЮА, Спиридонов ВН, Суглобова ЕД. Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка. *Клин. лаб. диагностика.* 2007;12:36–39.
103. Şimşek T, Şimşek HU, Cantürk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2014;30(3):153–159. doi: 10.5152/UCD.2014.2653
104. Baxter J, Cranfield KR, Clark G, Harris T, Bloom B, Gray AJ. Do lactate levels in the emergency department predict outcome in adult trauma patients? A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(3):555–566. doi: 10.1097/ta.0000000000001156
105. Lilitsis E, Xenaki S, Athanasakis E, Papadakis E, Syrogianni P, Chalkiadakis G, et al. Guiding Management in Severe Trauma: Reviewing Factors Predicting Outcome in Vastly Injured Patients. *J Emerg Trauma Shock.* 2018;11(2):80–87. doi: 10.4103/jets.jets_74_17
106. Gustafson ML, Hollosi S, Chumbe JT, Samanta D, Modak A, Bethea A. The effect of ethanol on lactate and base deficit as predictors of morbidity and

- mortality in trauma. *Am J Emerg Med.* 2015;33(5):607–13. doi: 10.1016/j.ajem.2015.01.030
107. Устьянцева ИМ, Хохлова ОИ, Петухова ОВ, Жевлакова ЮА. Динамика липополисахаридсвязывающего протеина и лактата крови пациентов с политравмой. *Общ. реаниматология.* 2014;10(5):18–26. doi: 10.15360/1813-9779-2015-5-18-26
108. Bedreag ОН, Papurica M, Rogobete AF, Sarandan M, Cradigati CA, Vernic C, et al. New perspectives of volemic resuscitation in polytrauma patients: a review. *Burns Trauma.* 2016;4:1–7. doi: 10.1186/s41038-017-0086-8
109. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma.* 1993;35(4):584–588. doi: 10.1097/00005373-199310000-00014
110. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med.* 1995;13(6):619–622. doi: 10.1016/0735-6757(95)90043-8
111. Ørn S, van Hall G. Does a normal peripheral lactate value always indicate an aerobic tissue metabolism? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1034–1035. doi: 10.1002/ejhf.863
112. Vincent JL, Quintairos AeS, Taccone FS, Couto LJr. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2016;20(1):257. doi: 10.1186/s13054-016-1403-5
113. Patet C, Suys T, Carteron L, Oddo M. Cerebral Lactate Metabolism after Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):31. doi: 10.1007/s11910-016-0638-5
114. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
115. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care.* 2014;18(5):503. doi: 10.1186/s13054-014-0503-3

116. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: another commentary. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2420–2422. doi: 10.1097/01.ccm.0000183003.65144.c7
117. Колмакова ТС, Бойко НВ, Быкова ВВ, Смирнова ОБ. Изменения кислородтранспортной функции и энергетического обмена в эритроцитах у больных с носовыми кровотечениями. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2017;24(6):71–77. doi: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-71-77
118. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol.* 2016;120(2):226–235. doi: 10.1152/jappphysiol.00298.2015
119. Vestergaard MB, Lindberg U, Aachmann-Andersen NJ, Lisbjerg K, Christensen SJ, Law I, et al. Acute hypoxia increases the cerebral metabolic rate – a magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(6):1046–1058. doi: 10.1177/0271678X15606460
120. Bjerkgvig CK, Strandenes G, Eliassen HS, Spinella PC, Fosse TK, Cap AP, et al. “Blood failure” time to view blood as an organ: how oxygen debt contributes to blood failure and its implications for remote damage control resuscitation. *Transfusion.* 2016;56(2):182–189. doi: 10.1111/trf.13500
121. Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Kepp O, Kroemer G. Regulated cell death and adaptive stress responses. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(11-12):2405–2410. doi: 10.1007/s00018-016-2209-y
122. Балыкин МВ, Каркобатов ХД. Системные и органые механизмы кислородного обеспечения организма в условиях высокогорья. *Рос. физиол. журн.* 2012;1:127–136.
123. Jensen MLF, Vestergaard MB, Tønnesen P, Larsson HBW, Jennum PJ. Cerebral blood flow, oxygen metabolism, and lactate during hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2018;41(3): 1–10. doi: 10.1093/sleep/zsy001
124. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149

125. Rogobete AF, Sandesc D, Papurica M, Stoicescu ER., Popovici SE, Bratu LM, et al. The influence of metabolic imbalances and oxidative stress on the outcome of critically ill polytrauma patients: a review. *Burns Trauma*, 2017 ;5(1):8. doi: 10.1186/s41038-017-0073-0
126. Жегунов ГФ, Денисова ОН, Землянских НГ. Криоконсервирование и сохранность эритроцитов животных. *Проблемы криобиологии*. 2005;15(3):566–569.
127. Крылов ВН, Дерюгина АВ, Симутис ИС, Бояринов ГА, Сенюрина АИ. Содержание АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах при консервации и воздействии озона. *Биомедицина*. 2014;2:37–42.
128. Дерюгина АВ, Бояринов ГА, Симутис ИС, Бояринова ЛВ, Азов НА. Морфологические и метаболические показатели эритроцитов при обработке озоном эритроцитной массы. *Общая реаниматология*. 2018;14(1): 40–49. doi: 10.15360/1813-9779-2018-1-40-49
129. Быкова ВВ, Колмакова ВС. Компенсация гипоксии при кровопотери у больных с носовым кровотечением. В: Блоцкий АА, редактор. *Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии»* [Internet]; 2017 июнь 29-30; Благовещенск; 2017; с. 135–137. [цитировано 2019 янв 27]. Доступно с: https://elibrary.ru/download/elibrary_29853779_19158151.pdf
130. Дерюгина АВ, Антипенко ЕА. Динамика функциональных показателей эритроцитов у пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута при применении цитопротективной терапии. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2018;9:43–47. doi: 10.17116/jnevro201811809143
131. Кукес ВГ, Горбач ТВ, Ромащенко ОВ, Румбешт ВВ, Закирова ЛР., Алфёров ПК, и др. Аденозинтрифосфорная кислота в крови как маркер состояния энергетического обмена миокарда при оценке энергосберегающих эффектов метаболических корректоров [Internet]. *Науч. вед. БелГУ. Сер. Медицина*.

