

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ОМЕЛЬЧЕНКО-СЕЛЮКОВА АННА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 616-001-031.14-089-085-099;612.396.22

ДИСЕРТАЦІЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПЕРИОПЕРАЦІЙНОЇ
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АЛКОГОЛЬНИМ АНАМНЕЗОМ ПРИ
ПОЛІТРАВМІ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.В. Омельченко-Селюкова

Науковий керівник: Дубівська Світлана Станіславівна, доктор медичних наук, професор

ХАРКІВ – 2023

АНОТАЦІЯ

Омельченко-Селюкова А.В. Диференційований підхід до периопераційної інтенсивної терапії у пацієнтів з алкогольним анамнезом при політравмі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, 2023.

Дисертацію присвячено дослідженню, обґрунтуванню та впровадженню в клінічну практику оптимальних варіантів інтенсивної терапії постраждалих з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм.

У представлене дослідження включені результати обстеження та лікування 80 постраждалих з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, , що знаходилися на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії на 12 ліжок для хворих з поєднаною травмою КНП "Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова" Харківської міської Ради в період 2016- 2018 роки. Пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від способу седації. Постраждалим 1 групи проводилась седація дексмететомідіном. Постраждалі 2 групи отримували в якості седативного засобу діазепам за симптом-залежним протоколом. Групи обстежених хворих були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тяжкістю та характером травми, супутньою патологією. Всім хворим проводилася стандартизована інтенсивна терапія. При обстеженні хворих ми використовували клінічні, інструментальні, апаратні, лабораторні та розрахункові методи. В роботі проведено комплексну оцінку основних біохімічних показників вуглеводного обміну, оксидантно - антиоксидантної системи, визначено ериптоз за активними формами кисню в еритроцитах та стадії клітинної смерті лейкоцитів.

При надходженні хворих у стаціонар визначали ступінь седації-ажитації та наявність делірію за допомогою Річмондської шкали ажитатії і седації (RASS) та Шкали оцінки порушення свідомості у відділеннях інтенсивної терапії (CAM-ICU).

Оцінка стану когнітивних функцій проводилася (після виведення зі стану седації за її наявності) при надходженні, на 4 та 14 добу з допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCa).

Встановлено, що абсолютну більшість постраждалих складають особи працездатного віку 39-50, переважно чоловіки. Пік травмування припадав на літні місяці. Серед основних причин виникнення травм значну частину займають ДТП (понад 35%), кататравма та побиття (по 25% відповідно). У 77,5% випадках постраждалі мали ушкодження трьох і більш анатомо-функціональних областей, з перевагою травмування кінцівок та грудного відділу. У 90% пацієнтів при надходженні до стаціонару визначався стан алкогольного сп'яніння. У всіх пацієнтів виявлено важкий стан відміни алкоголю з показниками CIWA-Ar від 16 до 26 балів та рівнем збудження за RASS від +1 до +3.

У пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, відбувалась інтенсифікація процесів анаеробного гліколізу, про що свідчить підвищення вмісту пірувату, лактату, співвідношення лактат/піруват та, як наслідок, призводить до гіпоксії різного ступеня. Гіперглікемія спостерігалася в обох групах пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм під час надходження до стаціонару. Так, у хворих 1-ї групи на першу добу спостерігалася стійка гіперглікемія: рівень глюкози становив 7,45 [6,52; 8,97] ммоль/л, що у 1,7 рази вище цього показника у контрольній групі, на 3-тю та 7-му добу після госпіталізації до ВІТ складав [6,13;8,0] та 5,55 [4,9; 5,9] ммоль/л відповідно. У 2 групі пацієнтів надходження до відділення інтенсивної терапії вміст глюкози в крові становив 8,3 [7,2;9,87] ммоль/л, що в 1,9 рази вище, ніж у контрольній групі. На третю та сьому добу рівень глюкози становив 7,8 [6,95;9,2] та 6,6 [6,1;7,9] ммоль/л відповідно. Так, серед пацієнтів 1 групи на першу та сьому добу надходження до ВІТ рівень пірувату становив 0,127 [0,115;0,130] та 0,103 [0,098;0,111] ммоль/л відповідно, що на 53,0% та 24,1% вище у порівнянні з контролем. Серед пацієнтів 2 групи на 1 та 7 добу рівень пірувату складав 0,129 [0,104;0,147] та 0,108 [0,093;0,129] відповідно, що

перевищувало показники контрольної групи на 55,4% та 30,1%. У хворих першої групи спостерігалось значне збільшення співвідношення лактат / піруват – та становило 18,46 [18,3; 20,59] та 19,81 [18,96; 21,17] при надходженні до ВІТ та через тиждень після лікування відповідно. Практично таке ж значення цього співвідношення спостерігалось у хворих другої групи - 19,65 [18,97; 22,3] та 22,73 [21,32 23,91] відповідно.. пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, яким застосовувався дексмедетомідин в якості седативного засобу в терапії алкогольного делірію спостерігалось зменшення проявів порушення обміну вуглеводів.

При аналізі вмісту біохімічних маркерів ліпідної пероксидації в крові пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм було визначено, що при госпіталізації до ВІТ спостерігаються виразні процеси пероксидного окиснення ліпідів та вільно-радикальні процеси на підставі дослідження дієнових кон'югатів, активних продуктів тіобарбітурової кислоти та 8-ізопростану. Водночас на тлі підвищення активності оксидантної системи спостерігали зменшення або пригнічення антиоксидантних ресурсів, зокрема зниженні вмісту супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази. Вміст ТБК-АП у крові пацієнтів як першої, так і другої груп на першу добу надходження у ВІТ достовірно ($P < 0,0001$) перевищував дані показники в крові здорових осіб у 2,21 рази.

За даними досліджень, визначено, що вміст супероксиддисмутази (СОД) в крові достовірно був зниженим на 42,8% та 40,7% у пацієнтів першої та другої груп відповідно під час надходження до ВІТ у порівнянні з контролем та складав 1123 [987,7;1309] пг/мл та 1163 [1050;1321] пг/мл. Через тиждень перебування у відділенні інтенсивної терапії вміст СОД в крові хворих, що склали першу групу, статистично достовірно підвищувався в 1,39 рази ($P < 0,0001$) у порівнянні з цим показником під час надходження до ВІТ та в 1,25 рази залишався нижчим, ніж цей показник в крові контрольній групі та складав 1568 [1438;1833] пг/мл. В крові пацієнтів другої групи через тиждень лікування спостерігалася тенденція до

підвищення вмісту СОД ($p > 0,02$) на 7% та її вміст складав 1244 [1149;1407] пг/мл, що достовірно було нижчим за контрольної групи – на 57,7%

У хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, відмічали значну підвищену генерацію активних форм кисню в еритроцитах, що зумовлює ериптоз та в подальшому у різній мірі призводить до розвитку анемії та поглиблення гіпоксичного стану. При застосуванні дексмететомідину в якості седативного засобу в терапії алкогольного делірію у пацієнтів з політравмою та СВА зниження генерації активних форм кисню через 7 діб лікування відбувалось на 36,2%, при стандартній седації показники знижувались на 14,6%. За допомогою проточної цитометрії було виявлено суттєві зміни в режимах та інтенсивності стадій клітинної смерті лейкоцитів. Під час надходження до стаціонару пацієнтів з політравмою та СВА, спостерігалось статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження відсотку життєздатних клітин у порівнянні з контролем. Аналіз результатів також показав значне достовірне підвищення відсотку ранньоапоптотичних клітин ($p < 0,0001$) та відсотку мертвих некротичних клітин. За умов застосування дексмететомідину через тиждень спостерігалось значне достовірне підвищення відсотку життєздатних лейкоцитів та зниження пізноапоптотичних та некротичних клітин у порівнянні з цими показниками у пацієнтів другої групи після седації бензодіазепінами.

Виявлене у дослідженні збільшення кількості антитіл до нейроспецифічних білків (нейронспецифічної енолази, основного білка мієліну, загального людського мозкового антигену, білка S-100B дозволяє вказати на порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру та свідчить про перебіг активного аутоімунного процесу під час алкогольного делірію. Отримані результати підтверджують роль імунної системи в активації процесів деструкції мозкових клітин у хворих з політравмою та алкогольним делірієм, що необхідно враховувати в лікувальній тактиці та корекції порушень вищих психічних функцій. Пацієнти, які в якості седації отримували бензодіазепіни мали достовірно визначені зміни когнітивних функцій: МоСа-тест – бали < 26 , OR - 7.429, 95% CI 2.703; 20.419. Використання дексмететомідину задля седації пацієнтів з АД та політравмою покращує прогнози

щодо відновлення когнітивних функцій шляхом зменшення аутоімунної нейродеструкції.

Використання внутрішньовенної інфузії дексметомідину задля седації пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм скорочує тривалість госпіталізації у ВІТ на 38,2% ($p=0,020427$), зменшує споживання діазепаму на 50% ($p<0,03$), потребу у призначенні галоперидолу (OR 12.7 95% CI 2.67; 60.06). Застосування внутрішньовенної інфузії дексметомідину також знижує ризики розвитку пригнічення дихання (OR 7,5 95% CI 2.70; 20.42), що пов'язано з розвитком вентилятор-асоційованої пневмонії (r -Спірмена=0,64 при $p=0.014$).

Розроблена методика седації пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, що полягає у використанні подовженої внутрішньовенної інфузії дексметомідину у дозі 0,2-1,0 мкг/кг/год. з цільовим RASS від 0 до -2 дозволяє зменшити ризики ускладнень з боку дихальної системи, вуглеводного обміну та стану оксидантно–антиоксидантної системи, когнітивних функцій та скоротити тривалість лікування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Вперше комплексно досліджено лабораторні показники вуглеводного обміну, перекисного окислення ліпідів, стан антиоксидантної системи, стадії апоптозу лейкоцитів, вміст маркерів нейродеструкції та стан когнітивних функцій у пацієнтів з політравмою на фоні синдрому відміни алкоголю, ускладненого алкогольним делірієм. Отримано нові дані щодо залежності всіх представлених параметрів від тактики інтенсивної терапії синдрому відміни алкоголю ускладненого, алкогольним делірієм.

Розширено уявлення про генерацію активних форм кисню в еритроцитах у пацієнтів зі станом відміни алкоголю та алкогольним делірієм при політравмі, їх динаміку протягом курсу лікування та в залежності від обраного методу седації.

Отримано додаткові нові дані щодо залежності показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у пацієнтів з політравмою та алкогольним делірієм від методу седації та про їх динаміку у процесі терапії.

Поглиблено знання щодо впливу седативних препаратів на вираженість когнітивних порушень після інтенсивної терапії стану відміни алкоголю, ускладненого алкогольним делірієм у пацієнтів з політравмою.

На основі наукових даних, отриманих в ході дослідження, обґрунтовано концепцію та впроваджено в клінічну практику стратегію седації постраждалих з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм з використанням $\alpha 2$ -агоністів (дексмедетомідину), що дозволяє зменшити ризики ускладнень та покращити результати лікування .

В результаті проведеного наукового дослідження та клінічного аналізу отриманих даних розроблено та впроваджено в практику новий спосіб лікування хворих зі станом відміни алкоголю та алкогольним делірієм шляхом постійної внутрішньовенної інфузії дексмедетомідину в дозі 0,2-1,0 мкг/кг/год. Такий спосіб дозволяє скоротити тривалість госпіталізації у ВІТ на 38,2%, зменшити споживання діазепаму на 50% та потребу у призначенні галоперидолу у 8 разів, а також знижує ризики розвитку госпітальної пневмонії та потребу у респіраторній підтримці та інтубації трахеї.

Ключові слова: алкогольний делірій, дексмедетомідин, політравма, седація, травматична хвороба, хронічна алкогольна інтоксикація, стан відміни алкоголю, антитіла, нейронспецифічна енолаза, основний білок мієліну, загальний людський мозковий антиген, білок S-100B, активні форми кисню, глюкоза, лактат.

ANNOTATION

Omelchenko-Seliukova A.V. A differentiated approach to perioperative intensive care in patients with an alcoholic history in polytrauma. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 Medicine. Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The dissertation is devoted to research, substantiation and implementation in clinical practice of optimal options for intensive therapy of victims with polytrauma and alcohol withdrawal, complicated by alcoholic delirium.

The presented research includes the results of the examination and treatment of 80 victims with polytrauma and alcohol withdrawal, complicated by alcoholic delirium, who were treated in the 12-bed department of anesthesiology and intensive care for patients with combined trauma of the KNP "City Clinical Hospital of Rapid and Emergency Medical Care" named after Prof. O.I. Meshchaninov" of the Kharkiv City Council in the period 2016-2018. Patients were divided into two groups depending on the method of sedation. Victims of group 1 were sedated with dexmedetomidine. Victims of 2 groups received diazepam as a sedative according to a symptom-dependent protocol. The groups of examined patients were comparable in terms of age, gender, body mass index, severity and nature of the injury, concomitant pathology. All patients underwent standardized intensive therapy. When examining patients, we used clinical, instrumental, hardware, laboratory and calculation methods. In the work, a comprehensive assessment of the main biochemical indicators of carbohydrate metabolism, oxidant-antioxidant system was carried out, eryptosis was determined based on active forms of oxygen in erythrocytes and the stage of cell death of leukocytes.

When patients were admitted to the hospital, the degree of sedation-agitation and the presence of delirium were determined according to the Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) and the Scale for Assessment of Impairment of Consciousness in Intensive Care Units (CAM-ICU). The state of cognitive functions was assessed (after withdrawal from sedation if available) upon admission, on the 4th and 14th day using the

Montreal scale of cognitive function assessment (MoCa).

It was established that the absolute majority of victims are persons of working age 39-50, mostly men. The peak of injuries occurred in the summer months. Among the main causes of injuries, road accidents (more than 35%), catastrophic injuries and beatings (25% each) occupy a significant part. In 77.5% of cases, the victims had injuries to three or more anatomical and functional areas, with a preference for injuries to the limbs and chest. In 90% of patients, upon admission to the hospital, the state of alcohol intoxication was determined. All patients had severe alcohol withdrawal with CIWA-Ar scores from 16 to 26 points and RASS agitation level from +1 to +3.

In patients with polytrauma and a state of alcohol withdrawal, complicated by alcoholic delirium, there was an intensification of the processes of anaerobic glycolysis, which is evidenced by an increase in the content of pyruvate, lactate, and the lactate/pyruvate ratio, which, as a result, leads to varying degrees of hypoxia. Hyperglycemia was observed in both groups of patients with polytrauma and SVA complicated by alcoholic delirium during hospitalization. Thus, patients of the 1st group had persistent hyperglycemia on the first day: the glucose level was 7.45 [6.52; 8.97] mmol/l, which is 1.7 times higher than this indicator in the control group, on the 3rd and 7th day after hospitalization in the intensive care unit was [6.13; 8.0] and 5.55 [4.9; 5.9] mmol/l, respectively. In the 2nd group of patients admitted to the intensive care unit, the blood glucose content was 8.3 [7.2; 9.87] mmol/l, which is 1.9 times higher than in the control group. On the third and seventh days, the glucose level was 7.8 [6.95; 9.2] and 6.6 [6.1; 7.9] mmol/l, respectively. Thus, among patients of group 1 on the first and seventh days of admission to the intensive care unit, the pyruvate level was 0.127 [0.115; 0.130] and 0.103 [0.098; 0.111] mmol/l, respectively, which is 53.0% and 24.1% higher compared to control. Among the patients of group 2 on days 1 and 7, the pyruvate level was 0.129 [0.104; 0.147] and 0.108 [0.093; 0.129], respectively, which exceeded the values of the control group by 55.4% and 30.1%. In patients of the first group, a significant increase in the ratio of lactate / pyruvate was observed - and it was 18.46 [18.3; 20.59] and 19.81 [18.96; 21,17] upon admission to the intensive care unit and one week after treatment, respectively. Practically the same value of this ratio was observed in

patients of the second group - 19.65 [18.97; 22.3] and 22.73 [21.32 23.91], respectively. Patients with polytrauma and alcohol withdrawal syndrome, who were treated with dexmedetomidine as a sedative in the treatment of alcoholic delirium, had a reduction in carbohydrate metabolism disorders.

When analyzing the content of biochemical markers of lipid peroxidation in the blood of patients with polytrauma and alcohol withdrawal, complicated by alcoholic delirium, it was determined that pronounced processes of lipid peroxidation and free radical processes are observed during hospitalization in intensive care units based on the study of diene conjugates, active products of thiobarbiturate acid and 8-isoprostane. At the same time, against the background of increased activity of the oxidant system, a decrease or inhibition of antioxidant resources was observed, in particular, a decrease in the content of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase. The content of TBC-AP in the blood of patients of both the first and second groups on the first day of admission to the intensive care unit significantly ($P < 0.0001$) exceeded these indicators in the blood of healthy individuals by 2.21 times.

According to research data, it was determined that the content of superoxide dismutase (SOD) in the blood was reliably reduced by 42.8% and 40.7% in patients of the first and second groups, respectively, during admission to the intensive care unit compared to the control and amounted to 1123 [987.7 ;1309] pg/ml and 1163 [1050;1321] pg/ml. After a week of stay in the intensive care unit, the content of SOD in the blood of the patients who made up the first group was statistically significantly increased by 1.39 times ($P < 0.0001$) compared to this indicator during admission to the intensive care unit and remained at 1.25 times lower than this indicator in the blood of the control group and was 1568 [1438; 1833] pg/ml. In the blood of patients of the second group, after a week of treatment, there was a tendency to increase the content of SOD ($p > 0.02$) by 7%, and its content was 1244 [1149;1407] pg/ml, which was significantly lower than the control group - by 57.7 %.

In patients with polytrauma and AWS, complicated by alcoholic delirium, a significant increased generation of reactive oxygen species in erythrocytes was noted, which causes eryptosis and subsequently, to varying degrees, lead to the development of

anemia and deepening of the hypoxic state. When using dexmedetomidine as a sedative in alcohol therapy delirium in patients with polytrauma and AWS, reduction in the generation of reactive oxygen species after 7 days of treatment occurred by 36.2%, with standard sedation the indicators decreased by 14.6%. With the help of flow cytometry, significant changes in the modes and intensity of the stages of cell death of leukocytes were revealed. A statistically significant ($p < 0.001$) decrease in the percentage of viable cells was observed during hospitalization of patients with polytrauma and AWS compared to controls. Analysis of the results also showed a significant increase in the percentage of early apoptotic cells ($p < 0.0001$) and the percentage of dead necrotic cells. Under the conditions of the use of dexmedetomidine, after a week, a significant and reliable increase in the percentage of viable leukocytes and a decrease in late apoptotic and necrotic cells was observed in comparison with these indicators in patients of the second group after sedation with benzodiazepines.

The increase in the number of antibodies to neurospecific proteins (neuron-specific enolase, myelin basic protein, common human brain antigen, S-100B protein) revealed in the study indicates a violation of the permeability of the blood-brain barrier and indicates the course of an active autoimmune process during alcoholic delirium. The obtained results confirm the role of the immune system in the activation of brain cell destruction processes in patients with polytrauma and alcoholic delirium, which must be taken into account in treatment tactics and correction of disorders of higher mental functions. Patients who received benzodiazepines as sedation had reliably determined changes in cognitive function: MoCa test - scores < 26 , OR - 7.429, 95% CI 2.703; 20.419. The use of dexmedetomidine for sedation of patients with alcohol delirium and polytrauma improves the prognosis of cognitive recovery by reducing autoimmune neurodestruction.

The use of intravenous infusion of dexmedetomidine for sedation of patients with polytrauma and a state of alcohol withdrawal, complicated by alcoholic delirium reduces the duration of hospitalization in intensive care by 38.2% ($p = 0.020427$), reduces the consumption of diazepam by 50% ($p < 0.03$), the need in the appointment of haloperidol (OR 12.7 95% CI 2.67; 60.06). The use of intravenous infusion of dexmedetomidine also reduces the risks of respiratory depression (OR 7.5 95% CI 2.70; 20.42) and is associated

with the development of ventilator-associated pneumonia (Spearman's $r=0.64$ at $p=0.014$).

A method of sedation of patients with polytrauma and alcohol withdrawal, complicated by alcoholic delirium, has been developed, which consists in the use of prolonged intravenous infusion of dexmedetomidine at a dose of 0.2-1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. with a target RASS from 0 to -2 allows you to reduce the risks of complications from the respiratory system, carbohydrate metabolism and the state of the oxidant-antioxidant system, cognitive function, and reduce the duration of treatment of patients in the intensive care unit.

For the first time, the laboratory parameters of carbohydrate metabolism, lipid peroxidation, the state of the antioxidant system, the stages of leukocyte apoptosis, the content of neurodestruction markers and the state of cognitive function in patients with polytrauma against the background of alcohol withdrawal syndrome complicated by alcoholic delirium were comprehensively investigated. New data were obtained regarding the dependence of all presented parameters on the option of intensive therapy for alcohol withdrawal syndrome complicated by alcoholic delirium.

The idea of the generation of reactive oxygen species in erythrocytes in patients with a state of alcohol withdrawal and alcoholic delirium in polytrauma, their dynamics during the course of treatment and depending on the chosen method of sedation is expanded.

Additional new data were obtained on the dependence of indicators of lipid peroxidation and the antioxidant system in patients with polytrauma and alcoholic delirium on the method of sedation and on their dynamics in the course of therapy.

Knowledge of the effect of sedative drugs on the severity of cognitive impairment after intensive treatment of alcohol withdrawal complicated by alcoholic delirium in patients with polytrauma has been deepened.

Based on the scientific data obtained during the study, the concept of sedation of victims with polytrauma and alcohol withdrawal, complicated by alcoholic delirium with the use of α_2 -agonists (dexmedetomidine) was substantiated and implemented into clinical practice, which allows to reduce the risks of complications and improve treatment

results.

As a result of the conducted scientific research and clinical analysis of the obtained data, a new method of treatment of patients with alcohol withdrawal and alcoholic delirium by continuous intravenous infusion of dexmedetomidine at a dose of 0.2-1.0 µg/kg/h was developed and put into practice. This method makes it possible to reduce the length of hospitalization in the intensive care unit by 38.2%, reduce the consumption of diazepam by 50% and the need to prescribe haloperidol by 8 times, as well as reduce the risks of developing hospital-acquired pneumonia and the need for respiratory support and tracheal intubation.

