

ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕРМЕДІАТІВ ЦИКЛУ КРЕБСА ТА СЕАНСІВ ПОМІРНОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПЕРОКСІЇ В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ У ПОСТТРАВДАЛИХ ІЗ ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

Канд. мед. наук О. В. Білецький

Харківська медична академія післядипломної освіти

Подано результати порівняльного дослідження впливу комплексу лікувальних заходів інтенсивної терапії за міжнародними рекомендаціями Brain Trauma Foundation та з застосуванням суццинату й сеансів помірної нормобаричної гіпероксії на швидкість відновлення функції свідомості та динаміку характеристик мозкового кровообігу у двох груп постраждалих із тяжкою черепно-мозковою травмою. Виявлено ознаки достовірного прискорення відновлення стану свідомості та нормалізації стану мозкового кровообігу за даними реоенцефалографічного спостереження в разі застосування суццинату та сеансів помірної нормобаричної гіпероксії.

Ключові слова: тяжка черепно-мозкова травма, буриштинова кислота, нормобарична гіпероксія, реоенцефалографічний моніторинг.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРМЕДИАТОВ ЦИКЛА КРЕБСА И СЕАНСОВ УМЕРЕННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПЕРОКСИИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПОСТТРАВДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Канд. мед. наук А. В. Белецкий

Представлены результаты сравнительного исследования влияния комплекса лечебных мероприятий по международным рекомендациям Brain Trauma Foundation и с применением суццината и сеансов умеренной нормобарической гипероксии на скорость восстановления функции сознания и динамику характеристик мозгового кровотока у двух групп пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Выявлены признаки достоверного ускорения восстановления состояния сознания и нормализации мозгового кровотока по данным реоэнцефалографического наблюдения при применении суццината и сеансов умеренной нормобарической гипероксии.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма, янтарная кислота, нормобарическая гипероксия, реоэнцефалографический мониторинг.

THE USE OF INTERMEDIATES OF THE KREBS CYCLE AND MODERATE NORMOBARIC HYPEROXIA SESSIONS IN INTENSIVE CARE IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

O. V. Biletskiy

The paper presents the results of a comparative study of the effect of therapeutic measures complex recommended by the Brain Trauma Foundation as well as intensive therapy in accordance with these recommendations in combination with the use of succinate and moderate normobaric hyperoxia sessions on the recovery rate of consciousness function and the dynamics of cerebral blood flow characteristics in two groups of the patients with severe traumatic brain injury. The research reveals the signs of significant acceleration of consciousness function recovery and normalization of cerebral blood flow during the application of succinate in combination with moderate normobaric hyperoxia sessions.

Keywords: severe traumatic brain injury, succinic acid, normobaric hyperoxia, rheoencephalographic monitoring.

Питання інтенсивної терапії в постраждалих із тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) залишаються нерозв'язаними та надзвичайно актуальними. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно ЧМТ у світі отримують близько 10 млн осіб, до того ж 250–300 тис. випадків закінчуються летально. Отже, глобальна летальність у разі ЧМТ наближається до 3 %, проте в разі ТЧМТ буває значно вищою. В Україні частота ЧМТ

становить 4–4,2 випадки на 1 000 населення на рік. Помирають від ТЧМТ в Україні щорічно 10 000–11 000 осіб [1, 3]. Одним із нерозв'язаних питань є порушення мозкового метаболізму, що зумовлені формуванням мітохондріальної дисфункції, коли навіть в умовах достатнього забезпечення киснем та енергетичними субстратами ефективною енергопродукції в нейронах мозку не відбувається. Усунення таких розладів є надзвичайно важливим аспектом лікування.