- Фармація. 2017;26(275):185–196. [цитировано 2019 дек 3]. Доступно с: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/21117>
132. Галушко ОА, Болюк МВ. Гіпофосфатемія у хворих на гострий інсульт на тлі цукрового діабету: діагностика та лікування. Медицина невідкладних станів. 2018;2(89):53–57. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126603
133. Wang H, Liu T, Cai YY, Jiang H, Liu HX, Lin C. Kidney Function and Cognitive Impairment in People Aged 80 Years and Over with Untreated Hypertension: A Cross-Sectional Survey. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(1):70–77. doi: 10.1159/000368550
134. Skipper A. Re feeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: a systematic review of cases. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(1):34–40. doi: 10.1177/0884533611427916
135. Галушко ОА, Бабак СІ, Болюк МВ. Приховані небезпеки періопераційного періоду: фокус на гіпофосфатемії. Медицина неотложных состояний. 2018;5:38–45.
136. Sadot E, Zheng J, Srouji R, Strong VE, Gönen M, Balachandran VP, et al. Hypophosphatemia as a Predictor of Organ-Specific Complications Following Gastrointestinal Surgery: Analysis of 8034 Patients. *World J Surg.* 2019 Feb;43(2):385–394. doi: 10.1007/s00268-018-4726-3
137. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos MA, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care.* 2010;14(4):147. doi: 10.1186/cc9215.
138. Черній ВІ, Собанська ЛО, Тополов ПО, Лазаренко ОН, Алексеєва ТА, Гур'янов ВГ. Удосконалення методу штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях. Медицина неотлож. сост. 2019;2(97):119–129. doi: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161653
139. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005 Oct;118(10):1094–101. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.014.

140. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(1):67–72.
141. Moningi S, Patki A, Padhy N, Ramachandran G. Enhanced recovery after surgery: An anesthesiologist's perspective. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(Suppl 1):5–13. doi: 10.4103/joacp.JOACP_238_16
142. Grygorczyk R., Orlov SN. Effects of Hypoxia on Erythrocyte Membrane Properties-Implications for Intravascular Hemolysis and Purinergic Control of Blood Flow. *Front Physiol.* 2017 Dec;8:1110. doi: 10.3389/fphys.2017.01110
143. Липунова ЕА, Скоркина МЮ. Физиология крови: моногр. исслед. Белгород: Изд-во БелГУ; 2007. 324 с.
144. Sikora J, Orlov SN, Furuya K, Grygoczyk R. Hemolysis is a primary ATP-release mechanism in human erythrocytes. *Blood.* 2014 Sep 25;124(13):2150–2157. doi: 10.1182/blood-2014-05-572024.
145. Овчинникова ОА, Тихомирова ИА. Реологические свойства крови в условиях модификации энергетического баланса эритроцитов. *Ярослав. пед. вестн.* 2012;3(3):134–139.
146. Sprague RS, Ellsworth ML, Stephenson AH, Kleinhenz ME, Lonigro AJ. Deformation-induced ATP release from red blood cells requires CFTR activity. *Am J Physiol.* 1998 Nov;275(5):1726–1732. doi: 10.1152/ajpheart.1998.275.5.H1726
147. Полунин ГЕ, Седаков ИЕ, Зинкович ИИ, Шатова ОП, Хомутов ЕВ, Сташкевич МА. Энергетический статус эритроцитов у больных с неспецифическим язвенным колитом и раком толстой кишки на фоне терапии лактатом натрия. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2012;15(3)(2):200–202.
148. Cluitmans JCA. Red blood cell homeostasis. Molecular mechanisms regulating morphology and function [dissertation on the internet]. Radboud University Nijmegen; 2016:189 p. [cited 2019 Dec 24] Available from: <https://repository.ubn.ru.nl/bitstream/handle/2066/157750/157750.pdf>

149. Інтерпретація значень показників RDW-SD та RDW-CV у діагностиці аніцитозу. Available from: <https://diameb.ua/uk/reviews-and-articles/id/>
150. Huang YL, Hu ZD. Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with poorer outcomes in intensive care unit admitted patients with acute myocardial infarction. *Ann Transl Med.* 2016 May;4(10):190. doi: 10.21037/atm.2016.03.42
151. Bujak K, Wasilewski J, Osadnik T, Jonczyk S, Kołodziejska A, Gierlotka M., et al. The Prognostic Role of Red Blood Cell Distribution Width in Coronary Artery Disease: A Review of the Pathophysiology. *Dis markers.* 2015;2015:824624. doi: 10.1155/2015/824624
152. Tsompos C, Panoulis C, Toutouzas K, Triantafyllou A, Zografos G, Papalois A. The Acute Effect of Erythropoietin on Red Blood Cell Distribution Width Levels during Hypoxia-Reoxygenation Injury in Rats, *J Anal Pharm Res.* 2016;2(2):00014. doi: 10.15406/japlr.2016.02.00014
153. Egorova EN, Pustovalova, R.A., Gorshkova, M.A. RDW as a marker of the hypoxic state of tissues. *Clinical laboratory diagnostics.* 2014;9:59.
154. Агаджанян ВВ. Септические осложнения при политравме. *Политравма.* 2006;1:5–17.
155. Щеколова НБ, Ладейщиков ВМ, Зубарева НС. Осложнения раннего периода травматической болезни при множественных повреждениях опорно-двигательной системы. *Перм. мед. журн.* 2016;23(3):25–30.
156. Прохоров АВ, Халимов ЮШ, Гайдук СВ, Гаврилин СВ, Мешаков ДМ, Чепель АИ. Современное состояние и перспективы диагностики нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2017;14(5):66–72. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-66-72
157. Шарипов ИА, Владимирова ЕС, Талыпова АЭ, Розумный ПА. Острая кровопотеря – первопричина ранних осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой груди при политравме. В: *Материалы XIX Всероссийской конференции с международным участием*

- «Жизнеобеспечение при критических состояниях»; 2017 окт. 19-20; Москва; 2017. С. 72–73.
158. Scharfenberger A, Alabassi K, Smith S, Weber D, Dulai S, Bergman JW, et al. Primary wound closure after open fracture: a prospective cohort study examining nonunion and deep infection. *J Orthop Trauma*. 2017;31(3):121–126. doi: 10.1097/BOT.0000000000000751
159. Kempegowda H, Richard R, Borade A. Obesity Is Associated With High Perioperative Complications Among Surgically Treated Intertrochanteric Fracture of the Femur. *J Orthop Trauma*. 2017 Jul;31(7):352–357. doi: 10.1097/bot.0000000000000825
160. Хромов АА, Линник СА. Инфекционные осложнения у больных с множественной и сочетанной травмой. *Фундам. исслед.* 2015;1:1245–1249.
161. Godat LN, Kobayashi L, Chang DC, Coimbra R. Can we ever stop worrying about venous thromboembolism after trauma? *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(3):475–481. doi: 10.1097/TA.0000000000000556
162. Pfeifer R, Pape HC. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients. *Chirurg*. 2016;87(2):165–175. doi: 10.1007/s00104-015-0139-0
163. Соловьев МА, Удут ВВ, Тютрин ИИ, Карчагина АС. Особенности фармакодинамики антиагрегантов в коррекции тромботических осложнений при политравме. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2015;(1):96–102. doi: 10.25016/2541-7487-2015-0-1-96-102
164. Ahn H, Singh J, Nathens A, MacDonald RD, Travers A, Tallon J. Pre-hospital care management of a potential spinal cord injured patient: a systematic review of the literature and evidence-based guidelines. *J Neurotrauma*. 2011 Aug;28(8):1341–1361. doi: 10.1089/neu.2009.1168.
165. Шарипов ИА, Владимирова ЕС, Тальпов АЭ, Шабанов АК, Разумный ПА. Взаимоотягивающий синдром торако-кранио-абдоминальных повреждений в сочетании с тяжелой скелетной травмой и травмой костей таза при политравме. В: Зоря ВИ, редактор. *Хирургия повреждений. Критические*