Key words: alcoholic delirium, dexmedetomidine, polytrauma, sedation, traumatic disease, chronic alcohol intoxication, alcohol withdrawal state, antibodies, neuron-specific enolase, myelin basic protein, common human brain antigen, S-100B protein, reactive oxygen species, glucose, lactate.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Omelchenko-Seliukova A.V., Dubivska S.S., Volkova Y.V. Study of dexmedetomidine use in intensive therapy of alcohol delirium in patients with polytrauma. Bulletin of problems biology and medicine. 2021. Vol. 4, no. 1. P. 149. Доступно на: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-149-154> (date of access: 06.06.2022). *(Дисертантом був проведений огляд літератури, організоване дослідження та написання роботи)*
2. Omelchenko-Seliukova AV, Dubivska SS, Volkova YV. Character and frequency of complications in patients with polytrauma and chronic alcohol intoxication. Art of medicine. 30, Грудень 2021; (№4 (20):60-4. Доступно на: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.60>. *(Дисертант особисто провів літературний пошук, зібрав дані, провів статистичну обробку матеріалу та підготував статтю до друку).*
3. Волкова Ю.В., Дубівська С.С., Омельченко-Селюкова А.В., Білецький О. В. Динаміка показників нейроспецифічних аутоімунних порушень та когнітивних функцій у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2021, 25(4): 605-609 Доступно на: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-16](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-16) *(Дисертантом був проведений огляд літератури, організоване дослідження та написання роботи)*
4. Омельченко-Селюкова А. В. Генерація активних форм кисню в еритроцитах пацієнтів із політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. Ukrainian medical journal. 2022. Т. 147. Доступно на: URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.147.227755> (дата звернення: 06.06.2022). *(Дисертантом був проведений огляд літератури, організоване дослідження та написання роботи)*
5. Омельченко-Селюкова А.В., Дубівська С.С. Активність метаболітів вуглеводного обміну пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. Медицина невідкладних станів. 2022. 18(1): 63–

68. *(Дисертантом був проведений огляд літератури, організоване дослідження та написання роботи)*

Опубліковані праці апробаційного характеру

6. Омельченко-Селюкова А. В., Доценко Т. В. Порівняльна характеристика когнітивного дефіциту у пацієнтів з алкогольним делірієм при політравмі з різною початковою оцінкою об'єктивного статусу. «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. 2017. 19: 47. Доступно на: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/05/ХИСТ-2017.pdf> (дата звернення: 06.06.2022). *(Здобувачеві належить обробка, аналіз результатів лікування підготовка матеріалів)*

7. Omelchenko-Seliukova A. The comparison of cognitive deficiency in patients with alcoholic delirium and polytrauma with different primary assessment of the objective status. Collection of abstracts of international scientific-practical conference of students and young scientists «science and medicine: a modern view of youth : матеріали Міжнародної наукової конференції, Almaty, 20–21 April 2017. Almaty, 2017. P. 118–119. *(Здобувачеві належить обробка, аналіз результатів лікування підготовка матеріалів)*

8. Омельченко-Селюкова А. В. Закономірності перебігу травматичної хвороби та характер ускладнень у пацієнтів з політравмою та хронічною алкогольною інтоксикацією. Збірник науково-практичної конференції «Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини» : матеріали науково-практ. конф., м. Харків, 14 квіт. 2017 р. Харків, 2017. С. 153–154. *(Здобувачеві належить обробка, аналіз результатів лікування підготовка матеріалів)*

9. Omelchenko-Seliukova A. The comparison of cognitive deficiency in patients with alcoholic delirium and polytrauma with different primary objective status assessment. «Медицина третього тисячоліття». Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів : матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 22–23 Січня 2018. Харків, 2018. P. 131–132. *(Здобувачеві належить обробка, аналіз результатів лікування, підготовка матеріалів)*

10. Омельченко-Селюкова, А. В. Використання дексмететомідину в комплексній терапії хронічної алкогольної інтоксикації у пацієнтів з полісистемною травмою. Актуальні питання сучасної науки (частина I): матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції м. Київ, 20-21 квітня 2019 року.– Київ: МЦНД, 2019.–68 с., 35. *(Здобувачеві належить обробка, аналіз результатів лікування підготовка матеріалів)*

11. Омельченко-Селюкова А.В., Волкова Ю.В. Вплив методу седації при інтенсивній терапії делірію у пацієнтів з політравмою на строки лікування. Матеріали Британо-українського симпозиуму (БУС-ХІІІ) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії», Київ 21-24 квітня 2021. С. 42-43. *(Здобувачеві належить обробка, аналіз результатів лікування підготовка матеріалів)*

12. Омельченко-Селюкова АВ, Дубівська СС. Показники нейроспецифічних аутоімунних порушень та когнітивних функцій у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. У: матеріали Конгресу анестезіологів України 25–26 листопада 2022 року; Україна. Київ: Громадська організація "Асоціація анестезіологів України" та Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2022. с. 50-51. *(Здобувачеві належить обробка, аналіз результатів лікування, підготовка матеріалів)*

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

13. Omelchenko-Seliukova Anna. The dynamic of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection status in patients with polytrauma and alcohol withdrawal syndrome complicated by alcohol delirium. World science. 2021. 11(72). Доступно на: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122021/7729 (date of access: 06.06.2022). *(Дисертантом був проведений огляд літератури, організоване дослідження та написання роботи)*

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 19 |
| ВСТУП..... | 21 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МОЖЛИВОСТІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ ТА ВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ В АНАМНЕЗИ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | |
| 1.1 Епідеміологічні особливості перебігу травматичної хвороби на фоні вживання алкоголю | 27 |
| 1.2 Особливості діагностики перебігу травматичної хвороби у пацієнтів з алкогольним анамнезом..... | 31 |
| 1.3. Інтенсивна терапія поєднаної абдомінальної, торакальної та скелетної травми у постраждалих із алкогольним анамнезом..... | 38 |
| 1.4. Ускладнення у постраждалих з травматичною хворобою та алкогольною інтоксикацією та їх профілактика. | 41 |
| 1.5. Інтенсивна терапія алкогольного делірію..... | 46 |
| 1.6. Стан вуглеводного метаболізму, перекисного окислення, антиоксидантного захисту, генерації активних форм кисню в еритроцитах, та нейроімунологічні механізми при стані відміни алкоголю, ускладненому алкогольним делірієм. | 48 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 57 |
| 2.1. Клінічна характеристика обстежуваних хворих | 57 |
| 2.2. Методи дослідження..... | 63 |
| 2.2.1 Клініко-лабораторні методи дослідження | 65 |
| 2.2.2 Оцінка за шкалами | 71 |
| 2.3. Методи математично-статистичного аналізу отриманих результатів..... | 80 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З АЛКОГОЛЬНИМ АНАМНЕЗОМ ПРИ ПОЛІТРАВМІ..... | |
| | 82 |

РОЗДІЛ 4. ОСНОВНІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ ТА СИНДРОМОМ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ, УСКЛАДНЕНИМ АЛКОГОЛЬНИМ ДЕЛІРІЄМ.....92

4.1. Визначення метаболітів вуглеводного обміну в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм.....92

4.2 Дослідження процесів ліпідної пероксидації, стану антиоксидантної системи у пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм 101

4.3. Генерація активних форм кисню в еритроцитах пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм.....111

4.4. Стадії клітинної загибелі лейкоцитів у пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм.....115

РОЗДІЛ 5. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ НЕЙРОСПЕЦИФІЧНИХ АУТОІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ ТА СТАНОМ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ, УСКЛАДНЕНИМ АЛКОГОЛЬНИМ ДЕЛІРІЄМ.....124

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ СЕДАЦІЇ ПРИ ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛІРІЮ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ.....132

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....139

ВИСНОВКИ.....151

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....154

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 155

ДОДАТКИ.....191

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД – алкогольний делірій

АТ – артеріальний тиск

АФД- - анатомо-функціональна ділянка

АФК - активні форми кисню

ВІТ - відділення інтенсивної терапії

ГАМК - γ -аміномасляна кислота

ГГТП – гамма-глутамілтранспептидаза

ЕЕГ – електроенцефалограма

ЕКГ – електрокардіограма

ІТ – інфузійна терапія

МРТ – магнітно резонансна томографія

НАДФ - нікотинамідаденіндинуклеотид фосфат

ПОКД - післяопераційна когнітивна дисфункція

СВА – синдром відміни алкоголю

СОД – супероксиддисмутаза

ССЗВ – синдром системної запальної відповіді

СПОН – синдром поліорганної недостатності

ТБК-АП - активні продукти тіобарбітурової кислоти

ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення

ТХ – травматична хвороба

ЦНС - центральна нервова системам

ЧД – частота дихання

ЧМТ – черепно-мозкова травма

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШКГ – шкала ком Глазго

AIS – скорочена шкала травми (Abbreviated Injury Scale)

O₂ – кисень

SpO₂ – сатурація

NMDA - N-metil-D-aspartat (N-метил-D-аспартат)

MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальська шкала когнітивної оцінки)

CAM-ICU - confusion assessment method adapted for the ICU (методика визначення сплутаності свідомості, адаптована для відділень інтенсивної терапії)

ISS - Injury Severity Score (шкала оцінки тяжкості травми)

SAPS II - Simplified Acute Physiological Score (спрощена шкала оцінки фізіологічного стану)

OR - Odds Ratio (відношення шансів)

rs - коефіцієнт кореляції Спірмена

ВСТУП

Травми є однією з провідних причин смерті та інвалідності у світі. Вони охоплюють усе населення, незалежно від віку, статі, статків або географічного регіону. Летальність при політравмі сягає 36,0 %, із них 50 % – 60 % постраждалих помирають на догоспітальному етапі [1]. Політравма є багатокомпонентним захворюванням і поєднує серйозні ушкодження декількох ділянок тіла, які пов'язані з фізіологічним компромісом і запальною реакцією, що призводить до дисфункції та відмови неушкоджених органів з високим ризиком ускладнень та смертності [2, 3]. Щорічно внаслідок травматичних пошкоджень в Україні помирає 44-65 тисяч чоловік і за останні 10 років констатовано збільшення смертності населення внаслідок травм на 32,6% [4]. У сучасній клінічній практиці проблема ефективної терапії пацієнтів із важкою поєднаною травмою залишається актуальною проблемою системи охорони здоров'я, що обумовлено, з одного боку – значною поширеністю даної патології, а з іншого – наявністю у більшості випадків супутніх патологій, які можуть суттєво обтяжувати стан пацієнта; створювати складності у підборі фармакотерапії із врахуванням взаємодії препаратів, їх ефективності, протипоказань та профілю безпеки тощо.

З числа постраждалих з політравмою 15% - 20% регулярно вживають алкоголь, причому близько 5% практично страждають на хронічний алкоголізм, хоча формально на обліку в наркологічному диспансері стоять одиниці з них [5, 6]. Проблема зловживання алкоголем, яка спостерігається у 14,6% населення нашої планети, є однією з найбільш соціально значущих у всьому світі, незважаючи на доволі толерантне відношення до цієї психоактивної речовини у країнах Східної Європи [7]. За оцінками фахівців, від 16 до 42% госпіталізованих в лікарні загального профілю пацієнтів та близько 32% пацієнтів, що надійшли у відділення інтенсивної терапії, мають стан відміни алкоголю (СВА) [8, 9]. Найбільш виражений прояв СВА - це алкогольний делірій (АД). Зазвичай АД маніфестує через 48-72 год. після останнього вживання алкоголю, але його симптоми можуть з'явитися і через 5 діб. Раптове припинення вживання алкоголю призводить до гіперстимуляції центральної нервової системи через відсутність інгібування ГАМК

та через надмірну збудливу активність опосередковану дією глутамату та норадреналіну. Бензодіазепіни найчастіше використовуються для лікування стану відміни алкоголю, оскільки вони діють безпосередньо на рецептори ГАМК [10]. Поширені симптоми відміни алкоголю включають безсоння, тремтіння, тривогу, нудоту, блювоту, головний біль, потовиділення, серцебиття, підвищення температури тіла, тахікардію та гіпертонію [11]. На відміну від бензодіазепінів, дексмететомідин не діє на рецептори ГАМК. Як агоніст альфа-2-адренорецепторів, дексмететомідин пригнічує вивільнення норадреналіну, що призводить до зменшення симпатичної активності, такої як тахікардія та гіпертензія, які часто супроводжують алкогольний делірій [12, 13, 14]. Крім того, дексмететомідин має анксиолітичну та седативну активність, що може бути корисним для терапії стану відміни алкоголю, ускладненого алкогольним делірієм [15]. Відомо, що алкогольний делірій може супроводжуватися серйозними ускладненнями, такими як тривале перебування у відділенні інтенсивної терапії та збільшення строків госпіталізації, зниження якості життя, відтермінування відновлення функцій уражених кінцівок та підвищення смертності [16]. Не зважаючи на сучасні можливості смертність при цьому ускладненні залишається доволі високою: 20% - 50% без лікування і 3% -8% з лікуванням.

Саме тому питання оптимізації результатів лікування постраждалих з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм залишається відкритим, актуальними та відповідає потребам сучасних вимог в анестезіології та інтенсивній терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Харківського національного медичного університету: «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № державної реєстрації 0116U005232 (2016-2018), «Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія у пацієнтів з пошкодженням ланок системи транспорту кисню», № державної реєстрації 0120U102018(2020-2023).

Мета дослідження: поліпшити результати лікування постраждалих з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм на підставі вивчення вуглеводного обміну, оксидантно – антиоксидантної системи, маркерів гіпоксії та оптимізації контрольованої седації.

Завдання дослідження:

1. Дослідити характер та особливості політравми у хворих з синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм.

2. Оцінити стан вуглеводного обміну за вмістом ключових метаболітів: глюкози, піровиноградної кислоти, лактату в залежності від способу седації пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм.

3. Визначити показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів з політравмою та зі станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм в залежності від способу седації.

4. Оцінити активні форм кисню в еритроцитах та стадії апоптозу лейкоцитів у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм при седації дексмететомідіном або діазепамом за симптом-тригерним протоколом.

5. Визначити вплив методу седації пацієнтів з алкогольним делірієм та політравмою на рівень антитіл до нейронспецифічної енолази, основного білка мієліну, загального людського мозкового антигену, білка S-100B та частоти виникнення післяопераційних церебральних ускладнень.

6. Провести порівняльний аналіз ефективності застосування різних алгоритмів седації та оцінити їх вплив на перебіг та результати лікування у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм.

7. Розробити методику седації пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм.

Об'єкт дослідження: синдром відміни алкоголю (alcohol withdrawal syndrome), ускладнений алкогольним делірієм у пацієнтів з політравмою.

Предмет дослідження: оцінка стану відміни алкоголю за шкалою CIWA-Ar, рівень ажитації-седації за шкалою Ричмонда (RASS), клініко-лабораторні дослідження (пульсоксиметрія, визначення артеріального тиску, кардіомоніторинг, термометрія, контроль діурезу, визначення рівню алкоголю у крові, контроль глюкози, піровиноградної кислоти, лактату, біохімічні маркери ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту, активні форм кисню в еритроцитах та стадії апоптозу лейкоцитів, біохімічні показники концентрації аутоантитіл до мозкових антигенів (основного білка мієліну, кальційзв'язуючого білка S-100B, нейроспецифічної енолази, загального мозкового антигену) у сироватці крові, когнітивна функція у ранньому та віддаленому періодах після.

Дизайн дослідження: проспективне відкрите рандомізоване контрольоване дослідження.

Методи дослідження: епідеміологічні, клінічні, лабораторні, інструментальні, психологічні, параметричні та непараметричні статистичні методи обробки та аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше комплексно досліджено лабораторні показники вуглеводного обміну, перекисного окислення ліпідів, стан антиоксидантної системи, стадії апоптозу лейкоцитів, вміст маркерів нейродеструкції та стан когнітивних функції у пацієнтів з політравмою на фоні синдрому відміни алкоголю, ускладненого алкогольним делірієм. Отримано нові дані щодо залежності всіх представлених параметрів від варіанту інтенсивної терапії синдрому відміни алкоголю ускладненого, алкогольним делірієм.

Поглиблено знання щодо генерації активних форм кисню в еритроцитах у пацієнтів зі станом відміни алкоголю та алкогольним делірієм при політравмі, їх динаміку протягом курсу лікування та в залежності від обраного методу седації.

Отримано додаткові нові дані щодо залежності показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у пацієнтів з політравмою та алкогольним делірієм від методу седації та про їх динаміку у процесі терапії.

Вперше показано вплив седативних препаратів на вираженість когнітивних порушень після інтенсивної терапії стану відміни алкоголю, ускладненого алкогольним делірієм у пацієнтів з політравмою.

На основі наукових даних, отриманих в ході дослідження, обґрунтовано концепцію та впроваджено в клінічну практику методику седації постраждалих з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм з використанням α 2-агоністів (дексмедетомідину), що дозволяє зменшити ризики ускладнень та покращити результати лікування .

Практичне значення одержаних результатів

В результаті проведеного наукового дослідження та клінічного аналізу отриманих даних розроблено та впроваджено в практику новий спосіб лікування хворих зі станом відміни алкоголю та алкогольним делірієм шляхом постійної внутрішньовенної інфузії дексмедетомідину в дозі 0,2-1,0 мкг/кг/год. Такий спосіб дозволяє скоротити тривалість госпіталізації у ВІТ на 38,2%, зменшити споживання діазепаму на 50% та потребу у призначенні галоперидолу у 8 разів, а також знижує ризики розвитку госпітальної пневмонії та потребу у респіраторній підтримці та інтубації трахеї.

Практичні рекомендації, які базуються на основних положеннях дисертації, впровадженні в практичну діяльність відділення інтенсивної терапії з ліжками загального і гострого отруєння (токсикологічного профілю) КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» та відділення анестезіології на 12 ліжок для інтенсивної терапії хворих зі сполученою травмою стаціонару КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР.

Особистий внесок здобувача

Ідея, мета, задачі та основні напрями роботи розроблялися спільно з науковим керівником, д.мед.н., професором С.С Дубівською. Дисертант особисто вивчала дані вітчизняної та іноземної літератури, проводила патентно-ліцензійний пошук, брала участь в лікуванні пацієнтів, які увійшли в дослідження, виконувала клінічні, психометричні спостереження, здійснювала статистичну обробку та науковий аналіз усіх отриманих даних, обґрунтувала концепцію та

алгоритм седації пацієнтів зі станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм у відділенні інтенсивної терапії, підготувала текст дисертації, сформулювала висновки, запропонувала практичні рекомендації, які є результатом проведених досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи повідомлені та обговорені на засіданні Асоціації анестезіологів м. Харкова і Харківської області (18 листопада 2016); IV Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини» ВІМСО 2017 (м. Чернівці, 5-7 квітня 2017), Науково-практичній конференції «Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини»(Харків, 14 квітня 2017), Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів фестиваль науки «Медицина III тисячоліття» (Харків, 23 січня 2018); IV international Scientific-practical conference of students and Young scientists «science and medicine: a modern View of youth» (Almaty, 20-21 April, 2017), V Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної науки»(Київ, 20-21 квітня 2019), XIII Британо-Українському симпозиумі(м. Київ 21-24 квітня 2021), Конгресі анестезіологів України(Київ, 25–26 листопада 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, серед яких 4 статей у наукових фахових виданнях рекомендованих МОН України, 1 стаття у журналі який входить до наукометричної бази Scopus та 1 публікація в закордонному журналі (Республіка Польща).

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 195 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список літератури складається з 284 джерел (34 кирилицею, 250 латиницею) та складає 36 сторінки. Робота ілюстрована 30 рисунками та 17 таблицями (52 сторінки).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МОЖЛИВОСТІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ ТА ВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ В АНАМНЕЗІ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологічні особливості перебігу травматичної хвороби на фоні вживання алкоголю

Травматизм стає серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі[17]. Кожен день в результаті травматичних ушкоджень гине понад 16 тисяч людей, на кожного загиблого припадає кілька тисяч інвалідізованих, у багатьох з яких наслідки травми зберігаються протягом усього життя. Високі темпи науково-технічного прогресу на виробництві та у транспортній галузі в останні десятиліття призвели до формування більш складних травм, зміни їх структури в бік зростання питомої ваги множинних і поєднаних пошкоджень. Політравма є третьою за частотою причиною смерті після онкологічних та серцево-судинних захворювань, і, згідно з прогнозами ВООЗ, до 2025 р вона може вийти на друге місце [18]. За даними літератури, у загальній структурі травм мирного часу частка множинних, поєднаних пошкоджень і політравми коливається від 12 до 36%, летальність при цьому складає від 23,8 до 85,0%, втрата працездатності та рівень інвалідизації в 10 разів перевищує таку при ізольованій травмі [19]. На теперішній час травма є основною причиною смерті людей віком до 40 років. Якщо середній вік серед померлих внаслідок серцево-судинної патології складає 79 років, онкологічних захворювань - 68,8 років, то від травматичних ушкоджень – 34,4 роки [19].

В Європі щорічно гине від різних травм 256 000 чоловік [20]. В ЄС травми є причиною 9% всіх смертей [21]. Показник смертності в Європі становить 41,4 на 100000 жителів, найбільші показники - в Східній Європі. У Литві, Латвії та Естонії - 150,9 відповідно, 126 і 112,5 на 100000, найменші - в Данії, на Мальті і в Нідерландах - 28, 27 і 26 на 100000[20].

Смертність внаслідок травм в Україні складає 91,8 випадків на 100 тисяч населення або 5,99% за питомою вагою в загальній структурі смертності населення. Щорічно внаслідок травматичних пошкоджень у країні помирає 44-65 тисяч

чоловік і за останні 10 років констатовано збільшення смертності населення внаслідок травм на 32,6%[4] .

Одним з основних механізмів виникнення травм є дорожньо-транспортні пригоди (ДТП), причому частка поєднаних травм при них досягає 70%, а частота розвитку ускладнень сягає 80%. За даними ВООЗ понад 1,2 мільйона чоловік вмирають на дорогах світу щороку, і більше, ніж 50 мільйонів отримують пошкодження[22].

У нашій країні зафіксовано 154480 ДТП у 2021 році, в яких травмовано – 20365 людей, та загинуло 2592 особи [23]. В той же час, кількість людей, які отримали пошкодження в Харківському регіоні під час ДТП знизилась на 16,91% в порівнянні з минулим роком, [24].

Також вагомий внесок у рівень світового травматизму привносить виробнича травма. За даними Міжнародної організації праці, в усьому світі щодня реєструється понад 500 смертельних випадків у сільському господарстві, промисловості та сфері послуг. Щорічно більше 300 тисяч працівників отримують виробничі травми. Кожні три хвилини гине один робітник в результаті нещасного випадку, а щосекунди четверо робітників одержують виробничу травму. У світі економічні втрати, пов'язані з виробничим травматизмом, складають біля 1% світового валового національного продукту. Статистика свідчить, що розподіл травматизму за основними галузями виробництва протягом ряду років залишається постійним. Однією з травмонебезпечних галузей є агропромисловий комплекс, де смертельні травми в процентному відношенні складають у рослинництві – 24% від загальної кількості травм, тваринництві - 21%, будівництві – 16%, ремонт і технічне обслуговування машин і устаткування – 14%, в транспорті – 11%, деревообробці і лісозаготівлі – 3%, харчовій промисловості, житловому і комунальному господарстві – 0,7%, молочній галузі - 0,5%, інші – 6% [25]. Останнім часом, згідно офіційною державної статистичної звітності, щорічно на виробництві травмується більше 20 тис. працівників, багато з яких стають інвалідами. Більш того, смертельні травми отримує більше 1,2 тис. працівників [26] .

З числа постраждалих з поєднаною травмою 15-20% регулярно вживають алкоголь, причому близько 10% страждають на хронічний алкоголізм, хоча формально на обліку в наркологічному диспансері стоять одиниці з них [27].