Проте ще й досі в сучасних авторитетних посібниках з інтенсивної терапії у постраждалих на ТЧМТ зазначене питання не розглядається [6]. Одним зі шляхів ліквідації мітохондріальної дисфункції є застосування препаратів, що беруть участь у циклі трикарбонових кислот та активують процеси мітохондріальної енергетичної продукції через інтенсифікацію окиснювальних процесів. Проте внаслідок посилення генерації активних форм кисню й інших вільних радикалів у процесі зазначеного шляху корекції значна частка фахівців ще ставиться до нього надзвичайно обережно [2, 4, 10]. Аналогічно обережним є й ставлення до застосування у хворих, які перебувають у критичних станах, чистого кисню. Адже результати досліджень впливу на організм помірної гіпероксії протилежні. Та на сучасному етапі кількість спостережень, у яких констатовано позитивний вплив помірної нормобаричної гіпероксії на організм постраждалих, що перебувають у критичних станах, швидко збільшується [5, 7, 9].

Мета роботи — порівняльне вивчення ефекту сучасного комплексу інтенсивної терапії, що рекомендований експертами Brain Trauma Foundation, та комплексу інтенсивної терапії, що включав застосування препаратів бурштинової кислоти разом із використанням періодичної нормобаричної гіпероксії, на результати відновлення стану свідомості та стан церебрального кровообігу в постраждалих на ТЧМТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження включено 40 пацієнтів із ТЧМТ у віці від 18 до 60 років. Усіх пацієнтів розподілено на 2 групи. Пацієнтам 1 групи, яких було 20, проводили інтенсивну терапію, дотримуючись рекомендацій Brain Trauma Foundation [6]. Жоден пацієнт не отримував заходів для прицільної корекції процесів тканинного дихання. Натомість пацієнтам 2 групи, кількість яких, відповідно, також дорівнювала 20, у комплексі інтенсивної терапії вживали заходів для активації реакцій мітохондріального окиснення. Ці заходи були такими: хворим внутрішньовенно у фізіологічному розчині вводили бурштинову кислоту в дозі

1 000 мг двічі на добу в складі комбінованого препарату, який також містить рибофлавін, нікотинамід та інозин. До того ж у пацієнтів 1 та 2 групи відрізнялося застосування кисню під час проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Хворим 1 групи ШВЛ проводили повітряно-кисневою сумішшю, що містила 30 % кисню ($FiO_2 = 0,3$). У пацієнтів 2 групи в процесі ШВЛ застосовували повітряно-кисневу суміш, що містила 50 % кисню ($FiO_2 = 0,5$), та один раз на добу хворим проводили ШВЛ 100 % киснем ($FiO_2 = 1,0$) протягом 6 год. У 10 хворих з обох груп визначали напруження кисню в артеріальній крові (PaO_2) електрохімічним методом. Зразки артеріальної крові брали зі стегнової артерії. Дослідження проводили не пізніше однієї години після взяття зразків.

Пацієнти обох груп для поліпшення дренажу трахеобронхіального дерева та повноцінної синтезу легеневого сурфактанта отримували на добу від початку 300 мг N-ацетилцистеїну внутрішньовенно, а потім 600 мг N-ацетилцистеїну через зонд, уведений у шлунок. Оцінка стану функції свідомості відбувалася за допомогою шкали ком Глазго (ШКГ).

Для вивчення мозкового кровообігу використовували тетраполярний варіант реоенцефалографії (РЕГ) із частотою скануючого змінного електричного струму 64 КГц. Використано обладнання «ХАІ-Медика» — 4-канальний реограф «Реоком». Реєстрація РЕГ та обчислення показників проводили на персональному комп'ютері із застосуванням програмного забезпечення «ХАІ-Медика». РЕГ реєстрували у фронтостойдальних відведеннях з обох боків. У дослідженні постраждалих із ТЧМТ наведено результати вивчення мозкового кровообігу з іпсилатерального боку, де констатовалися найвагомші ознаки зменшення амплітуди систолічного артеріального припливу до тканини головного мозку на тлі посттравматичного набряку. Заходів, які б могли пригнічувати електричну нейрональну активність, а разом із тим сприяти обмеженню потреби в кисню, перед проведенням реоенцефалографічного дослідження не вживали. Під час статистичної обробки результатів дослідження кожен вибірку