- состояния. Спаси и сохрани. Сборник материалов Пироговского форума с международным участием. Москва: Научная книга; 2017. С. 480–483.
166. Шарипов ИА, Владимирова ЕС, Шабанов АК, Тальпов АЭ, Розумный ПА. Ранний посттравматический период тяжелой множественной и сочетанной травмы груди у пострадавших с политравмой и анализ причин летальных исходов. В: Скороглядов АВ, редактор. Сборник тезисов Международной конференции Травма 2017: мультидисциплинарный подход [Internet]; 2017 нояб 3-4; Москва. 2017; с. 460–461. [цитируется 2019 дек 18]. Доступно с: https://elibrary.ru/download/elibrary_32620437_63879372.pdf
167. Fröhlich M, Lefering R, Raffrath T, Probst C. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: An analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(4):921–928. doi: 10.1097/TA.0000000000000199
168. Самохвалов ИМ, Щеголев АВ, Гаврилин СВ, Недомолкин СВ, Мешаков ДП. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь пострадавшим с политравмой. Санкт-Петербург: ИнформМед; 2013. 144 с.
169. Pape HC, Giannoudis P. Phase III: Second Operation: Repair of All Injuries, Orthopedic Surgery. In: Pape HC, Peitzman A, Rotondo M, Giannoudis P., editors. *Damage Control Management in the Polytrauma Patient.* Berlin: Springer; 2017: 187–194. doi: 10.1007/978-3-319-52429-0_18
170. Pape HC, Halvachizadeh S, Leenen L, Velmahos GD, Buckley R, Giannoudis PV. Timing of major fracture care in polytrauma patients – An update on principles, parameters and strategies for 2020. *Injury.* 2019 Oct;50(10):1656–1670. doi: 10.1016/j.injury.2019.09.021
171. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA, et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(3):605–617. doi: 10.1097/TA.0000000000001333

172. Fisher AD, Miles EA, Cap AP, Strandenes G, Kane SK. Tactical Damage Control Resuscitation. *Military Medicine*. 2015;180(8):869–875. doi: 10.7205/MILMED-D-14-00721
173. Wutzler S, Lustenberger T, Relja B, Lehnert M, Marzi I. [Pathophysiology of multiple trauma : intensive care medicine and timing of treatment]. *Chirurg*. 2013 Sep;84(9):753–758. doi: 10.1007/s00104-013-2477-0
174. Дубров СО, Матвеева О В, Глумчер ФС, Дуброва КА, Гавриленко ОО. Безпека застосування гідроксиетилкрахмалів для лікування гіповолемії (останні дані). Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2018; 4(85):7-30. doi: 10.25284/2519-2078.4(85).2018.151460
175. Усенко ЛВ, Царев АВ, Петров ВВ, Кобеляцкий ЮЮ. Современные принципы инфузионно-трансфузионной терапии кровопотери при политравме и протокол массивной гемотрансфузии. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2016; 2(1(4)): 64-75. <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/1059>
176. Баранова НВ, Лантухова НД, Долженко МО, Бойко ОВ, Матвеевко МС, Шарлай КЮ. Можливості корекції метаболізму у пацієнтів з гіпоксією змішаного генезу при політравмі (огляд літератури). *Укр. журн. мед., біології та спорту*. 2019;4(2):7–13. doi: 10.26693/jmbs04.02.007
177. Кукес ВГ, Прокофьев АВ, Чеча ОА, Горошко ОА, Мазеркина ИА, Демченкова ЕЮ. Влияние антиоксидантов на напряжение кислорода в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Международ. журн. приклад. и фундам. исслед.* 2016;6(1):56–8.
178. Усенко ЛВ, Царев АВ. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях. *Медицина неотложных состояний*. 2016; 1(4): 72-78. doi: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75820
179. Cohen JE, Atluri P, Taylor MD, Grand TJ, Liao GP, Panlilio CM. Fructose 1,6-diphosphate administration attenuates post-ischemic ventricular dysfunction. *Heart Lung Circ*. 2006;15(2):119–123. doi: 10.1016/j.hlc.2005.12.004

180. Antunes N, Martinusso CA, Takiya CM, Silva da AJR, Ornellas de JFR, Elias PR. Fructose-1,6 diphosphate as a protective agent for experimental ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(1):68–72. doi: 10.1038/sj.ki.5000013
181. Аббасов АК, Аляви БА, Сабиржанова ЗТ, Азимов АУ, Каюмов НУ, Арипходжаева ФЗ. Клинико-гемодинамический эффект фруктозо-1,6-дифосфата и фосфокреатина у больных с острым коронарным синдромом. *Буковин. мед. вісн.* 2014;18(3):5–6.
182. Li TT, Wang L, Xie JZ, Gao YY, Jiang XH. Rational application of fructose-1,6-diphosphate: From the perspective of pharmacokinetics. *Acta Pharmaceutica.* 2015 Jun;65(2):147–157. doi: 10.1515/acph-2015-0020
183. Йовенко ИА, Кобеляцкий ЮЮ, Царев АВ, Кузьмова ЕА, Машин АМ. Гемодинамический мониторинг в практике интенсивной терапии критических состояний. *Медицина неотложных состояний.* 2016; 5 (76): 42-46. doi: 10.22141/2224-0586.5.76.2016.76433
184. Кучин ЮЛ, Белка КЮ, Иноземцев ОМ, Юровіч А, Дімов Б, Мельник І. Пульсоксиметрія та безпека пацієнта під час хірургічних втручань. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2017; 1(78):77-80 doi: 10.25284/2519-2078.1(78).2017.103605
185. Boozari M, Hosseinzadeh H. Natural medicines for acute renal failure: A review. *Phytother Res.* 2017 Dec;31:1824–1835. doi: 10.1002/ptr.5943
186. Меньшиков ВВ. Лабораторные методы исследования в клинике. Москва: Медицина; 1987. 368 с.
187. Кузьков ВВ, Киров МЮ. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография. Архангельск: Север. гос. мед. ун-т, 2015. 392 с.
188. Kubicek WG, Petterson RP, Witson DA. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci.* 1970;170:724–732.
189. Виноградова ИЛ, Багрянцева СЮ, Дервиз ГВ. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах. *Лаб. дело.* 1980;7:424-426.