Проблема зловживання алкоголю є однією з найбільш соціально значущих проблем у всьому світі (особливо у країнах Східної Європи) в зв'язку з неухильним зростанням кількості людей, які регулярно вживають алкоголь, його впливом на фізичне і психічне здоров'я людини, її соціальну поведінку і на генофонд людства в цілому [28]. Доведено, що зловживання алкоголем є глобальною проблемою, яка ставить під загрозу індивідуальний і соціальний розвиток. У всьому світі вона є причиною приблизно 3,3 мільйонів смертей на рік [7].

За даними ВООЗ, зловживання алкоголем підвищує ризик розвитку понад 200 хвороб, включаючи цироз печінки, рак, серцево-судинні захворювання, травми. Вживання алкоголю посилює розвиток таких інфекційних захворювань, як туберкульоз і пневмонія. Соціальна вартість вживання алкоголю для людства, за оцінками ВООЗ, становить понад 5,0% загального глобального тягара хвороб і травм [29].

За даними ВООЗ, Україна на сьогодні за рівнем споживання алкоголю на душу населення на рік займає чільне місце у світі. Про це свідчать дані Глобальної доповіді ВООЗ про стан у сфері алкоголю та здоров'я в 2014 році: за цим показником Україна в Європі поступалася Білорусі (17,5 л), Молдові (16,8 л), Литві (15,4 л), РФ (15,1 л), ФРН (14,7 л) тощо. За даними ВООЗ, загальний обсяг вживання алкоголю (в перерахунку на абсолютний спирт) населенням України складає (легального і нелегального) 14,3 л на одну людину впродовж року [7].

Соціологічне опитування населення проведено дослідницькою компанією Research & Branding Group: 1799 респондентів старші за 18 років у 24 областях України та місті Києві з 2 по 13 вересня 2016 року Лише чверть опитаних ніколи не вживала спиртні напої і не вживає їх, 75% респондентів вживає спиртне: в т.ч. – зараз (57%); вживали раніше (18%) Підраховано, що 40% смертей чоловіків працездатного віку та 22% смертей жінок віком від 20 до 64 років є наслідком вживання алкоголю. Індикатором стану алкогольної проблеми у країні є рівень

поширеності та захворюваності на розлади психіки та поведінки: 600 тис. осіб з розладами психіки та поведінки через вживання алкоголю перебуває на диспансерному обліку [29]. Згідно з даними Центру медичної статистики МОЗ України, протягом 2016 р. у закладах охорони здоров'я було зареєстровано 2,0 тис. гострих алкогольних психозів, 26,9 тис. нових випадків хронічного алкоголізму. Усього у 2015 р. на обліку в закладах охорони здоров'я перебувало 535,9 тис. осіб, з яких 471,9 тис. з приводу хронічних алкогольних розладів, 3,8 тис. – з приводу гострих психотичних алкогольних розладів [30].

Алкоголь традиційно є однією з основних причин виникнення ДТП, нещасних випадків невиробничого характеру, травматизму тощо. Серед найпоширеніших причин смерті від нещасних випадків невиробничого характеру за даними Держстату України, випадкове отруєння алкоголем (8,4% від загальної кількості померлих від зовнішніх причин: 26 681 та 2247 особи). Незважаючи на посилення останніми роками покарання за водіння транспортних засобів у нетверезому стані, роль алкоголю у виникненні ДТП в Україні залишається значною [29]. Основні причини ДТП з постраждалими – це перевищення безпечної швидкості(18,3%), порушення правил маневрування (9,7%) та керування транспортним засобом у нетверезому стані(8,7%) [24].

Дані Національного центру з контролю та профілактики травматизму, а також результати досліджень, отриманих з перспективних і ретроспективних досліджень, показують, що до 50% відсотків жертв, що зазнали травматичних пошкоджень мають позитивні концентрації алкоголю в крові, з яких у 35% рівень вмісту алкоголю в крові вище допустимої межі [31, 32]. Згідно з іншими даними, від 25% до 85% пацієнтів перебувають у стані алкогольної інтоксикації під час госпіталізації до відділення травми та політравми [33]. Також відомо, що приблизно 16-26% госпіталізованих пацієнтів мають проблеми, пов'язані з вживанням алкоголю. Симптоми синдрому відміни виникають у 31% пацієнтів з травмами і у 16% хворих хірургічного профілю в післяопераційному періоді [34]. Симптоми стану відміни виникають в середньому через 6 – 48 годин після

останнього вживання алкоголю та проявляються від помірних – головний біль, нудота, пітливість, тремор, тривога, безсоння, до важких - психомоторне збудження, галюцинації, судоми. Спираючись на дані різних авторів, від 20 до 35% пацієнтів зі станом відміни алкоголю потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії [35] та у 5-20% стан відміни прогресує до алкогольного делірію [32, 36].

Частота розвитку стану відміни відрізняється серед окремих груп пацієнтів, досягаючи 40% у пацієнтів відділень невідкладної допомоги [37], 59-67% серед пацієнтів з травмою [14, 32, 39] та до 60% пацієнтів ВІТ [39].

Відомо, що хронічна екзогенна інтоксикація алкоголем та розвиток стану відміни алкоголю серед пацієнтів з травмою збільшує загальну тривалість госпіталізації, час, проведений у ВІТ, ризики інфекційних ускладнень, подовжує потребу у респіраторній підтримці, підвищує летальність та вартість лікування [34, 37, 39, 40].

1.2 Особливості діагностики перебігу травматичної хвороби у пацієнтів з алкогольним анамнезом

Термін "політравма"(ПТ) широко розповсюджений і вкоренився серед медичних працівників, особливо тих, хто надає екстрену медичну допомогу. У літературі зустрічається кілька термінів, що визначають численні ушкодження різних областей тіла при тяжкій травмі. З одного боку, політравму можна трактувати, як поняття, яке включає в себе множинні, поєднанні і комбіновані травми, які становлять небезпеку для життя чи здоров'я потерпілого і вимагають надання невідкладної медичної допомоги [41]. Однак, на нашу думку, найбільш влучним є таке визначення: політравма (полісистемна травма) – це нозологічна форма травматичного ушкодження, обумовленого пошкодженням декількох сегментів кінцівок або анатомічних ділянок із вираженим проявом синдрому взаємного обтяження, який включає в себе одночасний початок та розвиток декількох патологічних станів та характеризується глибинними порушеннями усіх

видів обміну, змінами з боку центральної нервової системи, серцево-судинної, дихальної та ендокринної системи [22].

ПТ може розглядатися в контексті травматичної хвороби, що розвивається при важких поєднаних травмах і визначає головні особливості її патогенезу і принципи лікувальної тактики. Травматична хвороба(ТХ) - це каскадний патологічний процес, що поступово розвивається при тяжких ушкодженнях, в основі яких лежать порушення гомеостазу, загальних та місцевих адаптаційних процесів, а клінічні прояви залежать від характеру, кількості та локалізації ушкоджень [41].

Відмінною рисою ТХ є феномен взаємного обтяження ушкоджень. Звертає на себе увагу той факт, що окремо взяте пошкодження може бути не пов'язане із загрозою життю, але їх сукупність створює таку погрозу. Вплив пошкоджуючого фактору визначається не стільки сумарною кількістю ушкоджень, скільки одночасним співіснуванням декількох осередків ушкодження, тобто на перший план виступає функціональний компонент, взаємодія, що реалізується у функціональному збитку. Концепція травматичної хвороби загальноновизнана сучасною медичною спільнотою. Як і інші захворювання, ТХ характеризується причиною (політравма), морфологічним субстратом (ушкодження), головними патогенетичними механізмами, ступенем тяжкості та клінічними проявами [22, 28, 33].

Труднощі діагностики при полісистемній травмі обумовлені наявністю пошкоджень декількох анатомічних областей тіла, при цьому в межах кожної з областей можуть бути множинні поранення [35, 42]. Згідно з міжнародними рекомендаціями, при обстеженні пацієнта з політравмою необхідно дотримуватися класичної схеми: анамнез, огляд, пальпація, визначення обсягу рухів, м'язової сили, функції опорно-рухового апарату [28, 32, 33, 43]. Необхідно з'ясувати механізм травми і місця діючої сили. Ця схема діє, якщо пацієнт знаходиться в свідомості [42, 44]. Діагностуючи ураження необхідно враховувати, що особливості клінічних проявів пошкоджень різних органів і систем залежать від ступеня порушення свідомості, обумовленого черепно-мозковою травмою та/або ступенем алкогольного сп'яніння, а також синдрому взаємного обтяження [42, 44, 45]. Безперечно,

ускладнює ситуацію потреба екстреного надання невідкладної допомоги у зв'язку з тяжкістю стану потерпілого. При надходженні постраждалого з політравмою важливу інформаційну функцію несуть у собі дані лікаря швидкої допомоги про обставини травми і надану допомогу. Діагностика ПТ на госпітальному етапі будується наступним чином [19, 42, 46].

1. Визначається ступінь тяжкості пошкодження (анатомічна втрата пошкодженого організму).
2. Визначається ступінь важкості стану.
3. Діагностуються всі пошкодження анатомічних областей.
4. Визначається провідне пошкодження.
5. Визначаються пошкодження, що обтяжують протягом провідного пошкодження.
6. Уточнюються супутні захворювання.

Загроза життю пацієнта та полісистемність пошкоджень не дозволяє в повному обсязі регламентувати об'єм і порядок застосування інструментальних обстежень. Основною метою надання медичної допомоги є збереження життя постраждалого, тому лікувальні заходи проводяться паралельно з діагностичними. Загалом діагностична програма включає [33, 41 - 46]:

1. Загальноклінічні обстеження;
2. Катетеризацію сечового міхура;
3. Первинну хірургічну обробку ран з їх ревізією;
4. УЗД;
5. Рентгенографію черепа, ОГК, черевної порожнини та кісток тазу;
6. Комп'ютерна томографія
7. Торако- і лапароцентез;
8. Діагностичну лапароскопію.

Всебічне обстеження для визначення всіх ушкоджень можливо проводити тільки у випадку стабільного стану пацієнта. Тобто, при надходженні пацієнта з політравмою першочерговим є встановлення небезпечних для життя ускладнень, оцінка тяжкості загального стану, виявлення домінуючого ушкодження та діагностика ушкоджень, що обтяжують стан постраждалого. При порушенні вітальних функцій перед обстеженням треба виконати невідкладні дії - інтубацію трахеї, ШВЛ, введення симпатоміметичних

засобів. При нестабільній гемодинаміці обстеження проводять паралельно з протишоковими заходами за принципом: максимальна інформативність при мінімальних витратах часу незалежно від інвазивності [19, 27, 41, 46].

На сьогоднішній день створено велику кількість різних шкал оцінки важкості ушкоджень, однак на практиці використовують лише найпростіші та найінформативніші. Головною метою усіх шкал є оцінка тяжкості стану потерпілих і прогноз ризику розвитку ускладнень або смерті. Важливою додатковою властивістю прогностичних шкал є можливість об'єктивізації оцінки стану пацієнта і проведення моніторингу. Ідеальної шкали немає до сих пір, а однаковий бал важкості ушкоджень різних областей далеко не завжди відповідає значущості цих пошкоджень та впливу їх на безпосередній та віддалений результат [27]. У практиці інтенсивної терапії використовуються стандартні шкали оцінки тяжкості стану: APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - Оцінка гострих фізіологічних змін та хронічних захворювань; SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II - спрощена шкала гострих фізіологічних змін; а також спеціально розроблені для травматології шкали (такі як TRISS - Trauma Injury Severity Score - Шкала оцінки важкості травми; ISS - Injury Severity Score; RTS - Revised Trauma Score, ВПХ-СП – Військово-польова хірургія- стан при надходженні) для прогнозу результату при важкій поєднаній травмі [47].

Основою для розробки APACHE була гіпотеза про те, що ступінь тяжкості гострого захворювання може бути виміряний кількісно за ступенем відхилень від норми в наборі фізіологічних змінних. У зв'язку з тим, що однією з основних функцій інтенсивної допомоги є визначення й лікування загрозливих для життя гострих фізіологічних порушень, система APACHE I базується на об'єктивних даних вимірів фізіологічних показників, тобто при розробці цієї шкали оцінки тяжкості стану хворих ставилося завдання створити універсальну систему. Широкому застосуванню в клінічній практиці шкали APACHE I перешкоджала її значна громіздкість. Тому зусилля авторів були спрямовані на те, щоб спростити й подати клінічно спроможну та разом із тим статистично точну й надійну систему класифікації тяжкості хворих. У результаті проведення роботи, Knaus et al. була представлена система APACHE II, в яку входить 12 основних вимірюваних параметрів: артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихальних

рухів, ректальна температура, парціальна напруга кисню в артеріальній крові (PaO₂), артеріальний рН, гематокрит, рівень натрію та калію сироватки, вміст креатиніну сироватки, кількість лейкоцитів, бал за шкалою коми Глазго. При створенні шкали APACHE II у першу чергу автори прагнули класифікувати групи хворих за ступенем тяжкості захворювань, що дозволило б поліпшити ведення пацієнтів у критичних станах, а також проводити клінічні випробування при дослідженні ефективності лікування. Однак практичне застосування шкали APACHE II у динаміці показало, що бал шкали дозволяє також прогнозувати загальний термін госпіталізації, лікарняні витрати й вартість лікування хворих у ВІТ. Цей прогноз належить, як до загально клінічних госпіталізацій ВІТ, так і до окремих захворювань, у тому числі політравми[47, 48].

Шкала SAPS II була розроблена в 1993 році Le Gall та співавт. Її показники оцінюють через добу перебування пацієнта у ВІТ. Вона здатна відобразити ймовірність летального кінця. В порівнянні зі шкалою APACHE III, результати прогнозування за шкалою SAPS II є більш точними при порівнянні пацієнтів з різними захворюваннями [45, 46]. Методики визначення тяжкості стану APACHE III та SAPS II були розроблені, як універсальні для пацієнтів, що потребують інтенсивного лікування, тому не враховують специфіки перебігу травматичної хвороби [43, 45, 48, 49].

Більшість систем використовують шкалу коми Глазго (ШКГ) або її дані для оцінки ступеня ураження нервової системи. ШКГ часто становить більшу частину в системі APS або в її еквіваленті. Наприклад, ШКГ становить 25% оцінки фізіологічних параметрів в системі APACHE II, 20% в системі APACHE III і 22% в системі SAPS II. Таким чином, ШКГ часто є найбільш важливим прогностичним фактором в оцінці ймовірності летального результату[50].

S.P. Baker зі співавторами в 1974 р. запропонували шкалу тяжкості пошкоджень ISS. Вона використовується для оцінки ступеню пошкоджень у хворих з політравмою. Шкала враховує анатомопографічні пошкодження[49-53]. Організм людини поділяють на 5 областей: шкіра і м'які тканини, голова і шия, груди, живіт, кінцівки. Ступінь тяжкості окремої області оцінюється по 5-бальній

системі (від 0 до 5 балів). Три найвищі показники зводяться в квадрат, і їх сума становить оцінку по ISS: При цьому береться тільки одне пошкодження в одній області тіла. Діапазон ISS - від 1 до 75 балів. При сумі балів > 41 операції не виконують, бо потерпілий знаходиться у критичному стані. На сьогоднішній день шкала ISS вважається «золотим стандартом» і корелює з показниками смертності[50, 52-54]. Відсутність обліку декількох важких ушкоджень одній області, недооцінка ЧМТ, відсутність обліку віку є суттєвими недоліками цієї шкали[53, 54]. Хоча у класичному розумінні ISS використовується з метою прогнозу летальності травми, вона також може використовуватися як показник фактору ризику розвитку посттравматичної поліорганної недостатності[53, 55]. Летальність при кількості балів за шкалою ISS від 50 до 75 в перші години після травми досягає 100%[48, 56]. Незважаючи на те, що шкала ISS не враховує множинних пошкоджень в одній ділянці тіла та вік постраждалого, вона стала важливим кроком на шляху вирішення проблеми оптимізації оцінки тяжкості травми у постраждалих із поєднаною травмою[49].

Для забезпечення кількісної оцінки тяжкості травм шкалою Військово польова хірургія (ВПХ) були розроблені методики оцінки тяжкості отриманих травм за двома критеріями: тяжкість пошкоджень (П) і тяжкість стану постраждалих (СП). Для об'єктивної оцінки пошкоджень вони пропонують використовувати шкалу ВПХ-П (МТ) - механічна травма), ВПХ - П (ОР) для вогнепальних поранень, ВПХ - П (Р) для невогнепальних поранень. А для об'єктивної оцінки тяжкості стану розроблено дві шкали: ВПХ-СП, що дозволяє оцінювати стан постраждалих при надходженні в лікувальний заклад, та ВПХ-СГ, за допомогою якої оцінюється загальний стан у процесі лікування [48, 53, 57]. Шкала ВПХ-СП містить у собі 12 показників (колір шкіри, характер зовнішнього дихання, аускультативні зміни в легенях (дихання), мовний контакт, реакція на біль, зіничний або рогівковий рефлекс, розмір зіниць, характер пульсу, систолічний артеріальний тиск, орієнтовна величина крововтрати, шуми кишкової перистальтики), що оцінюються в інтервалі від 1 до 9 балів. Для оцінки стану,

вищенаведеним ознакам присвоюється визначена кількість балів, потім вони складаються. Отриманий індекс є кількісною характеристикою важкості стану пацієнта на момент обстеження. Ці симптоми, не дивлячись на простоту визначення, еквівалентність трактування та доступність використання в лікувальних установах будь-якого рівня акредитації, мають високу інформативність.

Спираючись на дані міжнародних досліджень, саме серед пацієнтів з політравмою від 25% до 85% постраждалих перебувають у стані алкогольної інтоксикації, 15% - 35% страждають хронічною алкогольною залежністю [31, 33, 34, 37, 40]. Надмірне споживання алкоголю протягом короткого періоду часу може викликати гостре отруєння етанолом, а тривале його зловживання, навіть в субтоксичних дозах, призводить до розвитку хронічної алкогольної інтоксикації (ХАІ). З недавнього часу алкоголізм, ХАІ та алкогольні вісцеропатії об'єднують в одну групу - «алкогольна хвороба». Безперечно, сам факт вживання етанолу, справжні дози алкогольних напоїв часто приховуються самими пацієнтами та їхніми родичами, що часом направляє лікаря по хибному шляху і призводить до невірної діагнозу. Знання об'єктивних критеріїв хронічного зловживання алкоголем допомагає не тільки в діагностиці, а й в попередженні багатьох ускладнень в інтенсивній терапії політравми.

Існує декілька опитувальників, що дозволяють з високою достовірністю не тільки виявити факт зловживання алкоголем, а й врахувати його внесок в генез соматичної патології [58]. Опитувальник CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eyeopener) складається з 4-х питань, розроблений доктором John Ewing, засновником Боулзского Центру Дослідження Алкоголю (Bowles Center for Alcohol Studies), був опублікований в Журналі Американської Медичної Асоціації у 1982. Він є визнаним інструментом скринінгу для виявлення алкогольної залежності, який здатен виявити 9 з 10 людей зі зловживанням алкоголем та має чутливість 87% та специфічність 94%[58, 59, 60].

Для раннього виявлення осіб групи ризику і осіб, що зловживають алкоголем, широко використовується тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test),

розроблений в 1989 році робочою групою ВООЗ [58,61]. Тест містить серію з 10 питань: три питання по споживанню, чотири питання по залежності і 3 питання щодо проблем, пов'язаних з вживанням алкоголю[51,52]. Згідно з результатами проведених досліджень, цей тест має достатньо високу чутливість 95% та специфічність 93% саме серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії[51, 63-65].

До об'єктивних критеріїв хронічної алкогольної інтоксикації відносять «алкогольні стигми»: розширення судин обличчя та носа, ін'єкція склер, гіпертрофія привушних залоз, атрофія м'язів плечового поясу, яскраві телеангіектазії, гінекомастія, контрактура Дюпюїтрена та ін. [66, 67]. Для уніфікованої оцінки фізикальних проявів надмірного вживання алкоголю широко використовується розроблений французькими дослідниками тест «Сітка LeGo». Даний тест складається з набору об'єктивних фізичних ознак, характерних для хронічної алкогольної інтоксикації. Вони досить легко визначаються при зовнішньому огляді та елементарному обстеженні. Виявлення від 1 до 3 ознак даного тесту вказує на те, що пацієнт вживає алкоголь в малих дозах. При поєднанні 7 і більше ознак тест розцінюється як позитивний і свідчить на користь систематичного вживання алкоголю і наявності хронічної алкогольної інтоксикації[66].

Біохімічним підтвердженням хронічної інтоксикації алкоголем вважають: збільшення активності АСТ над АЛТ у 1,5-2,0 рази (коефіцієнт Де Рітіса), підвищення гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), збільшення середнього корпускулярного обсягу еритроциту [58, 68, 69]. Високою чутливістю та специфічністю володіє тест на визначення вуглевододефіцитного (десіалізованного) трансферину сироватки крові - з'єднання трансферину з ацетальдегідом, що призводить до накопичення заліза в печінці та ацетальдегід-модифікованого гемоглобіну [58, 56].

1.3. Інтенсивна терапія поєднаної абдомінальної, торакальної та скелетної травми у постраждалих із алкогольним анамнезом

Спираючись на дані літератури, підбір оптимальної лікувальної тактики у потерпілих з полісистемною травмою стає складним завданням внаслідок різноманітного поєднання пошкоджень та дефіциту часу для прийняття рішень [27, 43, 56, 57, 58]. До факторів, що впливають на лікування можна віднести тяжкість анатомічних пошкоджень, їх поєднання, тяжкість стану постраждалого та діагностико-лікувальні потужності медичного закладу [56, 71]. Зазначено, що рання діагностика і усунення тканинної гіперперфузії протягом 24-х годин покращують прогноз у пацієнтів з тяжкою травмою [27, 55, 61, 68]. Світовими вченими розроблена система надання допомоги постраждалим з поєднаними і множинними травмами. Запропоновано методи сортування постраждалих по тяжкості травми, апробовані різні методики визначення часу, характеру і обсягу оперативних втручань на ряду з розробленням тактики інтенсивної терапії. Медичні фахівці в інтенсивній терапії ПТ виділяють декілька концепцій, а саме: «золотої години» та «damage control» [46, 70, 73].

В основі поняття "золотої години" полягає твердження, що прогноз перебігу ТХ поліпшується зі зменшенням часу до остаточної госпіталізації, саме тому протягом 60 хвилин у постраждалих мають бути відновлені функції забезпечення життєдіяльності - при ігноруванні цієї умови в клітинах і тканинах запускаються незворотні зміни, що призводять до летальних наслідків [46, 73, 74, 75]. Ця концепція покладена в основу організації невідкладної допомоги важко-травмованих осіб [76, 77], згідно якої потерпілих мають доставити до лікувального закладу протягом 18-45 хвилин [46, 76, 77, 78].