було обов'язково перевірено на відповідність класичному Гаусовому розподілу. Якщо обидві вибірки відповідали такому розподілу, то для виключення нульової гіпотези застосовували параметричний t-тест Ст'юдента. Якщо обидві вибірки або хоча б одна з них не відповідала класичному розподілу, то для виявлення наявності достовірних відмінностей між результатами дослідження в групах застосовували непараметричний критерій Вілкоксона. Результати дослідження подано у вигляді значення середньої статистичної величини і стандартного відхилення ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримано результати порівняння напруження кисню в артеріальній крові (PaO_2) у хворих 1 (контрольної) та 2 (основної) групи, у якій застосовували заходи для активації окиснювальних процесів. Продемонстровано відміни в динаміці змін показника PaO_2 у разі тривалого проведення ШВЛ 30 % повітряно-кисневою сумішшю та під час періодів застосування помірної нормобаричної гіпероксії, коли в процесі ШВЛ використовувався 100 % кисень (рис. 1).

Визначено результати відновлення функції свідомості в постраждалих із ТЧМТ після операції, а саме на 1, 3, 5 та 7 добу після неї (рис. 2).

На першу добу після операції оцінка за ШКГ у постраждалих 1 та 2 групи достовірно не відрізнялася та становила, відповідно, $7,20 \pm 0,70$ балів та $7,10 \pm 0,85$ балів ($p > 0,05$). Проте вже на третю добу виявлено, що від-

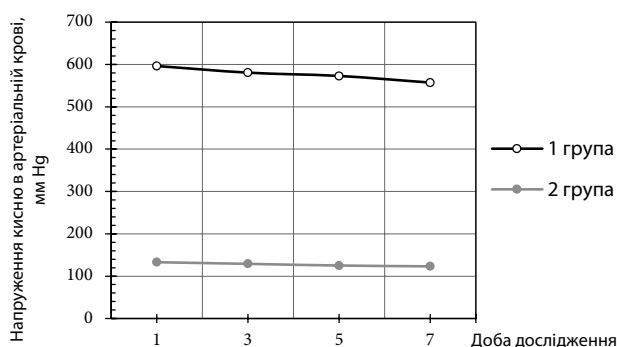


Рис. 1. Динаміка змін напруження кисню в артеріальній крові (PaO_2) протягом першого тижня проведення інтенсивної терапії

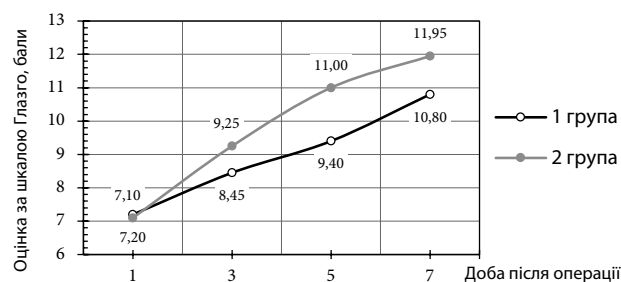


Рис. 2. Динаміка відновлення функції свідомості

новлення свідомості в разі застосування активаторів тканинного дихання відбувалося достовірно швидше. Оцінка за ШКГ у хворих 1 групи становила $8,45 \pm 0,76$ балів, а у хворих 2 групи — $9,25 \pm 0,79$ балів ($p = 0,003$). У подальшому достовірність відмін збільшилася. Наприкінці дослідження, на сьому добу після операції, оцінка за ШКГ постраждалих 1 групи дорівнювала $10,80 \pm 0,95$ балів, тоді як у постраждалих 2 групи вона сягнула $11,95 \pm 0,51$ балів ($p < 0,001$). Доповнення лікувальних заходів, рекомендованих Brain Trauma Foundation, внутрішньовенним введенням сукцинату та періодами помірної нормобаричної гіпероксії, під час якої напруження кисню в артеріальній крові пацієнтів наближалось до 600 мм Нг, сприяло пришвидшенню відновлення функцій центральної нервової системи в постраждалих із ТЧМТ.