190. Покровский АА, редактор. Биохимические методы исследования в клинике. Москва: Медицина; 1969. 510 с.
191. Стальная И. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот. В: Орехович ВИ, редактор. Современные методы в биохимии. Москва: Медицина; 1977:64–65.
192. Глумчер ФС, Дубров СА, Демин ЕЮ. Современные концепции искусственной вентиляции легких. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2019; 2(87):7-30. doi: 10.25284/2519-2078.2(87).2019.171004
193. Popat M, Mitchell V, Dravid R, Patel A, Swampilai C, Higgs A. Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia*. 2012;67:318–340. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07075.x
194. Матвеевко МС, Матвеевко СВ, Баранова НВ, Волкова ЮВ, Козлова ТВ. Тяжка сполучена травма: аналіз тактики багатоетапного лікування. Вісн. ХНУ імені ВН Каразіна; Серія: Медицина. 2019;7:35–42. doi: 10.26565/2313-6693-2019-37-04
195. Матвеевко МС, Белозьоров ІВ, Волкова ЮВ. Стан проблеми атипичного перебігу травматичної хвороби у хворих з тяжким станом на момент надходження. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2020;5(3):201–207. doi: 10.26693/jmbs05.03.201
196. Баранова НВ, Волкова НВ, Бойко ОВ, Белозьоров ІВ, Матвеевко МС. Пошкодження міокарда за поєднаної травми як фактор формування змішаної гіпоксії: монографія. Харків: ФОП Бровін ОВ; 2020. 150 с.
197. Матвеевко МС, Баранова НВ, Козлова ТВ, Матвеевко СВ, Волкова ЮВ. Аналіз ускладнень гострого та раннього періоду травматичної хвороби при політравмі. Вісн. ХНУ імені ВН Каразіна; Серія: Медицина. 2019;38:49–55. doi: 10.26565/2313-6693-2019-38-06
198. Matvieienko M, Gryshchenko A, Baranova N, Sukesh A, Bausov I. Changes in the morphologic state of red blood cells in patients with polytrauma. *EUREKA: Health Sciences*. 2020;4:64–70. doi: 10.21303/2504-5679.2020.001373

199. Матвєєнко МС. Окисний стрес у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції при полі травмі. *Art of Medicine*. 2020;1(13):111–116. doi: 10.21802/artm.2020.1.13.111
200. Matvieienko M, Baranova N, Boiko O, Sukesh A. Features of the Functional State of Red Blood Cells During Hypoxia in Patients with Polytrauma. *World Science*. 2020 June;2(6(58)):38–44. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30062020/7111
201. Meng L, Wang Y, Zhang L, McDonagh DL. Heterogeneity and Variability in Pressure Autoregulation of Organ Blood Flow: Lessons Learned Over 100+ Years. *Crit Care Med*. 2019 Mar;47(3):436–448. doi: 10.1097/CCM.0000000000003569
202. Sumislawski JJ, Kornblith LZ, Conroy AS, Callcut RA, Cohen MJ. Dynamic coagulability after injury: Is delaying venous thromboembolism chemoprophylaxis worth the wait? *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(5):907–914. doi: 10.1097/TA.0000000000002048
203. Wu X, Darlington DN, Cap AP. Procoagulant and fibrinolytic activity after polytrauma in rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(4):323–329. doi: 10.1152/ajpregu.00401.2015
204. Матвєєнко МС, Волкова ЮВ. Особливості супутньої соматичної патології та оцінка можливих ускладнень у хворих з політравмою. *Харків. хірург. шк*. 2016;6(81):58–61.
205. Матвєєнко МС. Показники транспорту кисню у гострому та ранньому періодах травматичної хвороби при багатоетапній оперативній корекції при політравмі. *Вісн. ХНУ імені ВН Каразіна; Серія: Медицина*. 2020;40:47–55. doi: 10.26565/2313-6693-2020-40-06

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Матвєєнко МС, Матвєєнко СВ, Баранова НВ, Волкова ЮВ, Козлова ТВ. Тяжка сполучена травма: аналіз тактики багатоетапного лікування. Вісн. ХНУ імені ВН Каразіна; Серія: Медицина. 2019;37:35–42. doi: 10.26565/2313-6693-2019-37-04 *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*
2. Матвєєнко МС, Баранова НВ, Козлова ТВ, Матвєєнко СВ, Волкова ЮВ. Аналіз ускладнень гострого та раннього періоду травматичної хвороби при політравмі. Вісн. ХНУ імені ВН Каразіна; Серія: Медицина. 2019;38:49–55. doi: 10.26565/2313-6693-2019-38-06 *(здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, розробила методика ІТ, провела пошук літератури).*
3. Матвєєнко МС. Окисний стрес у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції при політравмі. Art of Medicine. 2020; 1(13):111–116. doi: 10.21802/artm.2020.1.13.111
4. Матвєєнко МС, Белозьоров ІВ, Волкова ЮВ. Стан проблеми атипичного перебігу травматичної хвороби у хворих з тяжким станом на момент надходження. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2020;5(3(25)):201–207. doi: 10.26693/jmbs05.03.201 *(Здобувач обстежила хворих, розробила методика ІТ, провела пошук літератури, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*
5. Матвєєнко МС, Баранова НВ, Волкова НВ, Бойко ОВ, Белозьоров ІВ. Пошкодження міокарда за поєднаної травми як фактор формування змішаної

гіпоксії: монографія. Харків: ФОП Бровін ОВ; 2020. 150 с. (*Здобувач обстежила хворих, аналізувала клінічні матеріали*).