В основі виникнення концепції «damage control» лежать патофізіологічні механізми, що розвиваються при ПТ: розвиток ацидозу, гіпотермії і коагулопатії. У цій стратегії виділяють два напрямки: «damage control resuscitation» та «damage control surgery» [76, 78-83]. Остання передбачає застосування тактики багатоетапного хірургічного лікування зі скороченням обсягу першого оперативного втручання, яке проводиться виключно задля відновлення

фізіологічних функцій (хірургічний гемостаз, зовнішня фіксація переломів кісток, тощо), а не анатомічної цілісності органів і тканин, а більш складне оперативне лікування хворий отримує після стабілізації загального стану [46, 80, 83, 84]. Проведення повторних операцій деякі автори пропонують проводити в терміни від 24-48 годин, інші рекомендують період в 48-96 годин, чекаючи повної стабілізації [78, 85-93]. При порівнянні тактики тотальної хірургічної допомоги і тактики етапного лікування виявилось, що крововтрата знизилась у 10 разів та значно скоротилось число післяопераційних ускладнень [83, 88, 91, 93]. Інфузійно-трансфузійна терапія у концепції «Damage control resuscitation» передбачає дотримання алгоритму: зігрівання тіла, корекція ацидозу, допустима гіпотензія (обмеження інфузійної терапії з метою підвищення системного артеріального тиску), малооб'ємна інфузійна терапія, гемостатична ресусцитація (переливання еритроцитарної маси, СЗП та тромбоцитарної маси у співвідношенні 1:1:1), а також застосування факторів згортання rFVIIa, концентрату фібриногену і кріопреципітату, під контролем тромбоеластографії та показників згортання крові[76-80, 92-103].

Типовим явищем при ХАІ є електролітний дисбаланс: гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпофосфатемія та гіпомагніємія[67]. Вони є наслідком дефіциту харчування і порушень кислотно-лужного балансу як під час тривалого вживання алкоголю, так і після припинення. Дефіцит мінералів та вітамінів також викликає різні порушення метаболізму та біологічних функцій[32, 34, 104]. Провідною ознакою є дефіцит фолатів - до 30% хворих з ХАІ страждають на мегалобластну анемію. Причинами дефіциту фолатів є зменшення їх надходження з їжею, порушення всмоктування і виснаження запасів даних сполук в організмі внаслідок ураження печінки.. Для пацієнтів, які тривалий час вживають алкоголь характерна залізодефіцитна анемія, яка є результатом харчового дефіциту та порушень обміну заліза[67, 68]. Тому пацієнти з політравмою та ХАІ повинні отримувати адекватну нутритивну підтримку, збалансовану за мінеральним та вітамінним складом. За даний ним Європейської асоціації фахівців ентерального і парентерального харчування, більшість хворих відділень інтенсивної терапії мають нутритивну

недостатність. У пацієнтів з політравмою енергетична потреба становить 150 - 170% від належних показників основного обміну, і розраховуються за формулою Харріса - Бенедикта[98].

1.4. Ускладнення у постраждалих з травматичною хворобою та алкогольною інтоксикацією та їх профілактика

Помічено, що полісистемна травма характеризується розвитком важких життєзагрожуючих ускладнень у гострому та ранньому періодах ТХ. Неінфекційні ускладнення, зазвичай, розвиваються в гострому та початку раннього періоду ТХ, а інфекційні ускладнення виникають у ранньому періоді ТХ, при цьому значно погіршуючи прогноз для життя. Саме прогнозуванню ускладнень у пацієнтів з тяжкою поєднаною травмою у всьому світі приділяється велике значення, адже забезпечення медичних працівників належною інформацією щодо діагностики та профілактики ускладнень визначає успіх всього комплексу проведених лікувальних заходів у потерпілих з тяжкою ПТ. Встановлено, що в гострому періоді ТХ на летальність, в більшій мірі, впливає тяжкість отриманих ушкоджень, в подальшому перебіг політравми визначають потенціал адаптаційних механізмів і розвиток життєво небезпечних ускладнень[71, 105].

Згідно з класифікацією Соколова, виділяють[27]:

I. Ускладнення, небезпечні для життя

1. Неінфекційні

1.1 Постгеморагічна анемія

1.2. Гемо-пневмоторакс, гемоплеврит

1.3. Венозний тромбоз, ТЕЛА

1.4. Жирова емболія

1.5. Гострі виразки шлунково-кишкового тракту

1.6. Стриктурна трахеї

2. Інфекційні

2.1. Нозокоміальна пневмонія і трахеобронхіт

2.2. Посткатетеризаційний цистит

2.3. Центральні і периферичні флебіти

2.4. Сепсис

2.5. Дисбактеріоз

2.6. Пролежні

2.7. Інші

3. Післяопераційні травматичні ускладнення

4. Інші

4.1. Алкогольний і змішаний делірій

4.2. Ускладнення, пов'язані з терапевтичними захворюваннями, попередніми травмі

II. Ускладнення, що не несуть загрозу для життя

5. Специфічні ортопедичні(технічні, порушення консолидації, остеомієліт, функціональні).

Одним із грізних ускладнень перебігу травматичної хвороби є розвиток синдрому жирової емболії [96, 101, 105]. За даними літератури, жирові вкраплення виявляються у 80-90% випадків у пацієнтів з переломами кісток кінцівок при гістологічному дослідженні, проте, за сприятливого перебігу у переважній більшості потерпілих жирові краплі самостійно розчиняються [105-110]. Лише у 4-8% постраждалих, за певного збігу обставин, може маніфестувати синдром жирової емболії, який, у 10-36% випадків призводить до фатальних наслідків [108, 110-112]. Ускладнення протікає під маскою пневмонії, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, гострою енцефалопатією, яку у пацієнтів з ХАІ можна переплутати з алкогольним делірієм [110, 112]. Одним із ефективних методів лікування цього ускладнення виступає обмінний плазмаферез, яким користуються у 60% постраждалих з діагностованою жирової емболією [108, 110, 112]. Основним доказовим методом профілактики є стабілізація переломів великих кісткових фрагментів [110-118].

Тромбози глибоких вен нижніх кінцівок, головного мозку, а також тромбоемболії легеневої артерії залишаються загрозливими для життя пацієнтів

ускладненнями ТХ [119, 120]. При множинних переломах кісток кінцівок та тазу у постраждалих спостерігаються великі пошкодження м'язів та клітковини. Тривалий ліжковий режим, гіподинамія сприяють пошкодженню стінок судин і уповільненню кровотоку, потраплянню в кров великої кількості тканинного тромбопластину, активації системи гемостазу [119-122]. Це зумовлює схильність до тромбозу глибоких вен. Звертає на себе увагу той факт, що клінічно венозний тромбоз у більшості постраждалих з ПТ протікає безсимптомно. Частота виникнення тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у постраждалих з політравмою становить від 60 до 90% [118, 121-126]. Сучасна стратегія профілактики тромбозів передбачає комплексний вплив на елементи системи регуляції агрегатного стану крові, ендотелій судинної стінки, тромбоцити та плазмові фактори згортання крові [127-129]. Розрізняють фізичні методи (еластична компресія, електростимуляція литкових м'язів) та фармакологічні методи, які представлені низькомолекулярними декстранами, дезагрегантами, нефракціонованим гепарином і низькомолекулярним гепарином, а також непрямыми антикоагулянтами [120, 123-132].

Ще одним важливим чинником, який призводить до летальних випадків виступають інфекційні ускладнення ПТ [133-141]. Інфекційні ускладнення у постраждалих із ПТ та ХАІ мають досить широкий нозологічний спектр, серед них на бронхолегеневі захворювання (пневмонії, трахеобронхіти, плеврити, респіраторний дистрес синдром дорослих та ін.) припадає від 47 до 90% [140, 143, 144]. Інфекційні ускладнення ТХ у постраждалих з ПТ в більшості випадків закінчуються розвитком сепсису, що є негативним для життя прогнозом. Розвиток важкого сепсису при ПТ є основною причиною смерті в ранньому і пізньому періоді травматичної хвороби і становить 90,9% від загальної кількості загиблих у строки більше 12 діб від моменту отримання травми [135-138, 141]. Саме тому потерпілі з ПТ та ХАІ в анамнезі потребують проведення ранньої комплексної профілактичної терапії, що включає замісну імунну та етіотропну антибактеріальну терапію, що дозволить знизити летальність при тяжких поєднаних пошкодженнях [134, 137, 138, 141, 142].

У постраждалих з ПТ та вживанням алкоголю в анамнезі, в умовах невідкладної госпіталізації та різкого припинення вживання алкоголю формується стан відміни алкоголю(СВА) - комплекс психопатологічних, неврологічних, вегетативних і соматичних розладів, які з'являються після повного або часткового припинення прийому алкоголю [143-147]. СВА характеризується різними симптомами, які варіюють від легкої до важкої інтенсивності, в залежності від декількох факторів, включаючи кількість, частоту і тривалість вживання алкоголю, а також кількість попередніх епізодів абстиненції, а також індивідуальні відмінності в вразливості [148]. Ознаки синдрому відміни формуються в період від 6 до 72 годин з моменту останнього вживання [35, 145].

Розрізняють три запропоновані фізіологічні підстави для прояву симптомів алкогольної абстиненції: збудження ЦНС, адренергічна гіперактивність і делірій, які можуть бути віднесені до різних нейротрансмітерів, і вони селективно реагують на різні види фармакотерапії [149-151]. Збудження ЦНС може бути вторинним по відношенню до дефіциту активності ГАМК [152], тоді як збільшення рівня адреналіну ЦНС викликає адренергічну гіперактивність. Гіперчутливість і підвищена активність NMDA-рецепторів деяких підтипів цих рецепторів пов'язані з делірієм [153]. Це одночасне залучення кількох інших нейротрансмітерів, крім GABA і NMDA, як, наприклад, норадреналін, ацетилхолін і дофамін, а також гормони і електроліти [154] впливає на ступінь виразності клінічних проявів і може по-різному проявлятися у пацієнтів.

У постраждалих з ПТ делірій носить найчастіше змішаний характер. Вирішальну роль у його формуванні відіграє алкогольна абстиненція, але до неї приєднуються фактори ТХ (крововтрата, надходження до кров'яного руслу продуктів розпаду тканин, біль, тощо), метаболічні порушення(гіперкальціємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіпоглікемія або гіперглікемія), гіпоксія, інфекційні ускладнення (пневмонія, сепсис і ін .) [27, 146, 155, 156].

Одними з перших симптомів АД є незрозуміле занепокоєння, передчуття лиха, погіршення сну, які прогресують до затьмарення свідомості, порушення сприйняття та вираженого збудження. Клінічно АД проявляється розвитком

галюцинацій (як правило, зорові), дезорієнтацією, тахікардією, гіпертензією, помірною лихоманкою, збудженням, загальним тремором, гіпергідрозом, нетриманням сечі [149-164].

Етанол виступає депресантом центральної нервової системи, який здатний викликати ейфорію і збудження при низьких концентраціях у кров'яному руслі у зв'язку зі зв'язування глутамату з NMDA-рецепторами; при більш високих концентраціях це призводить до гострої інтоксикації шляхом потенціювання ефектів гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), особливо в рецепторах з дельта-субодиницями [67,146, 155, 157,158]. Тривале вживання алкоголю призводить до розвитку толерантності та фізичної залежності, які можуть бути результатом компенсаторних функціональних змін за рахунок пригнічення рецепторів ГАМК і підвищеної експресії рецепторів NMDA, з утворенням більшої кількості глутамату для підтримки нейротрансмітерного гомеостазу центральної нервової системи [157, 158, 164]. Наслідком є інтоксикація, порушення когнітивних функцій і процесів навчання [69, 144, 145, 165]. Хронічне виснаження NMDA чинить токсичний вплив на нейрони, приводячи до їх загибелі, розвитку синдрому Верніке-Корсакова, помутніння свідомості і дегенерації мозочка при схильності до судом в разі припинення вживання [161, 165-170]. Біохімічні закономірності патогенезу алкогольного делірію (АД) не з'ясовані до кінця. На сьогоднішній день найбільш переконливим механізмом патогенезу АД є розвиток глибоких порушень метаболічних процесів в організмі, порушення нормального ходу біохімічних реакцій з переважанням катаболічних процесів, розпадом значної кількості білків і накопиченням внаслідок цього в організмі недоокислених продуктів обміну, аміаку, пептидів середньої молекулярної маси, вільних радикалів, які володіють досить високою токсичністю [156-161, 166]. Поряд з метаболічними порушеннями велике значення має притаманний хворим на хронічний алкоголізм комбінований гіповітаміноз В1, В2, В6, В12, С, який призводить до обмінних порушень амінокислот, це сприяє зниженню вмісту ГАМК в головному мозку, викликаючи підвищену судомну готовність, а також схильність до психотичних форм реагування, призводить до порушень анаеробного енергообміну, до уповільнення

утилізації клітинами глюкози, нестачі холінергічної нейромедіації [159]. В умовах наростаючої гіпоксії та виражених розладів мікрогемодинаміки дуже серйозні порушення виникають з боку енергетичного метаболізму. Метаболічною передумовою виникнення клітинного енергодефіциту є дефіцит ацетил-КоА, низька активність NAD-залежних ферментів (пов'язана з недостатністю піридинових та флавінових нуклеотидів у клітинах), а також порушення аеробного метаболізму глюкози. На тлі зневоднення організму відбувається порушення водно-електролітного балансу в клітинах головного мозку, як наслідок виникає їх перевантаження і внутрішньоклітинний набряк [157, 162]. Гіпоксія головного мозку і токсикоз сприяють підвищенню проникності судинної стінки і набряку мозку, який в свою чергу, погіршує вегетативну регуляцію. Крім того, відбувається зміни метаболізму катехоламінів в сторону підвищення концентрації дофаміну [146, 157, 169].

Саме тому, знання ключових моментів патологічного процесу при АД може допомогти в профілактиці даного ускладнення. Для попередження розвитку делірію у пацієнтів з ХАІ та ПТ в інтенсивній терапії додатково використовують корекцію порушень церебрального метаболізму (вітаміни В1, В2, В6, рибоксин), детоксикацію та корекцію порушень водно-електролітного балансу [34, 164, 167, 170-173].

1.5 Інтенсивна терапія алкогольного делірію

Седация виступає базовою терапією у пацієнтів зі станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. Підтримуючі заходи включають стабілізацію та лікування супутніх патологій, дезінтоксикаційну терапію, а також повноцінну нутритивну підтримку [12, 174]. Цілі лікування алкогольного делірію полягають у контролі збудження, зниженні ризику судом і зниженні смертності. Найпоширенішими і перевіреними роками засобами лікуванням алкогольного делірію є бензодіазепіни, які є агоністами ГАМК-рецепторів і забезпечують седативний, протисудомний, анксиолітичний та міорелаксуючий ефекти [174]. У світі застосовують: хлордіазепоксид, лоразепам, мідазолам, діазепам. Їх можна

вводити за симптомам-тригерним протоколом, або з використанням сталих доз у рівні проміжки часу. У схемі симптом-залежного протоколу, ліки зазвичай призначають, коли оцінки CIWA більше 8 [175]. При використанні фіксованої схеми бензодіазепіни вводять через певні проміжки часу, а додаткові дози дають залежно від тяжкості симптомів абстиненції [176].

У більшості випадків СВА може бути краще керованим саме під час застосування симптом-залежного протоколу, оскільки він призводить до введення менших доз ліків, меншої тривалості лікування [174, 177] і зменшує ризик виникнення надлишкової седації пацієнта, оскільки лікарський засіб дозується і вводиться в залежності від тяжкості симптомів абстиненції, оцінених загальноприйнятими шкалами. Однак існують дані, згідно з якими краще використовувати фіксовану схему дозування, якщо моніторинг симптомів абстиненції не може бути виконаний точно, що може бути обумовлено неадекватним кадровим забезпеченням, недостатньою підготовкою персоналу і фахівців, амбулаторними установками, спільними медичними або психічними захворюваннями. Шкала CIWA-Ar може допомогти індивідуалізувати лікування при детоксикації алкоголю в залежності від тяжкості СВА і знизити ризик виникнення судом і делірію [174]. На основі численних випробувань було показано, що схеми седації за симптомам-залежним протоколом, вимагають меншої кількості ліків із меншою тривалістю лікування [178]. Пацієнтам із значними потребами в седації необхідний моніторинг у відділенні інтенсивної терапії, особливо якщо є супутні захворювання. Однак, деякі пацієнти є рефрактерними до лікування бензодіазепінами. Крім того, зростаючі дози бензодіазепінів можуть призвести до пригнічення дихання, що вимагає інтубації та штучної вентиляції легень. У тих пацієнтів, у яких АД не реагує на бензодіазепіни, можуть бути ефективними барбітурати, такі як фенобарбітал у поєднанні з бензодіазепіном [174, 178]. Іншою альтернативою є використання пропофолу в поєднанні з бензодіазепінами, однак для цього в більшості випадків виникає потреба у штучній вентиляції легень [179].

Сучасні дослідження демонструють ефективність альфа-2-агоністів центральної дії, таких як клонідин і дексмедетомідин [180]. Було показано, що дексмедетомідин працює разом з бензодіазепінами в дозах до 0,7 мікрограмів на кілограм на годину без необхідності штучної вентиляції легень [14, 15, 180-182]. Доведено, що додавання дексмедетомідину в якості адюванту до бензодіазепіну знижує кількість введеного бензодіазепіну, зменшує кількість пацієнтів, які потребують інтубації трахеї та ШВЛ, і зменшує тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальну тривалість перебування в стаціонарі [181, 183, 184]. Однак застосування дексмедетомідину також викликало шкідливі побічні ефекти, такі як гіпотензія і брадикардія [182, 185]. Отримано дані, які свідчать, що використання дексмедетомідину в якості моноседації delirium tremens є перспективним; однак, необхідно проводити додаткові дослідження щодо безпеки та ефективності його використання [14, 15].

1.6 Стан вуглеводного метаболізму, перекисного окислення, антиоксидантного захисту, генерації активних форм кисню в еритроцитах, та нейроімунологічні механізми при стані відміни алкоголю, ускладненому алкогольним делірієм.

Відповідно до даних ВООЗ, які узгоджуються з інформацією українських фахівців, хронічне зловживання алкоголем є нагальною проблемою серед людей працездатного віку, що опосередковує порушення функціонального стану ряду органів та систем. Не викликає сумніву, що наявність в анамнезі хронічного алкоголізму може суттєво впливати на перебіг, прогноз та тривалість основного і супутніх патологій, провокувати неадекватну відповідь на терапію та обумовлювати недостатню ефективність застосовуваних лікарських засобів [186, 187, 188].

Згідно з сучасними уявленнями, політравма характеризується формуванням виразної системної запальної відповіді та розвитком дисбалансу антиоксидантно-прооксидантної системи, наслідком чого є виразний окисний стрес. Крім того,

даний стан характеризується розвитком гіпоксії, яка має як гострі, так і відтерміновані наслідки для організму. У випадку поєднання зазначених патологій – політравми та хронічного алкоголізму, виразність біохімічних порушень значно поглиблюється [189].

Добре відомо, що на тлі важких поєднаних травм формується потужна запальна відповідь, яка опосередковує прогресуючі локальні та системні патологічні зміни, що характеризуються міграцією макрофагів та нейтрофілів, збільшенням продукції та вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема – інтерлейкінів (ІЛ)-6, ІЛ-8, ІЛ-1 β , фактору некрозу пухлини (ФНП)- α та NF- κ B [190].

Відповідно до даних наукової літератури, за фізіологічних умов процеси метаболізму супроводжуються продукцією ряду високореактивних сполук, зокрема, активних форм кисню (АФК), реактивних форм азоту (РФА) та інших сполук з високою реакційною здатністю, що здатні ушкоджувати біомолекули та структурні компоненти клітин. Визначено, що основними представниками вільних радикалів в організмі є супероксидний аніон-радикал, гідроксильний радикал, перекис водню, Нітроген оксид, пероксинітрит, ліпідний пероксид тощо. З точки зору генерації даних сполук, найбільше значення мають ланцюг переносу електронів, НАДФ-оксидазна система, каскад арахідонової кислоти та ксантинооксидазна система [191].

Останнім часом визначено, що превалювання прооксидантних факторів призводить до розвитку окисного стресу, прогресування якого за фізіологічних умов обмежується наявністю ферментних та неферментних систем антиоксидантного захисту, зокрема – супероксиддисмутази (СОД), каталази, відновленого глутатіону (GSH), глутатіонпероксидази, пероксиредоксинів, глутатіонредоксинів і гем-оксигенази [192]. Проте, у разі травматичного ушкодження, активація вільнорадикальних процесів перевищує захисні можливості організму, наслідком чого є окислювальне руйнування фосфоліпідів клітинних мембран, що призводить до порушення їх функціонального стану та у більшості випадків – загибелі клітин. За таких умов окисні ушкодження клітинної мембрани набувають характеру ланцюгової реакції переважно за рахунок реакції

ліпідів мембрани з киснем, що призводить до утворення ліпідного пероксиду, який провокує подальше утворення специфічних альдегідів, які порушують структуру білків [191]. Крім того, Bedreag Ovidiu Norea та співав. зазначено, що окиснення сульфгідрильної групи цистеїну призводить до порушення структури білків. Зазначені патологічні зміни також суттєво впливають на енергозабезпечення клітин, одним із наслідків чого є запуск проапоптичних механізмів [191].

У пацієнтів із політравмою окисний стрес носить двоххвиловий характер – він запускається в момент травматичного ушкодження, а в період після травми, вторинні окисні ушкодження можуть формуватися як окреме відгалуження патогенезу від органічних травматичних ушкоджень, збільшуючи летальність, навіть не незважаючи на успішно проведене хірургічне втручання, що обумовлено розвитком гіперзапального стану, первинно викликаного травмою [191]

За таких умов очікуваною є інтенсифікація вільнорадикальних процесів, наслідком чого є активація перекисного окиснення ліпідів, що призводить до значного зниження плинності клітинної мембрани, підвищення її проникності та вивільнення клітинних лізосом, розчинення структурних компонентів і утворення великої кількості активних форм кисню та альдегідів, які у свою чергу активують каспазу, що індукує апоптоз.

У науковій літературі наявні дані як експериментальних, так і клінічних досліджень щодо суттєвого підвищення вмісту малонового діальдегіду (МДА) за політравми. Даний альдегід розглядається як один із основних маркерів окисного стресу, тригерним механізмом якого є загальний прозапальний стан, спровокований вивільнення медіаторів запалення[192].

У ряді наукових джерел наявна інформація щодо вірогідних змін активності антиоксидантних ферментних систем, однак зазначені зміни суттєво залежать від періоду дослідження, оскільки на ранніх етапах патології у пацієнтів із поєднаною травмою може спостерігатись значне вивільнення супероксиддисмутази (СОД) та каталази, що, очевидно, може розглядатись як компенсаторна реакція організму у відповідь на гострий окисний стрес. Із часом їх активність знижується внаслідок виснаження компенсаторних можливостей організму, що супроводжується

порушенням антиоксидантно-прооксидантної рівноваги в бік активації вільнорадикальних процесів.