Значення терміну «гіпероксія» має бути обговорене окремо. Ще й досі ніхто не дав чіткого визначення про те, яке напруження кисню в артеріальній крові слід вважати гіпероксією. Зазвичай під час обговорення негативного впливу гіпероксії на організм людини наводяться результати тривалого її перебування в барокамері з застосуванням 100 % кисню. У таких випадках напруження кисню в артеріальній крові може сягати 2000 мм Нг і більше, відповідно в разі створення більшого тиску. Нормобаричною гіпероксією вважається дихання чистим киснем в умовах нормального атмосферного тиску. Проте негативні зміни в організмі людини констатуються не раніше ніж за 8–12 год зазначеного впливу. Сеанси гіпербаричної оксигенації й досі широко використовують у практичній медицині [7, 8].

Результати РЕГ-дослідження церебрального кровообігу демонструють зміни величини основного показника інтенсивності артеріального припливу до тканин головного мозку, що дорівнює співвідношенню амплітуди основної хвили до амплітуди стандартного калібрувального сигналу 0,1 Ом (рис. 3).

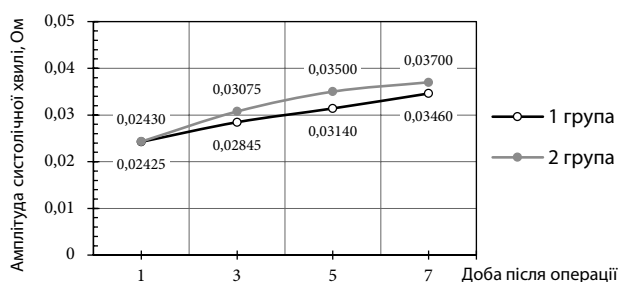


Рис. 3. Динаміка відновлення ефективного мозкового кровообігу

Тетраполярний варіант РЕГ відрізняється від «класичного» біполярного варіанта не лише обмеженням розповсюдження електричного струму по тканинах голови, а й зовсім іншими кількісними характеристиками всіх амплітудних і швидкісних показників РЕГ. На початку дослідження, що збіглося з наявністю вираженого посттравматичного набряку головного мозку, амплітуда артеріального припливу до головного мозку виявилася в 2–2,5 разу меншою за нормальну. У постраждалих 1 групи реографічний систолічний індекс (РСІ) становив $0,024 \pm 0,003$ Ом, у пацієнтів 2 групи також дорівнював $0,024 \pm 0,003$ Ом. Та на третю добу після операції з'явилися достовірні відмінності. РСІ у хворих 1 групи становив $0,028 \pm 0,002$ Ом, а у хворих 2 групи сягав $0,031 \pm 0,002$ Ом ($p = 0,003$). На п'яту добу РСІ у пацієнтів 1 гру-

пи зріс до $0,031 \pm 0,002$ Ом, а в пацієнтів 2 групи вже дорівнював $0,035 \pm 0,001$ Ом ($p < 0,001$). Наприкінці дослідження РСІ у хворих 1 групи становив $0,035 \pm 0,002$ Ом, а у хворих 2 групи сягнув $0,037 \pm 0,001$ Ом ($p < 0,001$). Отже, регресія набряку та відновлення мозкового кровообігу виявилися ефективнішими в умовах терапії, що містила коректори тканинного дихання.

ВИСНОВКИ

Застосування в схемі інтенсивної терапії комплексу препаратів, що сприяють відновленню й активації процесів тканинного дихання, разом із нетривалими сеансами помірної нормобаричної гіпероксії достовірно пришвидшують поліпшення функції свідомості в постраждалих із ТЧМТ, що асоційоване з прискоренням регресії посттравматичного церебрального набряку та відновленням ефективного церебрального кровообігу.