6. Матвеєнко МС. Показники транспорту кисню у гострому та ранньому періодах травматичної хвороби при багатоетапній оперативній корекції при політравмі. Вісн. ХНУ імені ВН Каразіна; Серія: Медицина. 2020;40:47–55. doi: 10.26565/2313-6693-2020-40-06

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у періодичних наукових виданнях держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу або у тих, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science

7. Matvieienko M, Baranova N, Boiko O, Sukesh A. Features of the Functional State of Red Blood Cells During Hypoxia in Patients with Polytrauma. World Science. 2020;2(6(58)):38–44. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30062020/7111 (*Здобувач обстежила хворих, проаналізувала клінічні матеріали, розробила методику IT, провела пошук літератури*)

8. Matvieienko M, Gryshchenko A, Baranova N, Sukesh A, Bausov I. Changes in the morphologic state of red blood cells in patients with polytrauma. EUREKA: Health Sciences. 2020;4:64–70. doi: 10.21303/2504-5679.2020.001373 (*Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Матвеєнко МС, Косова АО, Грищенко АВ. Особливості вибору інфузійних препаратів у комплексі інтенсивної терапії гострого періоду травматичної хвороби у хворих з політравмою. В: Актуал. питання сучас. медицини. Тези доповідей XIV Міжнародної наукової конференції студентів, аспірантів, докторантів, молодих вчених та фахівців у Харківському національному

університеті імені ВН Каразіна; 2017; Харків. Харків; 2017. С. 45–46. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*

10. Матвеєнко МС. Роль фруктозо-1,6-дифосфата в метаболізмі пацієнтів з травматичною хворобою. В: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкокардіології»; 27 квітня 2017, Харків, Україна.

11. Матвеєнко МС, Косова АО. Оцінка можливих ускладнень у хворих з політравмою в залежності від супутньої соматичної патології й інтенсивної терапії. В: Збірник Науково-практичної конференції «Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини» у Харківському національному медичному університеті; 2017; Харків. Харків; 2017. С. 128–129. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*

12. Matvieienko MS, Volkova YuV, Baranova NV. Assessment of possible complications in patients with multiple trauma. В: Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» у Харківському національному медичному університеті; 2017 трав 19; Харків. Харків; 2017. С. 170–172. *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*

13. Матвеєнко МС, Баранова НВ, Волкова ЮВ, Лантухова НД. Вплив гемотрансфузії при гострій крововтраті на виразність тканинної гіперперфузії. В: Тези доповідей. Десятий Британсько-Український симпозиум з анестезіології та інтенсивної терапії на базі клінічної лікарні «Феофанія»; 2018 квіт 18-21; Київ. Київ; 2018. С. 15–16. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*

14. Matvieienko MS, Volkova YuV, Baranova NV, Lantuhova ND. Assessment of possible complications of the multiple-trauma patients. In: Materials of the Second International Scientific Congress of Scientists of Europe as part of the II International Scientific Forum of Scientists «East-West»; 2018 May 10-11; Vienna, Austria. Vienna; 2018. P. 443–446. *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*

15. Матвеєнко МС, Гогія МО, Грищенко АВ, Гільов БВ, Белозьоров ІВ. Прогностичне значення індексу маси тіла у постраждалих абдомінальною травмою. В: Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2018 черв 7; Тернопіль. Тернопіль; 2018. С. 117–118. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*
16. Matvieienko MS, Gogiya MO. Assessment clinical and laboratory parameters of acute and early periods of traumatic disease and results of treatment. В: Збірка тез XVI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» у Харківському національному університеті імені ВН Каразіна; 2019 берез 28-29; Харків. Харків; 2019. С. 355–356. *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*
17. Матвеєнко МС, Бойко ОВ, Баранова НВ, Волкова ЮВ. Вплив якості інтенсивної терапії на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на травматичну хворобу при політравмі. В: Біль, знеболення та інтенсивна терапія. Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»; 2020 лютого 20-21; Тернопіль. Тернопіль; 2020. С. 75. *(Здобувач провела аналіз клінічного матеріалу, оформила тези).*

***Наукові праці, які додатково відображають
наукові результати дисертації***

18. Матвеєнко МС, Волкова ЮВ. Особливості супутньої соматичної патології та оцінка можливих ускладнень у хворих з політравмою [Internet]. Харків. хірург. шк. 2016;6(81):58–61. [цитовано 2019 жовт 19]. Доступно з: <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/issue/view/30/6-2016-pdf> *(здобувач особисто збрала клінічний матеріал, виконала аналіз та обробку отриманих результатів, підготувала текст).*

19. Матвєєнко МС, Белозьоров ІВ, Волкова ЮВ, Баранова НВ, винахідники. Спосіб лікування гіпоксії у хворих з травматичною хворобою при політравмі. Патент України №121533. 2017 груд 11. *(Здобувач аналізувала клінічні матеріали, сформулювала висновки, підготувала матеріал).*
20. Матвєєнко МС, Баранова НВ, Лантухова НД, Долженко МО, Бойко ОВ, Шарлай КЮ. Можливості корекції метаболізму у пацієнтів з гіпоксією змішаного генезу при політравмі (огляд літератури). Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2019;4(2(18)):7–13. *(Здобувач провела пошук літератури, підготувала матеріал до друку).*

Додаток Б

Визначення вмісту лактату в сироватці крові пацієнтів проводили ферментативним фотометричним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «Ольвекс» (Білорусь) на біохімічному аналізаторі «LabLine-80» (Австрія) відповідно до інструкції, що додається до набору.

Хід визначення. До 200 мкл робочого буферно-ферментного розчину додавали 2 мкл проби або стандарту; інкубували 5 хв. при 37°C і вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 505 нм. Кількість лактату в пробі розраховували за формулою:

$$C_{\text{(ммоль/л)}} = C_{\text{стандарту}} (A_{\text{проби}} / A_{\text{стандарту}}),$$

де $C_{\text{стандарту}}$ – кількість лактату в стандарті;

$A_{\text{проби}}$ – оптична щільність проби;

$A_{\text{стандарту}}$ – оптична щільність стандарту.

Кількість лактату виражали в мілімолях в літрі сироватки (ммоль/л).

Визначення вмісту пірувату в цільній крові пацієнтів проводили ензиматичним фотометричним методом за допомогою комерційної тест-системи фірми «НВФ АБРИС +» (Білорусь) на біохімічному аналізаторі «LabLine-80» (Австрія) відповідно до інструкції, що додається до набору.