Важливо відмітити, що у пацієнтів, які мають в анамнезі хронічний алкоголізм, такі коливання активності антиоксидантних ферментів не є типовими, що очевидно, обумовлено, виснаженням запасів ряду мікроелементів, зокрема, селену, цинку та купруму (деякі з них є компонентами ферментних систем метаболізму етанолу), відповідно, у даної категорії пацієнтів активність СОД буде суттєво пригнічена [194, 195]. Також відомо, що хронічний алкоголізм супроводжується виснаженням глутатіонової антиоксидантної системи, що було продемонстровано у ряді досліджень. У зазначеної категорії пацієнтів було виявлено суттєве зниження молярного окислювально-відновного відношення $GSH/(GSH+2GSSG)$. Слід відмітити, що зазначені зміни, які свідчать про виснаження запасів відновленого глутатіону, спостерігались не лише у периферичних тканинах, але і в головному мозку, що автори трактують як один із пускових механізмів розвитку характерних неврологічних порушень. Також у експериментальних роботах підтверджено зниження активності каталази у осіб, що хронічно зловживають алкоголем [196-198].

Відомо, що за умов політравми найбільша кількість ускладнень розвивається саме у ранньому періоді травматичної хвороби, що пов'язано із шоком, інтоксикацією та гіпоксією. Відомо, що гіпоксія призводить до порушення енергозабезпечення клітин внаслідок зниження ефективності окисного фосфорилування, віддаленими наслідками чого є активація проапоптотичних змін та загибель клітин [199]. Відповідно до результатів клінічних та експериментальних досліджень, компенсаторні зміни на тлі гіпоксії включають модуляцію вуглеводного обміну, зокрема – інтенсифікацію анаеробного гліколізу. Закономірним наслідком даних змін є зсув співвідношення лактат/піруват (із переважанням лактату), що з точки зору енергозабезпечення клітин є не вигідним. Саме тому, у пацієнтів з політравмою відмічається накопичення лактату, як результат прогресуючої гіпоксії тканин. Зважаючи на те, що за хронічного алкоголізму також має місце порушення трофіки тканин та розвиток гіпоксії, у

пацієнтів із поєднанням політравми та алкоголізму ці зміни будуть ще більш виразними. Крім того, за умов зловживання алкоголем дуже типовим є пригнічення функціонування піруват- та альфакетоглутаратдегідрогеназних комплексів через нестачу коферментів, що входять до його складу, зокрема – тіамініпрофосфату (абсорбція тіаміну з ШКТ виразно знижується за прийому алкоголю) [200, 201]. Тому для даної категорії пацієнтів характерним буде накопичення пірувату у тканинах, що з одного боку свідчить про порушення функціонування циклу трикарбонових кислот, а з іншого спричиняє клінічні прояви у вигляді периферичної нейропатії та симптомокомплексу синдрому Верніке-Корсакова [199, 201, 202].

Компенсаторні механізми, залучені до нівелювання гіпоксії, включають модуляцію спорідненості гемоглобіну до кисню у периферичних тканинах, що реалізується шляхом залучення універсального механізму – активації утворення 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФГ), який є одним із продуктів анаеробного окиснення глюкози у еритроцитах та алостеричним регулятором спорідненості гемоглобіну до кисню [203]. Відповідно, підвищення рівня 2,3-ДФГ прямо корелює із ступенем та виразністю гіпоксії, а також опосередковано свідчить про зниження рівня АТФ у еритроцитах. Важливо відмітити, що згідно з сучасними уявленнями, динаміка змін співвідношення лактат/піруват є маркером адекватності підбору та ефективності фармакотерапії, а також дозволяє оцінити прогноз перебігу захворювання у пацієнтів із політравмою. А зміни концентрації 2,3-ДФГ та АТФ дозволяють судити про ступінь реалізації адаптаційно-компенсаторних механізмів за умов гіпоксії [203-205]. Суттєвою проблемою пацієнтів, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії з політравмою, є підбір адекватної садації та призначення препаратів, що сприяють нормальному сну. Відомо, що травматична хвороба, особливо у ранньому періоді, супроводжується дисрегуляцією ГАМК- та глутаматергічної системи. Зокрема, спостерігається суттєве зниження рівня ГАМК, наслідком чого є розгальмування нервової системи та безсоння [206]. В той же час, оверекспресія глутамату може спричинити явище ексайтотоксичності, яка обумовлює надмірне збудження, марення, а у тривалій перспективі – пошкодження

та загибель нейронів. Саме тому, до протоколів лікування включають ГАМК-ергічні агенти. Проте, згідно результатів досліджень останніх років дані сполуки, зокрема, бензодіазепінового ряду, дестабілізують нейрони, порушуючи перехід до сну і підвищують гальмівний тонус в центральній нервовій системі, сприяючи когнітивній дезінтеграції [207]. Крім того, деякі автори зазначають, що введення високих доз ГАМК-ергічних препаратів асоційоване із виникненням марення та галюцинацій. Саме тому, на теперішній час з метою попередження потенційних небажаних ефектів ГАМК-ергічних препаратів, до складу медикаментозної терапії включають препарати інших груп, зокрема – агоніст α_2 -адренорецепторів дексмететомідин, який не проявляє зазначених побічних ефектів щодо ЦНС [206-209].

Відповідно до сучасних уявлень, при АД відбувається органічне пошкодження церебральної тканини. У патогенезі зазначеного явища значну роль можуть відігравати аутоімунні порушення [210-213]. Сучасні дослідження дозволяють розглядати алкогольну хворобу як нейроімунопатологічний синдром. Існує думка, що при ХАІ на тлі нейрогенного імунодефіциту розвивається аутоімунний стан з підвищенням рівня антитіл до мозкової тканини у відповідь на викид аутоантигенів в результаті тканинної деструкції. Внаслідок цього змінюється проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), іонних каналів, порушується нейротрансмісія і забезпечення нейронів макроергічними сполуками [210, 214]. Порушення гематоенцефалічного бар'єр при цьому починається з мієлінової оболонки нейронів, в зв'язку з чим в крові може наростати рівень основного білка мієліну (MBP) та ауто антитіл до нього [212]. Серед нейроспецифічних білків найбільш вивченими в біохімічному та імунологічному плані є гліофібрілярний кислий протеїн (GFAP) - білок гліальних філаментів диференційованих астроцитів і нейроспецифічна енолаза (NSE) - білок, специфічний для «зрілих» нейронів та нейрогліальний білок S100 β – специфічний білок астроцитарної глії [210-217].

GFAP – маркер пошкодження тканини головного мозку. Цей білок є структурним компонентом диференційованих клітин астроцитарної глії [211, 217]. У свою чергу, гліальні астроцити є невід'ємною частиною складної динамічної

системи – гематоенцефалічного бар'єру. Відомо, що астроцити виконують функцію клітин-супутників по відношенню до нейронів. Їх основним біологічним завданням є створення оптимального мікросередовища навколо нейрону. Інтимний зв'язок астроцитарних гліоцитів, з одного боку, з церебральними капілярами, а з іншого - з нейронами, дозволяє клітинам контролювати інтенсивність газообміну, водно-іонний баланс, амінокислотний і енергетичний склад нейронального періцелюлярного простору. Таким чином, порушення цілісності мембран астроцитарних клітин, зареєстроване за наявності підвищеної концентрації нейроспецифічного гліального фібрилярного кислого білка в сироватці крові, свідчить про порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру та є предиктором загибелі нейрональних клітин[211, 218]. Динамічне визначення концентрації даного білка в крові дозволяє оцінювати тяжкість ушкодження головного мозку при розвитку гіпоксично ішемічних уражень [219].

Основним маркером пошкодження власне нейронів є нейрон специфічна енолаза[220]. Нейроспецифічна енолаза (NSE) - внутрішньоклітинний фермент центральної нервової системи, присутній в клітинах нейроектодермального походження (нейронах головного мозку і периферичної нервової тканини). Є нейроспецифічним маркером. NSE - це єдиний відомий в даний час загальний маркер всіх диференційованих нейронів[221]. При захворюваннях, пов'язаних з безпосереднім залученням нервової тканини в патологічний процес, якісне та кількісне визначення цього білка в сироватці крові надає цінну інформацію про ступінь вираженості ушкоджень нейронів і порушень загальної цілісності гематоенцефалічного бар'єру[222, 223]. Також NSE характеризує ступінь постішемічного пошкодження мозку. Цей показник може підвищуватися і при деяких інших неврологічних процесах (епілепсія, субарахноїдальний крововилив[224]. Є також маркером дрібноклітинного раку легені, нейробластоми [225]

Нейрогліальний білок S100B (білок, що зв'язує кальцій), виробляється і виділяється головним чином гліальними клітинами і клітинами Шванна центральної нервової системи [226, 227]. Доведено, що цей білок є специфічним

біохімічним маркером при травматичних пошкодженнях головного мозку, навіть незначних, що грає важливу роль в прогнозуванні ускладнень та результатів лікування. Крім того, підвищений рівень сироватки S 100 β був також виявлений при гипоксичному пошкодженні головного мозку після зупинки серця, при хірургічних операціях на серці під час і після аорто-коронарного шунтування, при інсультах, при субарахноїдальних крововиливах [210, 216, 219, 223].

Резюме до Розділу 1

Аналіз сучасного стану проблеми свідчить про те, що, травматизм є однією з основних проблем охорони здоров'я і вносить вагомий внесок у смертність населення. Незважаючи на досягнуті успіхи на ниві діагностики і організації спеціалізованої допомоги, недостатньо зрозумілими є патогенетичні механізми адаптивних процесів при травматичній хворобі, в зв'язку з чим підходи і лікувальна тактика потребують уточнення та стандартизації. Зокрема, довготривале алкогольне споживання може істотно вплинути на перебіг травматичної хвороби. Алкогольна інтоксикація істотно змінює клініку та перебіг політравми, тому таким постраждалим потрібно проводити детальне обстеження. За даними наукової літератури, за умов поєднання цих патологій, у пацієнтів спостерігаються стійкі порушення ряду метаболічних ланок, які віддзеркалюються змінами маркерних біохімічних показників. Зокрема, за цих умов має місце виразний окисний стрес, що підтверджується зростанням вмісту МДА та пригніченням ферментних систем антиоксидантного захисту (СОД, каталаза, глутатіон-редуктаза), стійка гіпоксія призводить до зростання 2,3-ДФГ та зсуву співвідношення лактат/піруват в тканинах, а також відбувається порушення функціонування ГАМК- та глутаматергічних систем. В цілому, зазначені зміни свідчать про глибокі ушкодження тканин, що потребують раціональної медикаментозної корекції для попередження необоротних патологічних змін та загибелі клітин.

Основна сучасна концепція надання медичної допомоги пацієнтам з політравмою та вживанням алкоголю в анамнезі – максимально швидке транспортування постраждалих до структурного підрозділу для надання

спеціалізованої медичної допомоги при політравмі, де виконуються всі види діагностики, інтенсивної терапії, хірургічного лікування і реабілітація спеціальна.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежуваних груп

Робота заснована на результатах дослідження та лікування 80 хворих з полісистемною травмою середньої тяжкості та хронічною алкогольною інтоксикацією зі станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, які отримували інтенсивну терапію у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії на 12 ліжок для хворих з поєднаною травмою КНП «Харківської міської клінічної лікарні швидкої невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» ХМР, яке є клінічною базою кафедри медицини невідкладних, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету. Відкрите проспективне когортне контрольоване дослідження було сформовано з 80 пацієнтів, що надійшли в клініку в період з 2016 р по 2018 рік. Усі дослідники 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 Харківського національного медичного університету (протоколи №7 від 13.09.2016 та № 8 від 03.05.2023р.). Всі пацієнти або їх родичі дали інформовану згоду на обробку персональних даних, добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні, забір аналізів, психометричне тестування.

До дослідження залучались постраждалі з полісистемною травмою середньої тяжкості та хронічною алкогольною інтоксикацією в анамнезі. Критерії включення пацієнтів: вік від 19-60 років, наявність пошкоджень у двох і більше анатомо-функціональних областях, ступінь тяжкості травматичного пошкодження за шкалою ISS 9-15 балів (середня тяжкість), тяжкість стану постраждалих за шкалою APACHE II 7-14 балів, стан хронічної алкогольної інтоксикації(ХАІ), виявлений

при кількості балів ≥ 7 у модифікованому тесті «Сітка LeGo», 3 і більше позитивні відповіді в опитувальнику «CAGE», встановлений алкогільний делірій (збудження за шкалою RASS $\geq +2$; галюцинації; судоми та наявність делірію за шкалою CAM-ICU і консультації психіатра).

Критеріями виключення слугували: вік молодше 18 років та старше 60 років; неможливість надати інформовану згоду пацієнтом або його законним представником; необхідність проведення загальної анестезії, вагітність та грудне вигодовування; важка супутня патологія (черепно-мозкова травма; декомпенсації будь-якої супутньої патології на момент отримання травми, хвороб крові, онкологічних захворювань, гостре порушення мозкового кровообігу; психічні захворювання, вживання будь-яких наркотичних речовин, окрім алкоголю), шок, критична травма.

Усім хворим було встановлено діагноз: політравма (торако- і/або абдоміно-скелетна травма: переломи ребер, гемо-, пневмоторакс, гематоми печінки або селезінки, перелом кісток поясу, і/або верхніх і/або нижніх кінцівок, перелом кісток тазу).

У жодного з досліджуваних пацієнтів не було виявлено масивну крововтрату.

Для забезпечення виконання завдань дослідження пацієнти ($n=80$) були розділені на 2 групи, виходячи з методів седації. Для розподілу пацієнтів використовувалася фіксована проста рандомізація із застосуванням методу випадкових чисел. Структура розподілу пацієнтів на групи зображена на рис. 2.1

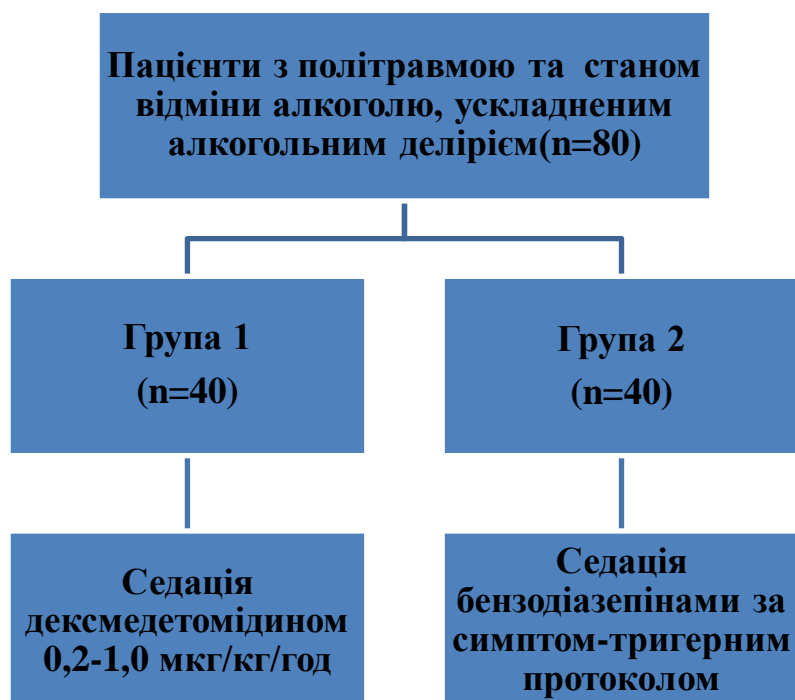


Рисунок 2.1. Структура розподілу пацієнтів на групи

Група 1 (n=40), що включала пацієнтів з політравмою та важким станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводилась седація дексмететомідіном. Для седації використовували інфузійний розчин дексмететомідину - попередньо розвівши 2 мл 0,01% препарату (200 мкг, одна ампула) в 48 мл 0,9% розчину NaCl в шприці ємністю 50 мл (концентрація 4 мкг / мл). Інфузію розпочинали одразу після приготування розчину. Введення навантажувальної дози препарату не рекомендується, так як при цьому підвищується частота побічних реакцій. Для введення використовували шприцеву помпу. Препарат вводили у дозі 0,2-1,0 мкг/кг/годину з наступною поступовою корекцією дози в межах 0,2-1,4 мкг/кг/годину в залежності від досягнення седації на рівні RASS від 0 до -2.

Група 2 (n=40), що включала пацієнтів з політравмою та важким станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводилась седація діазепамом за симптом-тригерним протоколом. Введення бензодіазепінів відповідно за симптом-залежним протоколом поєднанні зі CIWA-Ar відповідає сучасним поглядам на лікування СВА та має переваги у порівнянні з фіксованим погодинним призначенням.[178, 247, 248]. Використання симптом - залежного

протоколу приводить до зниження дози бензодіазепінів, зменшення термінів госпіталізації та зменшує загрозу недостатнього медикаментозного лікування та вартість лікування [177]. Діазепам призначали пацієнтам всіх груп за симптом-тригерним протоколом при CIWA-Ar \geq 15 та/або RASS \geq +2. Для седації пацієнтів застосовували внутрішньовенне болюсне введення діазепаму: 10 мг вводили внутрішньовенно повільно. За необхідності повторні дози вводили кожні 30 хвилин до досягнення цілей седації (RASS від 0 до -2).

Антипсихотичні препарати (галоперидол) призначали при вираженому делірії, продуктивна симптоматика якого не коригувалася дексмедетомідом та болюсами діазепаму за симптом-залежним протоколом. Галоперидол у дозі 5 мг розчиняли у 100 мл 0,9% натрію хлориду та вводили внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин.

Галоперидол призначали тільки пацієнтам з QT- інтервалом на ЕКГ QTc більше 440 мс та проводили моніторинг QT-часу протягом інфузії галоперидолу. За необхідності, не раніше ніж через 30 хвилин, призначали повторні дози галоперидолу 5мг внутрішньовенно, не перевищуючи загальну дозу 35 мг на добу.

Загальна характеристика пацієнтів, що були залучені в дослідження представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів (Me[Q_I - Q_{III}])

| Показник | Група | |
|------------------|-----------|-------------|
| | 1 | 2 |
| Кількість хворих | 40 | 40 |
| Чоловіки | 34 | 35 |
| Жінки | 6 | 5 |
| Вік, роки | 45[38-54] | 44,5[39-53] |

Продовження таблиці 2.1

| | | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|---|---------------------------------------|
| Маса тіла, кг/м ² (за ІМТ) | | | |
| Недостатня маса (менше 18,5) | | 2(5%) | 1(2,5%) |
| Показник 18,6—29,9 | | 31(77,5%) | 33(82,5%) |
| Ожиріння I ступеня (30,0—34,9) | | 5(12,5%) | 4(10%) |
| Ожиріння II ступеня (35,0—39,9) | | 2(5%) | 1(2,5%) |
| Ожиріння III ступеня ($\geq 40,0$) | | - | 1(2,5%) |
| Статус за ASA | | II 20(50%) III 19(47,5%) IV – 1(2,5%) | II 19(47,5%) III 21(52,5%) IV - |
| Бали за шкалою ISS | | 12[10-14] | 13[11-14] |
| Ушкодження АФД | Голова | 17,5% | 20% |
| | Грудна клітина | 47,5% | 55,5% |
| | Живіт | 27,5% | 32,5% |
| | Таз | 5% | 2,5% |
| | Кінцівки | 62,5% | 60% |
| Супутня патологія | Хронічна серцева недостатність | 5(12,5%) | 6(15%) |
| | Артеріальна гіпертензія I-II ст. | 7(17,5%) | 6(15%) |
| | Цукровий діабет | 2(5%) | 1(2,5%) |
| | Захворювання ШКТ | 17(42,5%) | 18(45%) |
| | Захворювання дихальної системи | 4(10%) | 5(12,5%) |

Серед досліджуваних груп пацієнтів не було достовірної різниці за віком. За гендерним розподілом переважали чоловіки, з майже рівним співвідношенням в обох групах.

Наявність надлишкової ваги зафіксовано у 17,5% пацієнтів 1 групи та 15% постраждалих 2 групи. Статус пацієнтів за класифікацією ASA складав переважно II та III, серед груп порівняння достовірної різниці не було.

При аналізі супутніх захворювань, у 35 хворих, майже порівну в обох групах, виявлено патологію ШКТ. Хронічна серцева недостатність була виявлена у 12,5% 1 групи та 15% пацієнтів 2 групи. Артеріальна гіпертензія мали місце у 17,5% групи 1 та 15% пацієнтів групи 2.

Цукровий діабет діагностовано у 5% пацієнтів групи 1 та 2,5% групи 2.

Патологія дихальної системи була менш розповсюдженою, проте зустрічалась у кожного десятого пацієнта.

Середній ліжко-день перебування у клініці склав 12 [10-20] днів, середня тривалість перебування пацієнтів у ВІТ-76 [56-89] годин.

В залежності від механізму травми, рис 2.1, пацієнти розподілились наступним чином: ДТП – 28(36,2%) постраждалих, кататравма – 20(25%), побиття – 19(25%), ножове поранення – 11(13,8%), виробнича травма – 2(2,5%).

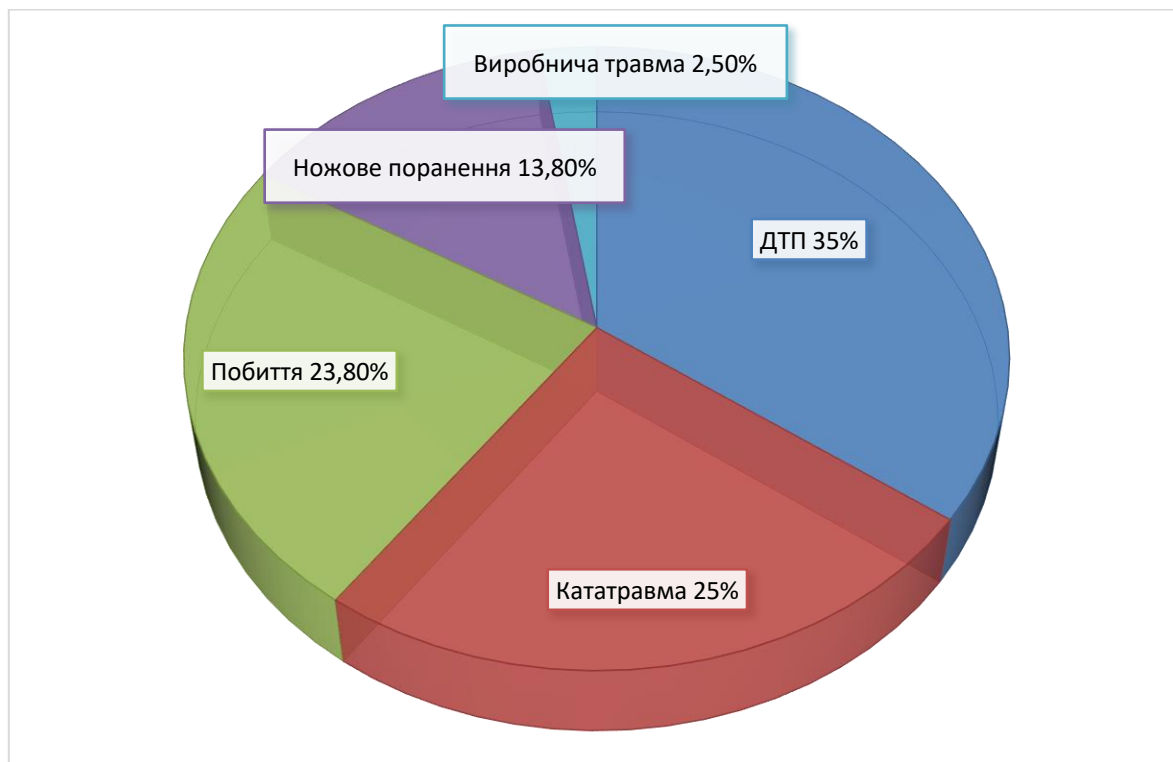


Рис. 2.1. Розподіл постраждалих за причинами отримання травми, %

70(87,5%) пацієнтів були доставлені в стаціонар каретою швидкої медичної допомоги у супроводі медичного персоналу, а 10(12,5%) прибули самостійно. Терміни госпіталізації склав–1[1-2] годину.