Перспективність роботи визначається підвищенням інтересу до зазначеного шляху корекції провідних фахівців у галузі нейрохірургії та нейрофізіології. Захисний ефект сукцинату в постраждалих із ТЧМТ було продемонстровано в 2017 р. в клінічному дослідженні співробітників Кембриджського університету, які застосували у хворих методику церебрального мікродіалізу з визначенням біохімічних показників, що характеризують стан кисневого обміну й енергетичної продукції. У подальших дослідженнях автори планують вивчити вплив заходів для інтенсифікації процесів кисневого обміну на динаміку рівнів нейрональних аутоантител у крові постраждалих із ТЧМТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Інтенсивна терапія пацієнтів із черепно-мозковою травмою: чи є можливість покращити результати лікування? / С. О. Дубров, Г. Г. Сулов, В. М. Біліна [та ін.] // Медицина невідкладних станів. — 2016. — № 3 (74). — С. 51–57.
2. Орлов Ю. П. Энергетический дефицит при критических состояниях: значение сукцинатов / Ю. П. Орлов // Медицина невідкладних станів. — 2016. — № 7 (78). — С. 124–131.
3. Скоропліт С. М. Перспективи нейропротекції у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою (аналітичний огляд) / С. М. Скоропліт, О. В. Білецький // Медицина невідкладних станів. — 2017. — № 4 (83). — С. 86–89.

4. Effects of Hyperoxia and Mild Therapeutic Hypothermia during Resuscitation From Porcine Hemorrhagic Shock / E. Knöller, T. Stenzel, F. Broeskamp [et al.] // *Critical Care Medicine*. — 2016. — Vol. 44, № 5. — P. e264–e277.
5. Focally Perfused Succinate Potentiates Brain Metabolism in Head Injury Patients / I. Jalloh, A. Helmy, D. J. Howe [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. — 2017. — Vol. 37, № 7. — P. 2626–2638.
6. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition / N. Carney, A. M. Totten, C. O'Reilly [et al.] // *Neurosurgery*. — 2016. — Special Edition. / Brain Trauma Foundation TBI Guidelines Accepted, August 14, 2016. — 244 p. — DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432.
7. Hyperoxia Results in Increased Aerobic Metabolism following Acute Brain Injury / A. Ghosh, D. Highton, Ch. Kolyva [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. — 2017. — Vol. 37, № 8. — P. 2910–2920.
8. Is Hyperbaric Oxygen Therapy Effective for Traumatic Brain Injury? A Rapid Evidence Assessment of the Literature and Recommendations for the Field / C. Crawford, L. Teo, E. Yang [et al.] // *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 27–37. — DOI: 10.1097/HTR.000000000000256
9. *Lukyanova L. D.* Mitochondria-Controlled Signaling Mechanisms of Brain Protection in Hypoxia / L. D. Lukyanova, Y. I. Kirova // *Frontiers in NeuroScience*. — 2015. — Vol. 9. — Article 320.
10. *Raut M. S.* Oxygen Supplementation in Acute Myocardial Infarction: to Be or Not to Be? / M. S. Raut, A. Maheshwari // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. — 2016. — Vol. 19, № 2. — P. 342–344.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2018 РІК

КАФЕДРА ЕНДОСКОПІЇ ТА ХІРУРГІЇ

Зав. кафедри проф. Велігоцький О. М. _____ *тел. 725-08-44; 725-09-22*

Хірургія. Випуск 2018 р.	03.09–31.12
Лапароскопічна хірургія гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (для хірургів, ендоскопістів, гастроентерологів)	04.09–03.10
Ендоскопічні транспапілярні втручання (для ендоскопістів, хірургів)	09.10–08.11

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА, ГІНЕКОЛОГІЇ ТА ОНКОЛОГІЧНОЇ ГІНЕКОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. Карташов С.М. _____ *тел. 067-737-34; 095-460-96-05*

Кольпоскопія в діагностиці передпухлинних та пухлинних станів шийки матки, піхви та вульви (для акушерів-гінекологів, онкогінекологів)	08.10–23.10
Кольпоскопія в діагностиці передпухлинних та пухлинних станів шийки матки, піхви та вульви (для акушерів-гінекологів, онкогінекологів)	12.11–26.11
Реконструктивна, пластична хірургія та реабілітація у хворих на пухлини молочної залози (для хірургів, онкологів, онкохірургів, гінекологів, онкогінекологів)	27.11–11.12
Кольпоскопія в діагностиці передпухлинних та пухлинних станів шийки матки, піхви та вульви (для акушерів-гінекологів, онкогінекологів)	12.12–26.12