Хід визначення. 200 мкл венозної крові або калібратора змішували з 200 мкл охолодженого депротейнізатора, ретельно перемішували, інкубували 10 хв. при кімнатній температурі і потім центрифугували 5 хв при 12000 об./хв. До 60 мкл прозорого супернатанта додавали 100 мкл буфера і 20 мкл НАДН, ретельно перемішували. Вимірювали оптичну щільність кожної проби при довжині хвилі 340 нм (A_1). Після цього в кожну пробу додавали по 2 мкл розчину лактатдегідрогенази (ЛДГ). Знову ретельно перемішували і інкубували 5 хв. при 37°C. Знову вимірювали оптичну щільність кожної проби при довжині хвилі 340 нм (A_2). Кількість пірувату в пробі розраховували за формулою:

$$C_{\text{(мкмоль/л)}} = C_{\text{калібратора}} (\Delta A_{\text{проби}} / \Delta A_{\text{калібратора}}),$$

де $\Delta A_{\text{проби}}$ – різниця екстинції між A_1 й A_2 проби;

$\Delta A_{\text{калібратора}}$ – різниця екстинкції між A1 и A2 калібратора;

$C_{\text{калібратора}}$ – зміст пірувату в калібраторі.

Кількість пірувату виражали в мікромолі в літрі крові (мкмоль/л).

Додаток В

Визначення вмісту 2,3-дифосфогліцеринової кислоти суспензії еритроцитів пацієнтів проводили за допомогою комерційної тест-системи фірми «ТОВ Лаборант-Мед» (Білорусь) на біохімічному аналізаторі «LabLine-80» (Австрія) відповідно до інструкції, що додається до набору.

Хід визначення. До 100 мкл суспензії еритроцитів додавали 900 мкл 5% розчину ТХО, ретельно перемішували і центрифугували проби 15 хв. при 3000 об./хв. До 200 мкл прозорого супернатанта додавали 200 мкл 2Н розчин НСІ і прогрівали проби у сухоповітрянім термостаті при 100⁰С 7 хв. з метою гідролізу АТФ до АМФ. Потім вміст пробірок нейтралізували додаванням 200 мкл 2Н розчину NaOH. Паралельно досліджуваній до кожної проби ставили холосту, де до 100 мкл суспензії еритроцитів додавали 500 мкл фізіологічного розчину. Холості проби витримували 24 години в термостаті при 37⁰С. Потім в холості проби додавали 400 мкл 10% розчину ТХО, ретельно перемішували і центрифугували 15 хв. при 3000 об./хв. Потім в контрольній і дослідній пробах проводили визначення вмісту неорганічного фосфору. Для цього до 25 мкл контрольної і 50 мкл дослідної проби додавали 100 мкл 5% розчину молібдату амонію на 5Н Н₂SO₄ і 100 мкл 1% розчину аскорбінової кислоти. Проби ретельно перемішували та інкубували 15 хв при кімнатній температурі. Потім визначали оптичну щільність кожної проби при довжині хвилі 670 нм і за калібрувальним графіком визначали рівень неорганічного фосфору (ммоль/л). Кількість 2,3-ДФГ розраховували за формулою:

$$2,3\text{-ДФГ (ммоль/л)} = (20 P_{\text{контр.}} - 30 P_{\text{д.}}) / 2 ,$$

де $P_{\text{контр.}}$ – вміст фосфору в контрольній пробі;

$P_{\text{д.}}$ – вміст фосфору в дослідній пробі.

Кількість 2,3-ДФГ висловлювали в мілімоль на 1 л суспензії еритроцитів (ммоль/л).

Додаток Г

Визначення вмісту АТФ в еритроцитах. АТФ визначали за допомогою гексокеназної реакції спектрофотометричним методом.

Хід визначення. Кров в обсязі 3 мл стабілізували гепарином (25 МО / мл). Плазму, лейкоцити і тромбоцити відокремлювали центрифугуванням і відсмоктували. Після центрифугування плазмового шару (для видалення формених елементів) в плазмі визначали неорганічний фосфор Фн. Еритроцити триразово промивали на центрифугі охолодженим фізіологічним розчином, кожен раз ретельно відсмоктуючи лейкоцитарну плівку, після чого еритроцити щільно центрифугували. Гемоліз еритроцитів (близько 1 млн плотноцентрифугованих клітин) виробляли додаванням до них 2 обсягів охолодженої дистильованої води. У гемолізаті визначали вміст Нв спектрофотометричним методом, вимірюючи оптичну щільність при 540 нм в кюветі товщиною 1 см. 0,02 мл гемолізату вносили в 5 мл аміачного розчину (1 мл концентрованого аміаку розлучається в 250 мл дистильованої води), добре струшували для насичення повітрям. Концентрацію Нв в грамах на 1 мл розраховували, множачи оптичну щільність на 0,282. Осадження білків в гемолізаті виробляли додаванням двох обсягів 1 н HClO_4 , проби ретельно перемішували і залишали в льоду на 20 хв. Осад відокремлювали центрифугуванням, надосад використовували для визначення вмісту АТФ.

Кількість АТФ висловлювали в мікромоль на 1 мл суспензії еритроцитів (мкмоль/мл)

Додаток Д

Визначення концентрації малонового діальдегіду (МДА). Метод базується на утворенні забарвленого комплексу при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою. Для дослідження необхідні 0,1 мл еритроцитів, які тричі відмивають охолодженим фізіологічним розчином, і гемолізують в пробірці 2,0 мл дистильованої води. До отриманого гемолізату додають 1,0 мл розчину трихлороцтової кислоти і 1,0 мл розчину 2-тіобарбітурової кислоти. Пробу прогривають на киплячій водяній бані протягом 10 хвилин, потім центрифугують 10 хвилин при 3000 об/хв. Інтенсивність забарвлення вимірюють при довжині хвилі 540 нм на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 1 см.

Кількість МДА виражали в мікромоль на 1 л суспензії еритроцитів (мкмоль/л).

Визначення вмісту дієнових кон'югатів (ДК). Визначення вмісту ацілгідроперекісей (дієнових кон'югатів) в плазмі крові здійснювали спектрофотометричним методом, принцип якого заснований на встановленні вмісту первинних продуктів ПОЛ з поглинання ліпідним екстрактом монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій області спектра (233 нм). Для цього до 0,2 мл плазми, отриманої з використанням в якості антикоагулянту ЕДТА - інгібітора вільнорадикального окислення, додають 4 мл суміші гептан-ізопропанол (1:1) і струшують 10-15 хвилин. Далі в пробірку додають 1 мл розчину HCl (рН 2) і 2 мл гептана, інтенсивно струшують і після відстоювання і розшарування суміші на фази відбирають верхній, гептановий шар, який використовують для визначення в немацілгідроперекісей за ступенем світлопоглинання при довжині хвилі 233 нм (А проби 233 нм). В якості контрольної проби використовують зразок, що містить замість плазми 0,2 мл води і підданий всім перерахованим вище видам обробки.