Групу контролю склали 20 умовно здорових добровольців з необтяженим анамнезом (4 жінки та 16 чоловіків), середній вік яких склав 41[36-52] роки.

2.2. Методи дослідження

Всім 80 хворим в стаціонарі проводились обстеження, згідно з медико-економічним стандартом надання медичної допомоги (Накази МОЗ України від 15.01.2014 № 34 та від 04.07.2007 № 370). Пацієнтам в перші години перебування в стаціонарі проводили комплексну оцінку отриманих ушкоджень і ступінь порушення життєво важливих функцій, а також надавали невідкладну допомогу і термінові оперативні втручання.

Нами були використані методи загальноклінічного обстеження в повному обсязі: збір анамнезу, фізикальне обстеження пацієнтів(клінічний огляд, пальпація, перкусія, аускультация), лабораторне обстеження (загальноклінічні, біохімічні дослідження, коагулограма) які дозволили узагальнити та визначити клініко-епідеміологічні та клініко-нозологічні характеристики пошкоджень.

Оцінка ступеню тяжкості отриманих ушкоджень і тяжкості стану при надходженні і в динаміці проводилася з використанням об'єктивних шкал ISS, APACHE II. Ступінь порушення свідомості оцінювалася за шкалою ком «Глазго». При стабілізації стану проводили збір алкогольного анамнезу: встановлювали терміни алкоголізації, вивчали скарги на даний момент, наявність алкогольних ексцесів раніше, з'ясовували їхню періодичність, встановлювали, чи були звернення за медичною допомогою з даного приводу; чи перебував пацієнт у лікарні, чи були ускладнення та, якщо були, – якого характеру.

Клінічне обстеження включало визначення температури з використанням безконтактного термометру Neaso DT-806 B (Великобританія).

ІМТ розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст}^2 \text{ (м}^2\text{)}$.

Артеріальний тиск визначали неінвазивним методом за допомогою «Вимірювач артеріального тиску мембранний ВАТМ-ОПМ» №00386 Осцилометричним методом проводили визначення систолічного (САТ, мм рт. ст.) та діастолічного (ДАТ, мм рт. ст.) тиску, а середній артеріальний тиск (Сер АТ, мм рт. ст.) визначали розрахунковим методом за формулою $\text{Сер. АТ} = \text{діастолічний тиск} + (\text{систолічний тиск} - \text{діастолічний тиск})/3$. Частоту серцевих скорочень та дихальних рухів вимірювали – за допомогою секундоміру електронного «Інтеграл С-01»(Республіка Білорусь).

Електрофізіологічне обстеження проводилось шляхом запису електрокардіограми (ЕКГ) за допомогою електрокардіографа ЕК1Т-04 і електрокардіографічного діагностичного комплексу "Cardiosom" Ver.2.0 (Cardiolab 2000) .

Оцінювали в динаміці загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму. Кількість лейкоцитів визначалася за допомогою мікроскопії з використанням камери Горяєва, лейкоцитарну формулу - у мазках, зафарбованих за Романовським-Гімзе, рівень загального білка в сироватці крові - за біуретовою реакцією, глюкози крові - глюкозооксидантним методом, сечовини - діацетилмонооксимним методом, загального білірубину - методом Ієндрашика, активності аланінової та аспарагінової трансаміназ - за методом Райтмана-Френкеля, гама-глутамат транспептидази методом ферментативной колориметричного аналізу.

Оцінка ступеня алкоголізації організму проводилася за безпосереднім визначенням етанолу в крові методом газової хроматографії. При виконанні дослідів було використано алкілнітритний метод визначення етанолу в біологічному середовищі.

Інструментальні методи обстеження включали проведення рентгенологічного, ультразвукового дослідження, спіральної комп'ютерної томографії тощо. Так, рентгенологічне дослідження проводилось всім постраждалим, ультразвукове дослідження – 75 %, спіральну комп'ютерну томографію – 38,8 %, магнітно-резонансну томографію – 36,3 % постраждалих. З

метою екстреної діагностики закритих ушкоджень внутрішніх органів виконувались: торакопункції, торакоцентез, лапароцентез, за стандартними методиками.

2.2.1 Клініко-лабораторні методи дослідження.

Забір венозної крові у здорових добровольців та хворих з алкогольним анамнезом при політравмі проводили вранці натщесерце за допомогою пункції ліктьової вени рук. В обсязі 10 мл венозну кров збирали в 2 пробірки по 5 мл в кожну. Для одержання сироватки крові пробірки з 5 мл цільної крові термостатували протягом 20 хвилин та центрифугували протягом 10 хвилин при 3000 обертах/хвилину на центрифугі “Universal 320R”. Сироватку крові у здорових людей та пацієнтів розливали в декілька мікропробірок – епіндорфів та зберігали у ультранизкотемпературному морозильнику 388А при -51°C до проведення визначення біохімічних параметрів у крові.

У ході проведення дисертаційної роботи визначали вміст основних показників оксидантної системи: ТБК-активних продуктів, дієнових кон'югатів, 8-ізопростану для оцінки інтенсивності перекисного окислення ліпідів.

Стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом суперок-сиддисмутази (СОД), каталази (КТ), глутатіонпероксидази (ГП).

Стан вуглеводного обміну оцінювали за вмістом ключових метаболітів: глюкози, піровиноградної кислоти, лактату.

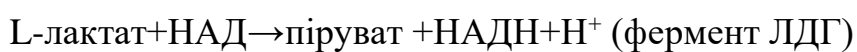
Цільну кров використовували для визначення активних форм кисню та стадій апоптозу лейкоцитів, що визначали за допомогою проточної цитометрії.

Визначення біохімічних інформаційних показників вуглеводного обміну.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом [228] з використанням наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна). Принцип методу: глюкоза за наявності глюкозооксидази окислюється киснем повітря з утворенням глюконової кислоти та гідрогену пероксиду, який за наявності пероксидази з 4-амінофеназоном в присутності фенолу формує

забарвлену сполуку - хінонімін червоно-фіалкового забарвлення. Інтенсивність забарвлення пропорційна вмісту глюкози у крові, визначали за довжиною хвилі 540-560 нм проти контрольної проби шляхом колориметрування на спектрофотометрі PV 1251В.

Концентрацію молочної кислоти в сироватці крові визначали ферментативним колориметричним методом [229]. Метод ґрунтується на здатності лактату в присутності НАД перетворюватися за допомогою лактатдегідрогенази в піруват. У цій реакції утворюється НАДН, який визначали при 340 нм. Визначена абсорбція отриманого НАДН пропорційна концентрації лактату в зразку.



У роботі використовували реактиви фірми Dialab (Австрія). Визначали оптичну густину при довжині хвилі 578 нм за допомогою спектрофотометру PV 1251В при зеленому світлофільтрі у кюветі із товщиною 10 мм проти води.

Вміст пірвіноградної кислоти (пірувату) в крові визначали за Фрідеманом і Хаугеном [229] ферментативним методом. В основі методу - здатність молочної кислоти дегідруватися за участю лактатдегідрогенази (ЛДГ) з утворенням лактату. При цьому спостерігається окиснення відновленого НАДН(H^+), що супроводжує зміну оптичної щільності суміші в ультрафіолетовій області. За зміни оптичної щільності реакційної суміші при довжині хвилі 340 нм свідчили про зменшення НАДН(H^+), та про концентрацію пірувату.

Визначення основних показників окисдантно - антиоксидантної системи.

Вміст *ТБК-активних продуктів* у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом, заснованим на здатності малонового діальдегіду (МДА) давати в реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) забарвлений комплекс. ТБК при високій температурі в кислому середовищі утворює забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм. Кількість ТБК-активних продуктів розраховували, виходячи з молярного коефіцієнта екстинкції $\epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ [230].

Вміст *дієнових кон'югатів* (ДК) у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом Z.Placer (1968) у модифікації Гаврилова В.Б. та

спів. (1983) [231]. До 0,2 мл крові, що містить 1 мг/мл ЕДТА як інгібітор вільнорадикального окислення, додавали 2 мл суміші гептан-ізопропанол (1:1) і струшували протягом 10-15 хвилин. Потім до пробірки додавали 1 мл розчину HCl з рН 2,0 та 2 мл гептану, інтенсивно струшували. Після відстоювання і розшарування суміші через 20-30 хвилин відбирали гептановий шар, в якому вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 232 нм. Як контроль використовували 0,2 мл води. Обробку контрольної проби проводили аналогічно дослідній. Кількість ДК розраховували, виходячи з коефіцієнту молярної екстинкції $\epsilon=2,2 \cdot 10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Визначення вмісту ДК в плазмі крові визначали за допомогою спектрофотометру PV 1251B.

Вміст 8-ізопростану в сироватці крові визначали в реакціях перекисного окиснення арахідонової кислоти клітинних мембран та визначали методом ІФА наборів «8-isoprostane ELISA» реактивів фірми US Biological» (США). Для досліджень використовували аналізатор імуноферментний STAT-FAX №303-4469. Метод ґрунтується на конкуренції між 8-ізопростаном та 8-ізопростанхолінестеразою за кон'югацією з обмеженим числом анти сироваткових сайтів 8-ізопростану. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна 8-ізопростану визначали при довжині хвилі 412 нм.

Вміст СОД визначали за принципом конкурентного імуноферментного аналізу з використанням тест-набору Human Superoxide Dismutase (SOD) ELISA Kit (USA). Згідно цього принципу, під час реакції СОД зразків або стандартів конкурує з СОД, що фіксована на специфічних для СОД антитілах, кон'югованих з біотином. Надлишок кон'югату і незв'язаний зразок або стандарт змиваємо з планшета, а авідин, кон'югований з пероксидазою хрому (HRP), додавали в кожен лунку мікропланшета та інкубували. Потім у кожен лунку додавали розчин субстрату 3,3',5,5'-тетраметилбензидину. Реакцію припиняли додаванням стоп-розчину, а зміну кольору вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 ± 2 нм. Концентрацію СОД людини в крові визначали шляхом порівняння оптичної густини проб зі стандартною кривою.

Вміст глутатіонпероксидази (ГП) визначали за принципом сендвіч-імуноферментного аналізу з використанням тест-набору Human GPX1 (Glutathione Peroxidase 1) ELISA Kit (USA). Згідно цього принципу, зразки додавали у лунки мікропланшета, який був попередньо покритий антитілами, специфічними до людської GPX1. Потім послідовно додавали специфічні для людської GPX1 антитіла, кон'юговані з біотином, та пероксидазу хрому (HRP), кон'юговану з авідином, та інкубували. Незв'язані компоненти змивали з планшета. У кожену лунку додавали розчин субстрату. Тільки ті лунки, які містять людську GPX1, кон'югат біотин-антитіло та кон'югат авідин-HRP, мали синій колір. Реакцію припиняли додаванням стоп-розчину і колір ставав жовтим. Оптичну густину вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 ± 2 нм. Значення оптичної густини пропорційне концентрації людського GPX1. Концентрацію GPX1 людини у зразках визначали шляхом порівняння оптичної щільності зразків зі стандартною кривою.

Вміст каталази (CAT) визначали за принципом сендвіч-імуноферментного аналізу з використанням тест-набору Human Catalase (CAT) ELISA Kit. (USA) Антитіла, специфічні до CAT, були попередньо нанесені на мікропланшет. Стандарти та зразки вносили піпеткою в лунки, і каталаза зв'язувалася з іммобілізованими антитілами. Після видалення будь-яких незв'язаних речовин у лунки додавали кон'юговані з біотином антитіла, специфічні для CAT. Після промивання в лунки додавали кон'юговану з авідином пероксидазу хрому (HRP). Після промивання для видалення незв'язаної авідин-HRP в лунки додавали розчин субстрату, і колір розвивається пропорційно кількості CAT, зв'язаної на початковому етапі. Реакцію припиняли додаванням стоп-розчину і вимірювали інтенсивність кольору. Усі процедури проводили у відповідності до інструкцій, доданих до наборів.

Для визначення вмісту каталази, СОД, ГП використовували імуноферментний аналізатор STAT-FAX №303-4469.

Визначення стадій клітинної смерті лейкоцитів. Методом проточної цитометрії досліджували життєздатність ядровмісних клітин периферійної крові, а також види їх клітинної смерті. Використовували цитофлуориметр «FACS Canto II» фірми «Becton Dickinson» ("BD", США). Оцінка стадій апоптозу/некрозу проводилася шляхом одночасного додавання маркерів: ФІТЦ-міченого анексину V (Annexin V FITC), моноклональних антитіл до CD45, мічених APC-CyTM7 (CD45 APC-CyTM7) та 7-аміноактиноміцину (7-AAD). П'ять мкл анексину V, 10 мкл 7-AAD та 5 мкл CD45 APC-CyTM7 додавали до 50 мкл суспензії лейкоцитів, яку отримували з цільної крові шляхом лізування еритроцитів. Потім розчини перемішували та інкубували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Метод проточної цитометрії дозволяє ідентифікувати чотири різних стани клітин: 1 – живі життєздатні клітини (AnnexinV-7AAD- - клітини); 2 - ранні апоптотичні клітини (AnnexinV + 7AAD- - клітини); 3 - пізньоапоптотичні / некротичні клітини (AnnexinV + 53 7AAD + - клітини); 4 – мертві некротичні клітини (AnnexinV-7AAD+ - клітини). Оцінка результатів була проведена за допомогою програм «BD FACSDivaTM» [232, 233, 234].

Визначення активних форм кисню в еритроцитах. Визначення активних форм кисню в еритроцитах проводили методом проточної цитометрії з використанням барвника 2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетату (H2DCFDA). Аліквоти свіжої цільної крові від пацієнтів та здорових людей були зібрані в вакутейнери з K2EDTA. Проби відмивали розчином Рінгера. Потім 2 мкл оброблених еритроцитів інкубували з розчином H2DCFDA (InvitrogenTM, США). Кінцева концентрація сенсору активних форм кисню (АФК) у робочому розчині складала 10 мкМ. Суспензію еритроцитів інкубували 30 хвилин у темряві. Двічі промивали еритроцити розчином Рінгера після інкубації з H2DCFDA. Далі клітини ресуспендували у розчині Рінгера. Після розщеплення естеразою та подальшого окислення АФК нефлюоресцюючий барвник H2DCFDA утворює флуоресцентний продукт 2',7'-дихлорфлуоресцеїн (DCF). Флюоресценція цього продукту пропорційна внутрішньоклітинній концентрації АФК. Флюоресценцію DCF вимірювали в каналі FL1 за допомогою аналізатора клітин BD FACS Canto II (BD

Biosciences, США). Для аналізу середньої інтенсивності флуоресценції DCF в еритроцитах використовували програмне забезпечення BD FACSDiva™ (Becton Dickinson, США) [235-237].

Методи дослідження рівня нейроспецифічних білків та антитіл до них. Рівень нейронспецифічної енолази (NSE), білка S-100B, титр антитіл до нейроспецифічних білків (НСБ): основного білка мієліну (ОБМ), NSE, білка S-100B, та загального мозкового антигену(ЗЛМА) у сироватці крові на 1, 3,7 та 14 добу після госпіталізації до ВІТ, забір крові здорових добровольців проводився один раз у першій половині дня.

Рівень гуморальних аутоімунних реакцій до нейроспецифічних білків (НСБ) (основний білок мієліну (ОБМ), S-100B, NSE) в сироватках визначали за допомогою твердофазного ІФА за методикою Черенько Т.М. [238]. Ця методика визначає рівень антитіл до нейроспецифічних білків у сироватці крові. Принцип методу полягає в тому, що антитіла тестованого зразка взаємодіють з іммобілізованим на твердій фазі антигеном, потім фіксують на собі антивидові антитіла (вторинні), кон'юговані з ферментом пероксидази хрину. Кількість зв'язаного кон'югату визначається за допомогою хромогенного субстрата, причому інтенсивність забарвлення, що розвивається, пропорційна кількості антитіл у зразках. Антиген іммобілізували на твердій фазі (планшетах фірми «Dynatech Microtiter», Данія) в концентрації 10 мкг/мл; в кожному лунку планшета вносили по 100 мкл антигену. Сорбція антигену тривала 18–20 год при 4°C і проводилась: для ОБМ – у цитратно-фосфатному буфері 0,1 М, рН 6,0; S-100B і NSE – у карбонатно-бікарбонатному буфері 0,1 М з рН 9,6. Видалення антигену, що не зв'язався, а також розведення всіх реагентів і наступне видалення компонентів, які не зв'язалися, проводили тричі з використанням фосфатного буферу 0,01 М, рН 7,4 з додаванням 0,05%-го розчину твіну-20. Досліджувані зразки сироватки вносили у розведенні 1:100 по 100 мкл, інкубація тривала 24 год. Далі тричі відмивали фосфатним буфером і вносили по 100 мкл кон'югата антивидових кролячих імуноглобулінів з пероксидазою хрину в робочому розведенні, яке підбирали методом титрування. Кон'югат інкубували протягом 1

год при 20°C; після відмивання в кожну лунку планшета вносили по 100 мкл ферментного субстрату (0,08% розчин 5-аміносаліцилової кислоти з 0,05% пероксиду водню). Зупиняли реакцію через 40 хв додаванням 100 мкл NaOH. Рівень аутоантитіл визначали методом спектрофотометрії в аналізаторі імуноферментному фотоелектричному АІФ-Ц-01С (Білорусь) і виражали в умовних одиницях (ум. од. = оптична густина проби × ступінь розведення досліджуваного зразка). Визначення S-100В проводили методом ІФА. NSE визначали за допомогою кількісного імуноферментного аналізу.

Підготовку досліджуваного матеріалу для постановки методик визначення рівня антитіл та здійснювали шляхом забору крові з периферичних або центральних вен у пацієнтів під час надходження до початку проведення інтенсивної терапії і надалі щодня о 8 годині ранку на 1-у, 3-ю, 7, 14-у добу після надходження до ВІТ. Кров центрифугували протягом 10 хвилин з використанням “Центрифуги лабораторної” ЦЛК-1 №8173 при 2000 обертах за хвилину. При розділенні крові на фракції 500-1000 мкл сироватки відбирали піпеткою об’ємом 1 мл (ГОСТ 29227-91), заморожували при температурі -20°C і зберігали до проведення дослідження.

Всі вимірювання і дослідження здійснювалися на устаткуванні, що пройшло метрологічну перевірку і експертизу.

2.2.2 Оцінка за шкалами

Методи дослідження рівня ажитації-седації. При надходженні хворих у стаціонар визначали ступінь седації-ажитації та наявність делірію. Варто зауважити, що використання спеціальних шкал оцінки седації мало практичне значення для підбору дози седативного препарату для кожного пацієнта. Для цього використовувалась Річмондська шкала ажитації і седації (RASS) [239]. Градація рівнів седації та збудження та метод їх оцінки описані в таблиці 2.1.

Таблиця 2.2

Шкала ажитації-седації Ричмонда (Richmond agitation-sedation scale, RASS)

| Оцінка (бали) | Ознака стану свідомості | Опис стану хворого | |
|---------------|-------------------------|---|----------------------|
| +4 | агресивний | відкрито агресивний, схильний до насильства, становить безпосередню загрозу для персоналу | |
| +3 | занадто ажитований | Смикає або видаляє трубку(и) або катетер(и), агресивний | |
| +2 | ажитований | часті нецілеспрямовані рухи, опір вентилятору | |
| +1 | занепокоєний | тривожний, проте рухи не спрямовано агресивні | |
| 0 | уважний та спокійний | | |
| -1 | сонливий | не повністю уважний, проте довгий час знаходиться у свідомості (відкриває очі / реагує очима) на голос (≥ 10 сек) | вербальна стимуляція |
| -2 | легка седація | Прокидється на короткий проміжок часу і реагує очима на голос (< 10 сек) | |
| -3 | помірна седація | рухи або відкривання очей на голос (проте немає контакту очима) | |
| -4 | глибока седація | відсутня відповідь на голос, проте є рухи або відкривання очей на фізичну стимуляцію. | фізична стимуляція |
| -5 | безпробудний | відсутня відповідь на голос та фізичну стимуляцію. | |

Дана шкала ранжує пацієнтів за системою оцінки на 10 рівнів – від небезпечно збуджених до тих, що не пробуджуються, з проміжними рівнями – бадьорий і спокійний. Постійний моніторинг за шкалою RASS відображає коливання рівня свідомості пацієнта під час його перебування у ВІТ. Рівень седації оцінювали кожні 2 години або частіше (на початку седації та після болосів діазепаму чи галоперидолу).

Методи діагностики делірію. В роботі застосовували метод оцінки порушення свідомості відділень інтенсивної терапії САМ-ICU. Поєднання двох

шкал – «дворівневий підхід оцінки свідомості» дозволяв прискорити та уточнити діагностику: I рівень – оцінка седації – шкала ажитації та седації RASS, II рівень – оцінка делірію.

Таблиця 2.3

**Шкала оцінки порушення свідомості відділень інтенсивної терапії
SAM-ICU**

| Ознака | Оцінка | Відзначте тут, якщо ознака є |
|--|--|--|
| <p>Ознака 1. Гострий початок і хвилеподібний перебіг Чи відрізняється психічний статус пацієнта від вихідного?</p> <p>АБО</p> <p>Відзначалися чи у пацієнта хвилеподібні зміни психічного статусу за останні 24 години, підтвержені коливаннями показників за шкалою RASS , шкалою ком Глазго або попередньою оцінкою делірію?</p> | <p>Відповідь на все питання</p> <p>ТАК</p> | <p align="center"><input type="checkbox"/></p> |
| <p>Ознака 2. Порушення уваги</p> <p>Буквений тест на увагу (Дивіться керівництво на предмет альтернативного варіанти з картинками)</p> <p>Інструкція: Скажіть пацієнтові «Я прочитаю Вам серію з 10 букв. Кожен раз, коли Ви почуєте букву А - дайте мені знати стискаючи мені руку »Прочитайте букви з наступного списку букв нормальним тоном, з перервою 3 секунди між кожною.</p> <p>Л А М П А А Л А Д Д І Н А</p> <p>Помилкою вважається, якщо пацієнт не стискає руку на букву «А» і стискає руку на будь-яку іншу букву крім «А».</p> | <p>Більше 2х помилок</p> | <p align="center"><input type="checkbox"/></p> |

Продовження таблиці 2.3

| | | |
|--|--|--------------------------|
| Ознака 3. Порушений рівень свідомості | RASS | <input type="checkbox"/> |
| Присутній, якщо показник за шкалою RASS відмінний від «уважний та спокійний»? (на момент обстеження оцінка RASS відмінна від 0 від , крім -4 і -5, які відповідають сопору і комі, говорять на користь делірію) | відрізняється від 0 | |
| Ознака 4. Дезорганізоване мислення | Число помилок в сумі > 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Дослідник показує хворому два пальця і просить показати стільки ж. Потім просить показати стільки ж пальців іншою рукою. Якщо інша рука паралізована, дослідник просить показати тієї ж рукою на один палець більше, ніж було показано раніше, тобто три пальці. Далі дослідник задає чотири прості запитання з переліку А чи В. Помилкою вважається, якщо пацієнт не може виконати всю команду. | | |
| <p>Перелік А</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Чи буде камінь плисти по воді? 2. Чи риба живе в морі? 3. Один кг важить більше, ніж два кг? 4. Чи можна використовувати молоток для того, щоб забити цвях? | <p>Перелік В</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Чи буде листок плавати у воді? 2. Чи слони живуть у морі? 3. Два кг важать більше, ніж один кг? 4. Чи можна молотком різати дерево? | |
| <p>Загальна оцінка CAM-ICU</p> <p>Присутні: ознака 1 плюс 2 і 3 або 4 = результат позитивний (делірій присутній)</p> | так | Ні |

Діагноз делірій встановлюється при комбінації трьох ознак, причому перша і друга є обов'язковими.

