

## 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, гіперперфузія, 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, дронування 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 білірубину 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 хі-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 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.

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 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 Hg та  $79,7 \pm 8,5$  мм Hg,  $p < 0,001$ ), серцевий індекс (СІ) перевищував  $2,5$  л/хв./м<sup>2</sup>, 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/м<sup>2</sup> при традиційному варіанті інтенсивної терапії та  $34,2 \pm 5,5$  мл/м<sup>2</sup> 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 Hg, а на фоні оптимізованої ІТ  $97,1 \pm 5,7$  мм Hg ( $t=10,7$ ,  $p < 0,001$ ). Відбувається зниження до нормальних величин значення загального периферичного судинного опору (ЗПСО) до  $1455 \pm 109$  дин $\times$ с $\times$ см<sup>-5</sup> та  $1270 \pm 115$  дин $\times$ с $\times$ см<sup>-5</sup> 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./ $m^2$ , тоді як в групі традиційної інтенсивної терапії  $iVO_2$  склав  $107,3 \pm 15,9$  мл/хв./ $m^2$  ( $t=5,37$ ,  $p<0,001$ ). 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 розвинутися 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 (І група – 40%, ІІ група – 20%,  $\chi^2 = 0,034$ ,  $p < 0,05$ ) й коротші строки перебування у відділенні інтенсивної терапії (І група -  $21,1 \pm 9,9$  доби, ІІ -  $16,9 \pm 7,8$  доби,  $p = 0,03$ ). Виявлено достовірне зниження частоти виникнення ренальної дисфункції (І група – 56%, ІІ – 25%,  $\chi^2 = 8,594$ ,  $p = 0,004$ ), тромбоеморагічних (І група – 40%, ІІ група - 16%,  $\chi^2 = 6,548$ ,  $p < 0,05$ ) та інфекційно-запальних ускладнень (І група – 72%, ІІ 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.