Розрахунок змісту первинних продуктів ПОЛ виробляють у відносних одиницях за формулою:

$$A_{233} \text{ на 1 мл плазми} = A_{233} \times V_e / V_{\text{пл}} = (A_{233} \times 4) / 0,2 = A_{233} \times 206,$$

де A_{233} - значення оптичної щільності дослідної проби при 233 нм;

$V_e = 4$ мл - кінцевий обсяг гептанова екстракту (в мл);

$V_{пл} = 0,2$ мл - обсяг взятої плазми крові.

Кількість ДК виражали в мілімоль на 1 л плазми крові (ммоль/л).

Додаток Е

Критерії шкали RIFLE

Risk (Ризик)	<ul style="list-style-type: none"> - підвищення рівня креатиніну крові у 1,5 рази - зниження на 25 % швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) - діурез <0,5 мл/кг/год протягом 6 годин
Injury (Ушкодження)	<ul style="list-style-type: none"> - підвищення рівня креатиніну крові у 2 рази - зниження на 50 % ШКФ - діурез <0,5 мл/кг/год протягом 12 годин
Failure (Недостатність)	<ul style="list-style-type: none"> - підвищення рівня креатиніну крові у 3 рази - зниження на 75 % ШКФ - діурез <0,3 мл/кг/год протягом 24 годин або анурія протягом 12 годин
Loss (Втрата)	повна втрата функції нирок протягом 4 тижнів
End-stage renal disease (Кінцева стадія захворювання нирок)	повна втрата функції нирок протягом 3 місяців

Додаток Є

Принцип дії аналізатора заснований на двох методах вимірювання. При визначенні рівня рН, парціального тиску вуглекислого газу PCO_2 , парціального тиску кисню PO_2 , концентрації іонів Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- , глюкози принцип дії базується на вимірі інтенсивності флуоресценції, яка виникає при проходженні біологічної проби крізь спеціалізовану касету з оптофонами, в яких відбувається вихід флуорофора в зеленій області спектру. Як джерело випромінювання для збудження флуоресценції використовується синій світлодіод. Кількість випущених в результаті флуоресценції фотонів перераховується аналізатором в необхідний параметр. Реєстрація флуоресцентного випромінювання здійснюється в режимі підрахунку фотонів за допомогою напівпровідникового фотодатчика. Результат вимірювань відображається на дисплеї аналізатора у вигляді концентрації зазначених вище параметрів.

Принцип дії аналізаторів при визначенні концентрації загального гемоглобіну й ступеня його насичення киснем SO_2 заснований на законі Ламберта-Бера. Світло, випущено світлодіодами з довжиною хвилі випромінювання 670, 780 і 850 нм і відбито від поверхні касети з пробою в зоні вимірювання гемоглобіну і ступенем його насичення киснем, реєструється за допомогою напівпровідникового фотодатчика. Результат вимірювань відображається на дисплеї аналізатора у вигляді концентрації і відсоткового співвідношення зазначених вище параметрів.

Додаток Ж

Формула для розрахунку ударного об'єму серця (УОС):

$$УОС = \rho \frac{L^2}{Z^2} T \frac{dZ}{dt}$$

де ρ - гитомий опір крові при 100 кГц (150 Ом-см); L-відстань між вимірювальними електродами; Z - базисний опір в Ом; dZ / dt - максимальна швидкість зміни опору під час серцевого циклу, що визначається за амплітудою диференціальної кривої; T - тривалість періоду вигнання (також визначається по диференціальній реограмі: через 0,015 с від початку підйому кривої до найглибшої точки інцизури) [188].

Формула розрахунку хвилинного об'єму кровообігу (ХОК):

$$ХОК = УОС \times \text{частота циклів реограми за хвилину}$$

Розраховували ударний індекс (УІ):

$$УІ = УОС / S,$$

де S – площа поверхні тіла пацієнта, що знайдена за даними маси його тіла та величини зросту в м².

Формула для розрахунку серцевого індексу (СІ):

$$СІ = ХОК / S$$

Формула Мостеллера для розрахунку площі поверхні тіла пацієнта:

$$S = \sqrt{M \times H / 3600}$$

де S – площа поверхні тіла пацієнта в м²; M – маса тіла пацієнта в кілограмах; H – зріст пацієнта в сантиметрах.

Формула розрахунку загального периферичного судинного опіру (ЗПСО):

$$ЗПСО = САТ / ХОК$$

де САТ – середній артеріальний тиск; ХОК – хвилинний об'єм кровообігу.

Для адаптації розмірності показника ЗПСО до міжнародної системи *Système International d'Unités* значення САТ в мм Hg через коефіцієнт 133,3 переводили у Паскалі. Величину ж ХОК адаптували до потоку крові в секундах. Отже:

$$ЗПСО = [САТ (мм Hg) \times 133,3] / [ХОК (мл /хв.) / 60]$$

Додаток 3

«Затверджую»
 Директор КНП «Вовчанська ЦРЛ»
 Тищенко К.В.
 20.09.2019



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи здобувача Матвєєнко Марії Сергіївни «Оптимізація інтенсивної терапії в періопераційному періоді багатоетапної оперативної корекції з періодами очікування при політравмі».

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль можливих ускладнень у хворих на травматичну хворобу при політравмі, які потребують багатоетапну оперативну корекцію.
2. **Установа розробник, автори:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, кафедра хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, завідувач кафедри, к. м. н., доцент Кудревич О. М., д. м. н., професор Белозьоров І. В., д. м. н., професор Волкова Ю. В., асистент Матвєєнко М. С.
3. **Джерело інформації:** вихідні дані: Assessment of possible complications in patients with multiple trauma. / M. S. Matvienko, Y. V. Volkova, N. V. Baranova // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема» (19 травня 2017 р, Харків). – 2017. – С. 170-172.
 Оцінка можливих ускладнень у хворих з політравмою в залежності від супутньої соматичної патології й інтенсивної терапії / М. С. Матвєєнко, А. О. Косова // Науково-практична конференція «Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини» Харківський національний медичний університет. – 2017. С. 128-129.
 Особливості супутньої соматичної патології та оцінка можливих ускладнень у хворих з політравмою / Ю. В. Волкова, М. С. Матвєєнко, Н. В. Баранова // Харківська хірургічна школа. -2016. № 6 (81). С. 58-61.
 Assessment of possible complications of the multiple-trauma patients / of the multiple-trauma patients / Y. V. Volkova, N. V. Baranova, M. S. Matvienko, Lantuhova N. D. // The Second International Scientific Congress of Scientists of Europe as part of the II International Scientific Forum of Scientists "East-West" (Vienna, Austria, May 10-11, 2018) – 2018. P. 443-446.
4. **Впроваджено:** у лікувальний процес анестезіологічного відділення.
5. **Ефективність впровадження:** матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для лікарів анестезіологічного відділення і розширюють уявлення про способи лікування гіпоксії у хворих з травматичною хворобою при політравмі, які сприяють більш швидкій стабілізації життєвих функцій, в подальшому – зниженню кількості тяжких ускладнень, і, в кінцевому підсумку, зменшує строки перебування даного контингенту хворих у відділенні інтенсивної терапії й стаціонарі.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Заст. директора з медичної частини