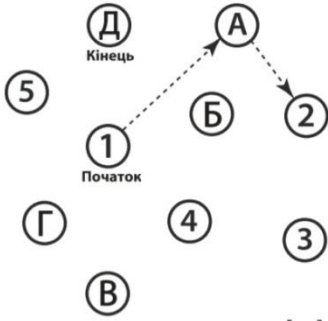
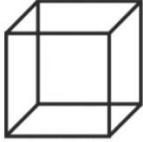
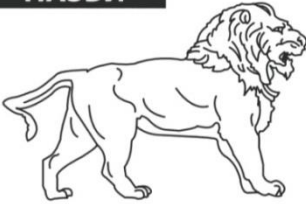
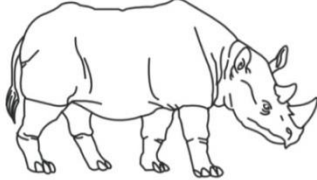
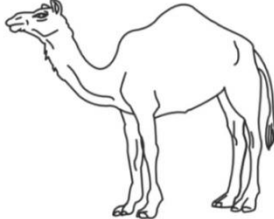
Дослідження рівня когнітивних порушень. Дослідження когнітивних функції проводили всім хворим з інформованої добровільної згоди. Протипоказаннями були стани хворих, при яких оцінка стану розумових порушень не могла бути

достовірною: алкогольне сп'яніння тяжкого ступеня, алкогольна коми, ознаки продуктивної психотичної симптоматики та побічних ефектів від дії фармакологічних засобів, виражений ступінь медикаментозної седації. Оцінка стану когнітивних функцій проводилася (після виведення зі стану седації за її наявності) при надходженні, на 4 та 10 добу.

В даний час розроблено безліч стандартних тестів, шкал і опитувальників, які можна використовувати для об'єктивізації суб'єктивних показників з метою стандартизації оцінки і вивчення динаміки когнітивних і психоемоційних розладів в процесі лікування. У повсякденній клінічній практиці добре зарекомендували себе стандартні тестові набори з формалізованою (кількісною) оцінкою результатів, які дозволяють провести експрес-оцінку як кожної когнітивної функції окремо, так і перевірити стан когнітивних здібностей в цілому. Оскільки шкали і опитувальники зазвичай призначені для вимірювання суб'єктивних даних (дані отримані від пацієнта, думка лікаря та ін.), до подібних інструментів вимірювання висувають вимоги, розроблені в психометрії для психологічних тестів. До таких стандартів належать надійність, валідність і чутливість тесту, які дозволяють визначити його придатність до використання в якості інструменту вимірювання тих або інших властивостей[240, 241].

Для визначення загальної кількісної оцінки когнітивних функцій застосовувалася Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCa) [242]. Ця шкала оцінює різні сфери: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію. Час для проведення MoCa-тесту становить не більше 7-10 хв. Максимально можлива кількість балів - 30; 26 балів і більше вважається нормальним. Додається 1 бал, якщо обстежуваний отримав освіту 12 років або менше. MoCa-тест являє собою короткий когнітивний інструмент скринінгу з високою чутливістю і специфічністю (90 і 87% відповідно) [243]. Рівень освіти - фактор, який може вплинути на результати тестування. Також зниження слуху та гостроти зору можуть вплинути на результат дослідження. Потрібно пам'ятати, що дослідження, проведене з використанням шкали MoCa, дозволяє виявити зміни з плином часу,

оцінити динаміку когнітивних порушень.[245]. Для збільшення чутливості методики перед операцією використовувався один з можливих варіантів тесту (вибирався випадково), а в післяопераційному періоді використовувався альтернативний. Тест представлений на рис.2.2.

| МОНРЕАЛЬСЬКИЙ КОГНІТИВНИЙ ТЕСТ (МОСА) | | Ім'я: | Дата народження: | Освіта: | Стать: | ДАТА: | БАЛИ: | | |
|---|--|---|------------------|---|---------|---|---------|---------------------------------|---|
| ЗОРОВО-КОНСТРУКТИВНІ / ВИКОНАВЧИ НАВИЧКИ | |  | |  | | Скопіюйте куб Намалуйте ГОДИННИК (10 хвилин на дванадцяті) (3 бали) | | <input type="checkbox"/> /5 | |
| НАЗВИ | |  | |  | |  | | <input type="checkbox"/> /3 | |
| ПАМ'ЯТЬ | | Прочитайте список слів. Обстежуваний повинен їх повторити. Зробіть дві спроби, навіть якщо обстежуваний повторив усі слова після першої спроби. Перепитайте слова через 5 хвилин. | | ОБЛИЧЧЯ | ОКСАМИТ | ШКОЛА | РОМАШКА | ЧЕРВОНИЙ | Бали не додаються |
| УВАГА | | Прочитайте список цифр (1 цифра/сек) Обстежуваний повинен повторити їх у такому ж порядку [] 2 1 8 5 4 Обстежуваний повинен повторити їх у зворотному порядку [] 7 4 2 | | 1 спроба | | 2 спроба | | Бали не додаються | <input type="checkbox"/> /2 |
| Прочитайте список букв. Обстежуваний повинен вдарити долонею по столу кожен раз при проголошенні букви А. | | Бали не додаються, якщо є дві або більше помилок. | | [] Ф Б А С М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б | | | | <input type="checkbox"/> /1 | |
| Серійне віднімання 7 починаючи зі 100. | | [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 | | 4 або 5 правильних віднімань: 3 бали, 2 або 3 прав, відн.: 2 бали, 1 прав, відн.: 1 бал, 0 прав, відн.: 0 балів | | | | <input type="checkbox"/> /3 | |
| МОВА | | Повторіть: Я упевнений в одному, тільки Євген - це той, хто може сьогодні допомогти [] Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті [] | | | | | | <input type="checkbox"/> /2 | |
| Вербальна швидкість / Назвати за одну хвилину максимальну кількість слів, що починаються з букви Н | | [] _____ (N ≥ 11 слів) | | | | | | <input type="checkbox"/> /1 | |
| АБСТРАКЦІЯ | | Спільне між словами, наприклад, яблуко і апельсин = фрукти [] поїзд і велосипед [] лінійка й годинник | | | | | | <input type="checkbox"/> /2 | |
| ВІДКЛАДЕНЕ ПОВТОРЕННЯ | | Повторені слова БЕЗ ПІДКАЗКИ | | ОБЛИЧЧЯ | ОКСАМИТ | ШКОЛА | РОМАШКА | ЧЕРВОНИЙ | Бали присуджуються тільки за названі слова без підказок |
| ОПЦІЙНО | | Категоріальна підказка | | | | | | | |
| | | Список слів для вибору | | | | | | | |
| ОРІЕНТАЦІЯ | | [] Дата [] Місяць [] Рік [] День тижня [] Місце [] Місто | | | | | | <input type="checkbox"/> /6 | |
| © Z. Nasreddine MD Версія 7.1 | | www.mocatest.org | | Норма ≥ 26 / 30 | | Сума балів: | | Додайте 1 бал, якщо освіта ≤ 12 | |
| Переклад: Труфанов Є.О. MD PhD | | Тестування проводить: | | | | | | | |

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ:
Образование:
Пол:

Дата рождения:
ДАТА:

| | | | | | | | |
|---|---|--|-------|--|-------|--------------------------|--|
| Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки | | Скопируйте цилиндр | | Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут десятого) (3 балла) | | БАЛЛЫ ___/5 | |
| | | | | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Контур Цифры Стрелки | | | |
| НАЗЫВАНИЕ | | | | | | | |
| | | | | | | ___/3 | |
| ПАМЯТЬ | Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут. | море | шмель | лампа | речка | плюш | нет баллов |
| | | Попытка 1 | | | | | |
| | | Попытка 2 | | | | | |
| ВНИМАНИЕ | Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 5 4 1 8 7 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 1 7 4 | | | | | | ___/2 |
| | Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. [] ФАКДЕАААЖАМОФААБФБАВМНААЖКЛБА | | | | | | ___/1 |
| | Серийное вычитание по 7 из 80 [] 73 [] 66 [] 59 [] 52 [] 45 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов. | | | | | | ___/3 |
| РЕЧЬ | Повторите: Она слышала, что его адвокат единственный, кто подал в суд после аварии. [] У девочек, которым дают много сладкого, болит живот. [] | | | | | | ___/2 |
| | Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву М [] ____ (N ≥ 11 слов) | | | | | | ___/1 |
| АБСТРАКЦИЯ | Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [] рубин - алмаз [] глаз - ухо | | | | | | ___/2 |
| ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ | Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ море шмель лампа речка плюш | море | шмель | лампа | речка | плюш | Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ ___/5 |
| ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ | Подсказка категории | | | | | | |
| | Множественный выбор | | | | | | |
| ОРИЕНТАЦИЯ | [] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город | | | | | | ___/6 |
| © Z.Nasreddine MD Version 7.1 | | www.mocatest.org | | Норма 26 / 30 | | КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30 | |
| Проведено: _____ | | Добавить 1 балл, если образование ≤ 12 | | | | | |

Рис. 2.2 Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій

Методи дослідження перебігу стану відміни алкоголю. Шкала Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) залишається найбільш широко використовуваною шкалою в клінічній практиці для оцінки важкості СВА [246]. У шкалу входять 10 показників, 9 з яких оцінюють від 0 до 7 балів, та один від 0 до 4 балів. Максимальна сума балів 67. Оцінка за шкалою займає в середньому 1 хвилину і тому може бути використана для оцінювання стану пацієнта кожні 30 -

60 хвилин[247]. Оцінка менше 8 вказує на легкий перебіг СВА; помірний СВА характеризується балами від 8 до 15, та бал більше 20 вказують на тяжкий перебіг СВА [248] Як правило, медикаментозну терапію розпочинають у пацієнтів, які мають більше 8 балів. Шкала CIWA-Ar дозволяє кількісно оцінювати інтенсивність симптомів СВА, спостерігати за динамікою симптомів з часом та під дією медикаментів. Шкала оцінки стану відміни алкоголю наведена у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Оцінка алкогольної абстиненції за шкалою CIWA-Ar

| | |
|--|---|
| <p>Нудота і блювання</p> <p>0 — немає</p> <p>1 — помірна нудота</p> <p>4 — інтермітуюча нудота з позивами до блювання</p> <p>7 — постійна нудота, блювання</p> <p>Тремор (пальців і передпліч)</p> <p>0 — немає</p> <p>1 — тремору не видно, але його можна відчутти пальцями</p> <p>4 — помірний тремор, у т. ч. з поширенням на передпліччя</p> <p>7 — важкий тремор, навіть без поширення на передпліччя</p> <p>Пароксизмальна пітливість</p> <p>0 — поту не видно</p> <p>1 — вологі долоні</p> <p>4 — каплі поту на чолі</p> <p>7 — тотальний гіпергідроз</p> | <p>Тактильні розлади</p> <p>“Чи відчуваєте ви свербіння, поколювання, пекучі відчуття або затерпання, відчуття повзання комах по шкірі?”</p> <p>0 — немає</p> <p>1 — дуже слабкі</p> <p>2 — легкі</p> <p>3 — середньої важкості</p> <p>4 — галюцинації від середніх до важких</p> <p>5 — важкі галюцинації</p> <p>6 — дуже важкі галюцинації</p> <p>7 — неперервні галюцинації</p> <p>Слухові розлади</p> <p>“Чи чуєте ви якісь звуки? Чи не є вони неприємними? Чи не лякають вони вас? Чи чуєте ви щось, що дратує вас? Чи чуєте ви якісь незрозумілі звуки?”</p> |
|--|---|

Продовження таблиці 2.4

| | |
|---|--|
| <p>Неспокій, тривога</p> <p>“Чи знервовані ви?”</p> <p>0 — немає</p> <p>1 — легкий неспокій</p> <p>4 — еквівалент гострого панічного стану або гострої шизофренічної реакції</p> <p>Збудження (ажитація)</p> <p>0 — нормальна активність</p> <p>1 — дещо підвищена активність</p> <p>4 — помірно виражена нетерплячість і неспокій</p> <p>7 — ходіння туди-сюди під час обстеження/розмови або постійне метання</p> <p>Біль голови, відчуття розпирання в голові</p> <p>“Чи маєте ви якісь відчуття в голові? Чи немає у вас відчуття, що вашу голову стискає обруч?”</p> <p>0 — немає</p> <p>1 — дуже легкий</p> <p>2 — легкий</p> <p>3 — помірний</p> <p>4 — від середньої до важкого</p> <p>5 — важкий</p> <p>6 — дуже важкий</p> | <p>0 — немає</p> <p>1 — дуже мало неприємні, неспроможні налякати</p> <p>2 — тихі неприємні звуки, що можуть налякати</p> <p>3 — неприємні звуки середньої інтенсивності</p> <p>4 — звуки від середньої важкості до важких</p> <p>5 — важкі галюцинації</p> <p>6 — дуже важкі галюцинації</p> <p>7 — неперервні галюцинації</p> <p>Візуальні розлади</p> <p>“Чи не занадто яскраве світло? Чи не змінилися кольори? Чи бачите ви щось таке, що вас непокоїть? Чи бачите ви щось незрозуміле?”</p> <p>0 — немає</p> <p>1 — дуже легкі відчуття</p> <p>2 — легкі відчуття</p> <p>3 — відчуття середньої важкості</p> <p>4 — галюцинації від середніх до важких</p> <p>5 — важкі галюцинації</p> <p>6 — дуже важкі галюцинації</p> <p>7 —бесперервні галюцинації</p> |
|---|--|

| | |
|-------------------------|---|
| 7 — надзвичайно сильний | <p>Орієнтація або затьмарення сенсорної сфери</p> <p>“Який сьогодні день? Де ви перебуваєте? Хто я?”</p> <p>0 — орієнтується у часі і просторі</p> <p>1 — збивається з рахунку і сумнівається в даті</p> <p>2 — помилка в даті не більш, ніж на два календарні дні</p> <p>3 — помилка в даті більш, ніж на два календарні дні</p> <p>4 — дезорієнтований у просторі і/або не впізнає людей</p> |
|-------------------------|---|

2.3. Методи математично-статистичного аналізу отриманих результатів

Досліджуваний клінічний матеріал було занесено до бази даних, створеної в програмі Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). На основі створеної бази даних проведено статистичний аналіз з використанням пакета прикладних програм для статистичної обробки даних STATISTICA 7.0 for WINDOWS, (StatSoft Inc., США) та MICROSOFT EXCEL 2010, призначених для вирішення медико-біологічних задач. Математичну обробку отриманих результатів проводили відповідно до загальноприйнятої методики статистичного аналізу.

З урахуванням характеру розподілу аналізованих величин застосовувалися параметричні (середнє значення, стандартне відхилення) і непараметричні методи. Кількісні ознаки з нормальним розподілом представлені у вигляді $M \pm \sigma$, де M - середнє значення, σ - стандартне відхилення. Ознаки, розподіл яких відрізнявся від

нормального, представлені у вигляді Me (Q1; Q3), де Me –медіана, Q1 – перший квартиль (25-й перцентиль), Q3 – третій квартиль (75 -й перцентиль); рівень статистичної значущості (p). Нормальність розподілу у вибірках визначали за допомогою методу Шапіро-Уїлка. Критичне значення рівня значимості (p) приймалося $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$).

З метою порівняння двох вибірок з бінарними ознаками використовували критерій Пірсона чи точний критерій Фішера з побудовою таблиць сполученості.

Для оцінки причинної ролі різних факторів в розвитку уражень використали χ -квадрат та співвідношення шансів (odds ratio, OR).

Для визначення наявності та сили зв'язку між ознаками проводився кореляційний аналіз: за Спірменом (для непараметричних ознак). При використанні коефіцієнта кореляції силу кореляційного зв'язку визначали за допомогою шкали Чеддока, де, значення 0,10 - 0,29 свідчило про слабкий зв'язок, 0,30 - 0,49 – помірний, 0,50 - 0,69 – значний, 0,70 - 0,89 –сильний, 0,90 - 0,99 – дуже сильний, 1,00 - зв'язок функціональний.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З АЛКОГОЛЬНИМ
АНАМНЕЗОМ ПРИ ПОЛІТРАВМІ

Проведений аналіз показав, що серед пацієнтів з політравмою та ХАІ в обох групах достовірно переважали чоловіки працездатного віку(табл. 3.1), 85% чоловіків в групі 1 та 87,5% в групі 2. За статтю відмічається значна перевага кількості хворих чоловічої статі в обох групах, що свідчить про поширеність цієї патології серед чоловіків; але кількість чоловіків і жінок в обох групах достовірно не відрізнялась.

Таблиця 3.1

Характеристика пацієнтів за статтю та віком (Me [Q_I - Q_{III}])

| Показник/група | Група 1 (n=40) | Група 2 (n=40) | Всього (n=80) |
|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Стать(ч/ж) | 34/6 | 35/5 | 69/11 |
| Вік | 45[38-54] | 44,5[39-53] | 45[39-54] |
| 19-24 років(ч/ж) | - | - | - |
| 25-44 років (ч/ж) | 18/0 | 19/0 | 37/0 |
| 45-60 років(ч/ж) | 16/6 | 16/5 | 32/11 |

Звертає на себе увагу той факт, що пацієнти, які були відібрані до дослідження, були старше 30 років(Рис. 3.1). Серед постраждалих молодого віку(до 44 років за ВОЗ) в обох групах не спостерігались жінки. Серед пацієнтів середнього віку хворі жіночої статі склали менше третини в обох групах.

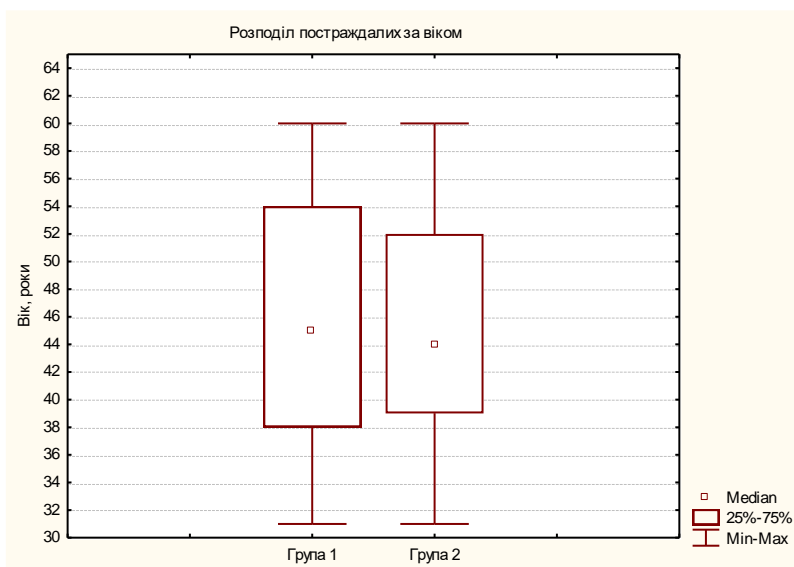


Рис. 3.1 Розподіл постраждалих за віком

У пацієнтів з ХАІ політравма була результатом дорожньо-транспортних пригод у більш ніж третині випадків, з однаковою частотою(25%) причинами травматизму ставали кататравма та побиття, до 15% випадків пошкоджень виникали в результаті ножових поранень. Розподіл постраждалих за причиною отримання травми приведено на рис. 3.2

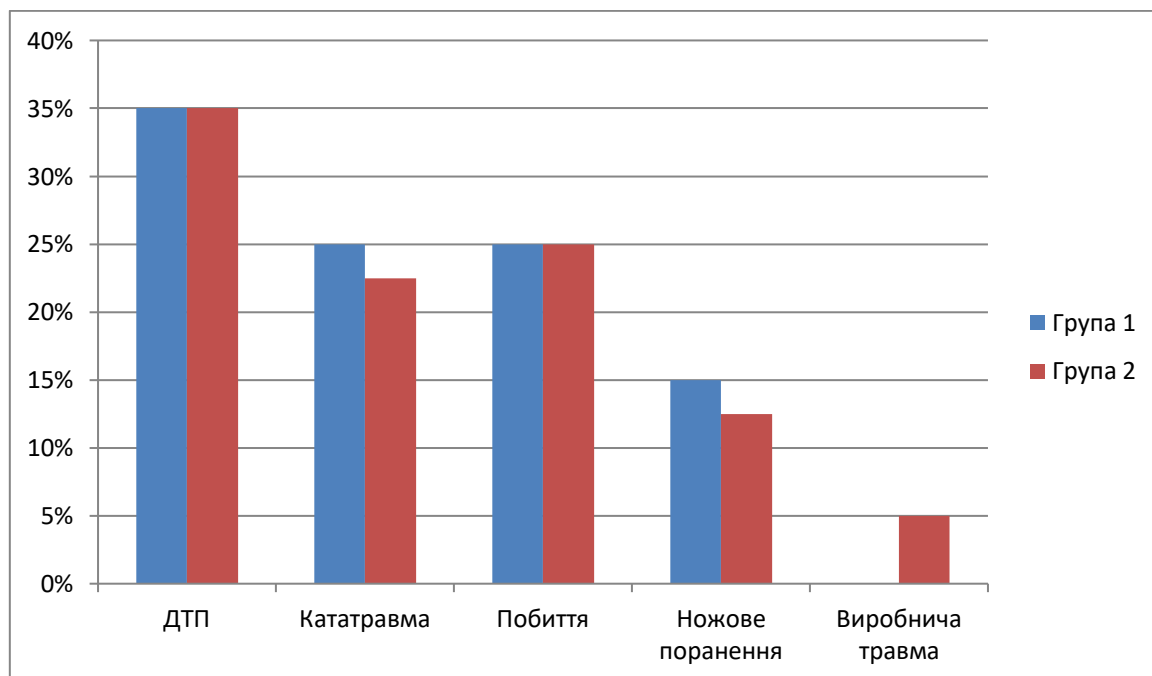


Рис. 3.2 Розподіл постраждалих за причинами отримання травми, %

Інформація щодо розподілу випадків ПТ у пацієнтів в залежності від пори року наведена у таблиці 3.2. Найбільша кількість травмованих спостерігалась у весняних(40%) та зимових(33,8%) місяцях, а найменша – восени(3,8%).