Н. Борисенко

Додаток І

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар КЗОЗ
 «Нововодолазька ЦРЛ»
 Яковенко О.М.
 „ 17 ” 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ¹

1. **Найменування пропозиції для впровадження**² – застосування D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів у хворих з багатоетапною оперативною корекцією при політравмі.
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, майдан Свободи, 4; Матвєєнко М.С., Волкова Ю.В., Белозьоров І.В.
3. **Джерело інформації:** Методичні рекомендації для лікарів-інтернів, слухачів ТУ, ПАЦ, циклів спеціалізації за фахом “Анестезіологія”, “Медицина невідкладних станів”. - м. Харків: ФОП Шейніна О.В. – 2018. – 78.
4. **Місце впровадження:** відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ».
5. **Строки впровадження** „ ” _____ 20 р. по „ ” _____ 20 р.
6. **Загальна кількість спостережень** - 30.
7. **Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)** _____
8. **Зауваження, пропозиції** _____

Показники ⁴	За даними	
	розробників ²	впроваджуючої організації ⁴
Зменшення: -Часу перебування у ВІТ -Летальності	На 6 діб На 22%	На 5,7 доби На 20,9%

« 17 » _____ 05 _____ 2019 р.

Заступник головного лікаря
з лікувальної роботи

Середенко В.Г.

Узагальнені акти впровадження: затверджує заступник завідуючого управлінням охорони здоров'я області¹.
 Заповнюється розробником².
 Заповнюється організацією, що впроваджує розробку³.
 До акту вдруковують лише ті показники, на які впливає впроваджувана розробка⁴.

Додаток К

ЗАТВЕРДЖУЮ
Голова комісії
з реорганізації КЗОЗРТМО
«Дергачівська ЦРЛ»

к.мед.н. Дончак Д.Ю.
„___” _____ 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ¹

1. **Найменування пропозиції для впровадження**² – застосування D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів у хворих з багатоетапною оперативною корекцією при політравмі.
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, майдан Свободи, 4; Матвеєнко М.С., Волкова Ю.В., Белозьоров І.В.
3. **Джерело інформації:** Методичні рекомендації для лікарів-інтернів, слухачів ТУ, ПАЦ, циклів спеціалізації за фахом “Анестезіологія”, “Медицина невідкладних станів”. - м. Харків: ФОП Шейніна О.В. – 2018. – 78.
4. **Місце впровадження:** відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії КЗОЗРТМО «Дергачівська ЦРЛ».
5. **Строки впровадження** „ ” _____ 20 р. по „ ” _____ 20 р.
6. **Загальна кількість спостережень** - 32.
7. **Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)** _____
8. **Зауваження, пропозиції** _____

Показники ⁴	За даними	
	розробників ²	впроваджуючої організації ⁴
Зменшення:		
-Часу перебування у ВІТ	На 6 діб	На 5,3 доби
-Летальності	На 22%	На 20,7%

« 01 » _____ 2019 р.

Зав. відділенням анестезіології
з ліжками для інтенсивної терапії



Альгін Д.Ю.

Узагальнені акти впровадження: затверджує заступник завідуючого управлінням охорони здоров'я області¹.

Заповнюється розробником².

Заповнюється організацією, що впроваджує розробку³.

До акту вдруковують лише ті показники, на які впливає впроваджувана розробка⁴.

Додаток Л

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

Віктор КАТРИЧ

«24»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи здобувача Матвєєнко Марії Сергіївни

«Оптимізація інтенсивної терапії в періопераційному періоді багатоетапної оперативної корекції з періодами очікування при політравмі».

- Пропозиція для впровадження:** Роль можливих ускладнень у хворих на травматичну хворобу при політравмі, які потребують багатоетапну оперативну корекцію.
- Установа розробник, автори:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, кафедра хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, завідувач кафедри, к.м.н., доцент Кудревич О.М., д.м.н., професор Белозьоров І.В., д.м.н., професор Волкова Ю.В., асистент Матвєєнко М.С.
- Джерело інформації:** вихідні дані: Козлова Т.В. Тяжка сполучена травма: аналіз тактики багатоетапного лікування. Вісн. ХНУ імені В.Н. Каразіна; Серія: Медицина. 2019;37:35–42.
Матвєєнко М.С., Баранова Н.В., Козлова Т.В., Матвєєнко С.В., Волкова Ю.В. Аналіз ускладнень гострого та раннього періоду травматичної хвороби при політравмі. Вісн. ХНУ імені В.Н. Каразіна; Серія: Медицина. 2019;38:49–55.
Матвєєнко М.С. Окисний стрес у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції при політравмі. Art of Medicine. 2020; 1(13):111–116.
Матвєєнко М.С., Белозьоров І.В., Волкова Ю.В. Стан проблеми атипичного перебігу травматичної хвороби у хворих з тяжким станом на момент надходження. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2020;5(3(25)):201–207.
Матвєєнко М.С., Баранова Н.В., Волкова Н.В., Бойко О.В., Белозьоров І.В. Пошкодження міокарда за поєднаної травми як фактор формування змішаної гіпоксії: монографія. Харків: ФОП Бровін О.В.; 2020. 150 с.
Matvieienko M, Baranova N, Boiko O, Sukesh A. Features of the Functional State of Red Blood Cells During Hypoxia in Patients with Polytrauma. World Science. 2020;2(6(58)):38–44.
Matvieienko M, Gryshchenko A, Baranova N, Sukesh A, Bausov I. Changes in the morphologic state of red blood cells in patients with polytrauma. EUREKA: Health Sciences. 2020;4:64–70.
- Впроваджено:** у педагогічний процес для 5 курсу «Екстренна та невідкладна медична допомога» та «Анестезіологія та інтенсивна терапія», м. Харків, ХНУ імені В.Н. Каразіна, кафедри хірургічних хвороб, впродовж 2020/2021р.
- Ефективність впровадження:** матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для студентів і розширюють уявлення про залежність ускладнень у випадках наявності коморбідних станів у хворих з політравмою, які потребують багатоетапної оперативної корекції.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Декан медичного факультету,
доктор медичних наук, професор

Ігор БЕЛОЗЬОРОВ

Завідувач кафедри хірургічних хвороб
медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна
доктор медичних наук, професор

Свєн ХВОРОСТОВ