Таблиця 3.2

Розподіл випадків ПТ у пацієнтів з ХАІ в залежності від пори року.

| Пора року | Група 1 (n=40) | Група 2 (n=40) | Всього (n=80) |
|-----------|-------------------|-------------------|------------------|
| Зима | 16(40%)* | 11(27,5%)* | 27(33,8%) |
| Весна | 15(37,5%) | 17(42,5%) | 32(40%) |
| Літо | 8(20%) | 10(25%) | 18(22,5%) |
| Осінь | 1(2,5%) | 2(5%) | 3(3,8%) |

Примітка:*- $p < 0,005$

У пацієнтів з ХАІ політравма була результатом дорожньо-транспортних пригод у більш ніж третині випадків, з однаковою частотою(25%) причинами травматизму ставали кататравма та побиття, до 15% випадків пошкоджень виникали в результаті ножових поранень.

При вивченні характеру ушкодження анатомо-фізіологічних ділянок(рис. 3.3), пацієнти розподілились наступним чином: перший ранг отримали травми кінцівок, другий- торакальна травма, третій – травми живота, четвертий – травми голови, п'ятий – травми кісток тазу. У 77,5% випадках постраждалі мали ушкодження трьох і більш АФД. Дві ушкоджені області мали місце тільки в 22,5% випадках.

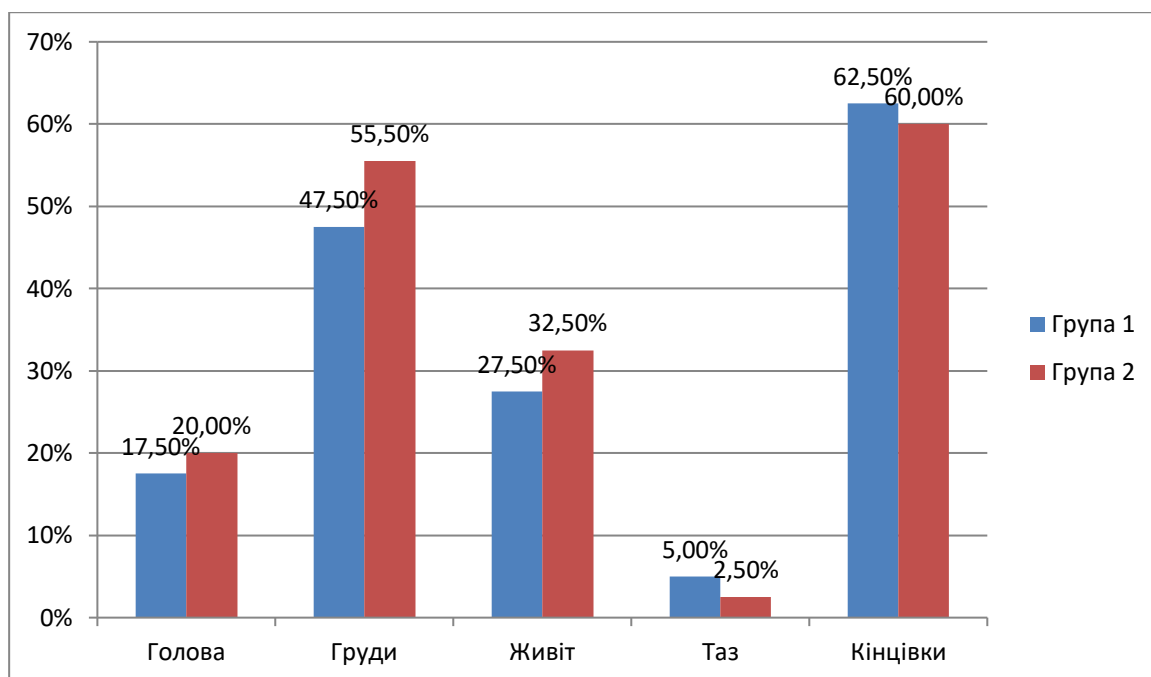


Рис. 3.3. Розподіл постраждалих за кількістю ушкоджених АФД

За характером пошкодження в обох групах пацієнтів переважала скелетна травма (Табл. 3.3). Так, найбільш поширеними у пацієнтів були множинні переломи ребер (42,5%) і пневмоторакс (26,3%), переломи кісток передпліччя (23,8%) та кісток гомілки (22,5%), переломи стегнової кістки (21,3%). Підкапсульна гематома селезінки та забій м'яких тканин голови зустрічались у 18,6% хворих. Перелом лопатки і ключиці (10%), забій, під капсульну гематому печінки (11,3%), пневмогемоторакс – 8,6% пацієнтів. Та з найменшою частотою, у 3,8% пацієнтів, було діагностовано перелом кісток тазу.

Таблиця 3.3

Травматичні пошкодження у хворих

| Патологія | Група 1 (n=40) | Група 2 (n=40) | Всього (n=80) |
|----------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Перелом лопатки і ключиці | 4(10%) | 4(10%) | 8(10%) |
| Перелом плечової кістки | 5(12,5%) | 6(15%) | 11(13,8%) |
| Перелом кісток передпліччя | 10(25%) | 9(22,5%) | 19(23,8%) |

Продовження таблиці 3.3

| | | | |
|--|-----------|----------|-----------|
| Перелом кісток тазу | 2(5%) | 1(2,5%) | 3(3,75%) |
| Перелом стегнової кістки | 8(20%) | 9(22,5%) | 17(21,3%) |
| Перелом кісток гомілки | 10(25%) | 8(20%) | 18(22,5%) |
| Множинні переломи ребер | 18(45%) | 16(40%) | 34(42,5%) |
| Пневмоторакс | 11(27,5%) | 10(25%) | 21(26,3%) |
| Пневмогемоторакс | 4(10%) | 3(7,5%) | 7(8,6%) |
| Забій, підкапсульна гематома селезінки | 7(17,5%) | 8(20%) | 15(18,6%) |
| Забій, під капсульна гематома печінки | 4(10%) | 5(12,5%) | 9(11,3%) |
| Забій, садно м'яких тканин голови | 7(17,5%) | 8(20%) | 15(18,6%) |

У пацієнтів обох груп були виявлені супутні соматичні захворювання, що могли спричинити вплив на перебіг основного захворювання або впливати на результати лікування – такі як: тривалість штучної вентиляції легень, ускладнення та тривалість лікування. Характер найбільш важливих супутніх захворювань наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Супутні соматичні захворювання у пацієнтів обох груп

| Супутня патологія | 1 група (n =40) | 2 група (n =40) | Всього (n=80) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Хронічна серцева недостатність | 5(12,5%) | 6(15%) | 11(13,8%) |
| Артеріальна гіпертензія I-II ст. | 7(17,5%) | 6(15%) | 13(16,3%) |
| Цукровий діабет | 2(5%) | 1(2,5%) | 3(3,8%) |

Продовження таблиці 3.4

| | | | |
|---|------------|-----------|-----------|
| Захворювання ШКТ | 17 (42,5%) | 18 (45%) | 35(43,8%) |
| Цироз печінки | 9(22,5%) | 10(25%) | 19(23,8%) |
| панкреатит, | 4(10%) | 5(12,5%) | 9(11,3%) |
| гепатит | 4(10%) | 3(7,5%) | 7(8,6%) |
| Хвороби органів дихання: | 4 (10%) | 5 (12,5%) | 9(11,3%) |
| ХОЗЛ | 2(5%) | 4(10%) | 6(7,5%) |
| Негоспітальна пневмонія | 2(5%) | 1(2,5%) | 3(3,8%) |
| Маса тіла(за ІМТ) | | | |
| Недостатня маса(менше 18,5 кг/м ²) | 2(5%) | 1(2,5%) | 3(3,8%) |
| Ожиріння I ступеня(30,0—34,9 кг/м ²) | 5(12,5%) | 4(10%) | 9(11,3%) |
| Ожиріння II ступеня(35,0—39,9 кг/м ²) | 2(5%) | 1(2,5%) | 3(3,8%) |
| Ожиріння III ступеня (більше 40,0 кг/м ²) | - | 1(2,5%) | 1(1,25%) |

У 19 хворих (23,8%) в якості соматичної патології виявлено цироз печінки, який може виступати передумовою пролонгації ІТ алкогольного делірію. Хронічна серцева недостатність та артеріальна гіпертензія, які мали місце у 11(13,8%) та 13 (16,3%) пацієнтів можуть підвищувати ризик ускладнень з боку серцево-судинної системи при проведенні седації. Наявність надлишкової ваги у 13 (16,3%) та хвороби органів дихання у 11(13,8%), можуть призводити до ускладнення активізації хворих, збільшення тривалості штучної вентиляції легень та часу госпіталізації.

Проведене оперативне лікування в обстежених групах включало пункцію або дренажування плевральної порожнини за Бюлау, пункцію черевної порожнини, травматологічну корекцію – накладання апарата Ілізарова, стабілізацію кісток таза, скелетне витягнення, первинне хірургічне оброблення(ПХО) ран. Структуру хірургічних втручань, які були виконані у пацієнтів, що увійшли в дослідження, наведено в таблиці 3.5

Таблиця 3.5

Структура хірургічних втручань

| Оперативне лікування | Група 1 (n=40) | Група 2 (n=40) | Всього n=80) |
|---|-------------------|-------------------|-----------------|
| Пункція або дренивання плевральної порожнини за Бюлау | 13(32,5%) | 14(35%) | 27(33,8%) |
| Пункція черевної порожнини | 14(35%) | 16(40%) | 30(37,5%) |
| Скелетне витягнення | 5(12,5%) | 4(10%) | 9(11,3%) |
| Накладання апарата Ілізарова | 13(32,5%) | 12(30%) | 25(31,3%) |
| Стабілізація кісток таза | 2(5%) | 1(2,5%) | 3(3,8%) |
| Первинне хірургічне оброблення ран | 27(67,5%) | 24(60%) | 51(63,8%) |

Найбільш частими хірургічними втручаннями, яких зазнали пацієнти, були первинні хірургічні обробки ран(63,8%) - ушивання ран кінцівок, тулуба, обличчя під місцевою інфільтраційною внутрішньовенною седацією. Пункція черевної та плевральної порожнин, накладання апарата Ілізарова виконувалось під місцевою інфільтраційною анестезією.

Характеристику тяжкості стану постраждалих за бальною системою АРАСНЕ-II приведено у табл. 3.6, яка свідчить, що у стані середньої тяжкості надійшло 49 (61,3%) постраждалих, у тяжкому – 31 (38,7%).

Таблиця 3.6

Характеристика постраждалих за тяжкістю стану

| Традиційна градація | АРАСНЕ-II, бали | Група 1 (n=40) | Група 2 (n=40) | Всього (n=80) |
|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Середньої тяжкості | 7-10 | 22(55%) | 27(67,5%) | 49(61,3%) |
| Тяжкий | 11-14 | 18(45%) | 13(32,5%) | 31(38,7%) |

Кількість балів за шкалою ISS, яка відображує ступінь тяжкості травматичного пошкодження, у пацієнтів Групи 1 складала 12[10-14] та 13[11-14] серед пацієнтів Групи 2.

При діагностиці ХАІ бал опитувальника CAGE склав 3[3-4]балів в обох групах, сума балів в сітці LeGo склала у пацієнтів першої групи 11[10-12] та 10[9-12] у другій групі.

В обох групах терміни алкоголізації загалом із встановленням діагнозу складали від 3-х до 20 діб: у групі 1 10[8-12] діб, а у групі 2 - 10,5[8-14] діб. Аналізуючи цей показник серед всього масиву хворих, отримали результат медіана терміну алкоголізації до потрапляння у стаціонар - 10[8-12,5] діб.

При вивченні рівня алкоголю в крові пацієнтів з ПТ та ХАІ отримали наступні результати :найбільша кількість хворих, а саме 41,3%, була доставлена до лікарні у стані алкогольного сп'яніння середнього ступеню(1,5-2,5‰), 28(35%) постраждалих були у стані легкого алкогольного сп'яніння, 10% обстежених надійшли у тяжкому алкогольному сп'янінні, 3(3,8%) пацієнти госпіталізовані з незначним рівнем та у 5(6,3%) пацієнтів в крові рівень алкоголю був менше 0,3‰.

Таблиця 3.7

Розподіл пацієнтів, в залежності від ступеню алкогольного сп'яніння

| Рівень алкоголю в крові, ‰ | Група 1 (n=40) | Група 2 (n=40) | Всього (n=80) |
|----------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Менше 0,3‰ | 3(7,5%) | 2(5%) | 5(6,3%) |
| 0,3-0,5‰ | 2(5%) | 1(2,5%) | 3(3,8%) |
| 0,5-1,5‰ | 16(40%) | 12(30%) | 28(35%) |
| 1,5-2,5‰ | 15(37,5%) | 18(45%) | 33(41,3%) |
| 2,5-3,0‰ | 3(7,5%) | 5(12,5%) | 8(10%) |
| 3,0-5,0‰ | 1(2,5%) | 2(5%) | 3(3,8%) |

Всім пацієнтам, які були включені в дослідження, проводили оцінку важкості перебігу СВА за шкалою CIWA-Ag та рівень ажитації за шкалою RASS.

Розподіл пацієнтів за важкістю СВА та рівнем ажитації наведено у Таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

**Розподіл пацієнтів за важкістю симптомів стану відміни алкоголю
та рівнем ажитації (М [Q₁-Q₃])**

| Показник | Група 1 (n=40) | Група 2 (n=40) | Всього (n=80) |
|--------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Рівень ажитації, RASS | +2 [+2-+3] | +2 [+1-+3] | +2 [+1-+3] |
| Бал за CIWA-Ar | 22 [20-24] | 23 [21-25] | 23 [21-25] |

У всіх пацієнтів виявлено важкий стан відміни алкоголю з показниками CIWA-Ar від 16 до 30 балів та рівнем збудження за RASS від +1 та більше на момент включення у дослідження.

При аналізі ускладнень травматичної хвороби у пацієнтів з ХАІ, ми дійшли висновку, що розвиток гнійно-септичних ускладнень у цієї групи пацієнтів маніфестує на $7,2 \pm 2,4$ добу. Серед інфекційних ускладнень ПТ у пацієнтів з ХАІ переважали пневмонії(33,8%), сепсис(3,75%), перитоніт(6,25%), емпієма плеври(11,25%), остеомієліт (2,5%). Серед неінфекційних ускладнень тромбози та тромбофлебіти були виявлені у 12,5% пацієнтів та поліорганна недостатність у 2,5%.

Резюме до розділу 3. Таким чином, характеризуючи епідеміологію політравматичних пошкоджень та ХАІ, абсолютну більшість постраждалих складають особи працездатного віку 39-50 років, переважно чоловіки. Пік травмування припадав на літні місяці. Серед основних причин виникнення травм значну частину займають ДТП(понад 35%), кататравма та побиття (по 25% відповідно). У 77,5% випадках постраждалі мали ушкодження трьох і більш АФД. Слід зазначити, що найчастіше зустрічалась торакальна травма та пошкодження кінцівок. 90% пацієнтів при надходженні у стаціонар були у стані алкогольного сп'яніння . У всіх пацієнтів виявлено важкий стан відміни алкоголю з показниками CIWA-Ar від 16 до 26 балів та рівнем збудження за RASS від +1 до +3.

Групи обстежених хворих були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тяжкістю та характером травми, супутньою патологією.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Omelchenko-Seliukova A. V., Dubivska S. S., Volkova Y. V. Character and frequency of complications in patients with polytrauma and chronic alcohol intoxication. *Art of medicine*. 2021. P. 60–64. URL: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.60> [249].

2. Омельченко-Селюкова А. В. Закономірності перебігу травматичної хвороби та характер ускладнень у пацієнтів з політравмою та хронічною алкогольною інтоксикацією. Збірник науково-практичної конференції «актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини» : матеріали науково-практ. конф., м. Харків, 14 квіт. 2017 р. Харків, 2017. С.153–154. [250]

РОЗДІЛ 4. ОСНОВНІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ ТА СИНДРОМОМ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ, УСКЛАДНЕНИМ АЛКОГОЛЬНИМ ДЕЛІРІЄМ

4.1. Визначення метаболітів вуглеводного обміну в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм.

Серед важливих ланок обміну речовин в організмі є метаболізм вуглеводів. В умовах розвитку патологічних станів, зокрема інтоксикації, системної запальної реакції, гіпоксії при хронічному алкоголізмі в поєднанні з політравмою можуть виникати умови для змін перебігу реакцій обміну вуглеводів, біосинтезу глікопротеїнів та інших важливих біологічно активних речовин, в яких складовою є саме вуглеводи. Відомо, що вуглеводи можуть виконувати роль медіаторів запалення, речовин з протизапальними властивостями, структурну функцію як компоненти клітинних мембран (гліколіпіди) та екстрацелюлярного матриксу тощо.

Основними джерелами енергії в організмі є глюкоза та глікоген, який саме є резервуаром глюкози в печінці.

На теперішній час за результатами клінічних та експериментальних досліджень відомо, що у пацієнтів з політравмою на тлі хронічної алкогольної інтоксикації спостерігається гіпоксія. Цей патологічний стан призводить до порушення в мітохондріях процесу окисного фосфорилування, синтезу макроергічних сполук (АТФ), які саме є універсальними носіями та джерелом енергії.

За даними авторів, за рахунок гіпоксичного стану в організмі пацієнтів відбуваються адаптивні зміни метаболізму вуглеводів з інтенсифікацією анаеробного гліколізу [269, 270].

Тому в роботі доцільно було визначити вміст основних метаболітів вуглеводного метаболізму, зокрема глюкози, піровиноградної кислоти та молочної кислоти в крові пацієнтів із поєднаною травмою та СВА з алкогольним делірієм.

У клініко-лабораторній практиці найбільш досліджуваним показником вуглеводного обміну є вміст в крові глюкози. Відомо, що глюкоза виконує енергетичну роль в організмі, необхідна для клітинного метаболізму, є попередником інших вуглеводів, зокрема рибози, дисахаридів, глікогену, глікопротеїнів, глікозаміногліканів. Вміст глюкози в крові підтримується декількома механізмами, основними з яких є гормонально регульованими: синтез та розпад глікогену в печінці, глюконеогенез, гліколіз, пентозофосфатний шлях. Глікогеноліз – це процес, в результаті якого вивільняється глюкоза з глікогену за умов дії гормонів стресу, глюкагону. Глюконеогенез – це процес синтезу глюкози у печінці з неуглеводних глюкопластичних компонентів: пірувату, лактату, гліцеролу, глюкогенних амінокислот. Завдяки існуванню цих біохімічних шляхів перетворення глюкози в клітині, концентрація глюкози в крові підтримується в достатньо широких межах – 3,3 – 6,1 ммоль/л.

Характеризуючи такий біохімічний показник вуглеводного обміну, як вміст глюкози у сироватці крові, треба зазначити, що у всіх пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм із застосуванням задля седатії дексмететомідину (група 1) та у пацієнтів, яким застосовували в якості седативних препаратів діазепам, галоперидол (група 2) спостерігалися зміни цього інтегрального показника обміну вуглеводів в крові, порівняно зі здоровими людьми. Що стосується вмісту глюкози в крові хворих 1-ї групи, які потрапили до ВІТ, то у них на першу добу спостерігалася стійка гіперглікемія: рівень глюкози становив 7,45 [6,52; 8,97] ммоль/л, що на 1,7 рази вище цього показника у контрольній групі. Під час надання периопераційної інтенсивної терапії пацієнтам визначали вміст глюкози в крові на 3-тю та 7-му добу після госпіталізації. Після застосування інтенсивної терапії з додаванням препарату дексмететомідину (1 група пацієнтів) вміст глюкози на 3-тю добу зменшувався на 9,4% у порівнянні з рівнем, що визначався на першу добу надходження до ВІТ, та складав 6,75

[6,13;8,0] ммоль/л, але не досягав рівня глюкози у контрольній групі та залишався вищим на 55,1% у порівнянні з контролем. На 7-му добу вміст глюкози в крові зменшувався до нормальних значень та складав 5,55 [4,9; 5,9] ммоль/л, що на 26,5% нижче у порівнянні зі вмістом глюкози в крові на першу добу ($P<0,0001$) при надходженні до стаціонару (рис.4.1).

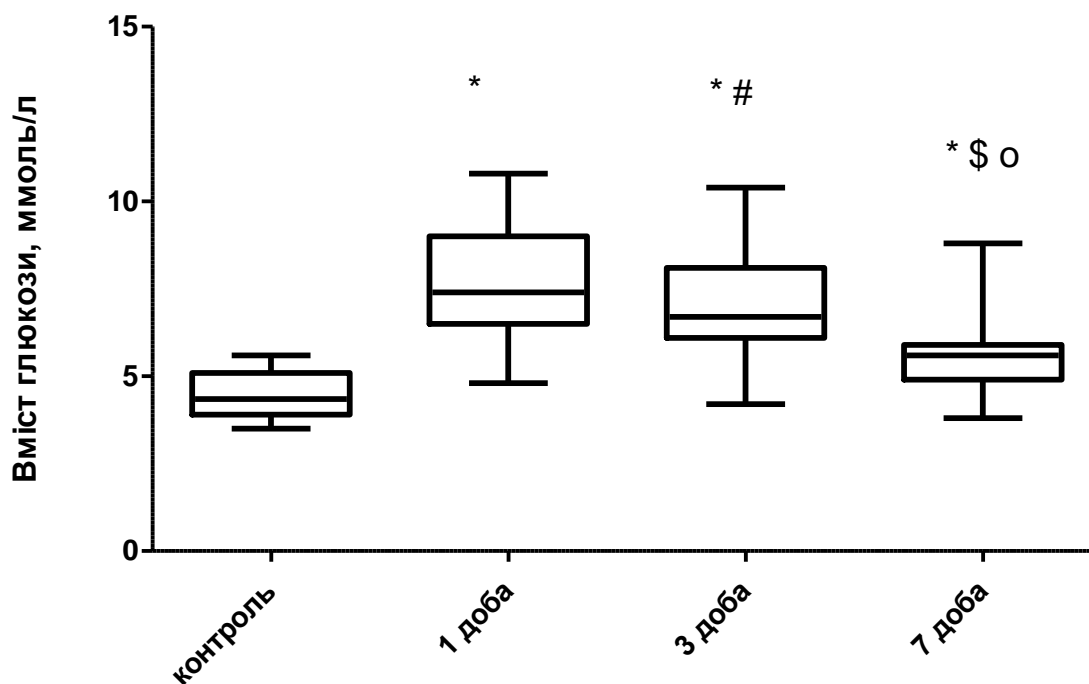


Рис. 4.1. Вміст глюкози в крові здорових людей та пацієнтів з політравмою на СВА з алкогольним делірієм при застосуванні дексмететомідину

Примітка: * - $P<0,0001$ у порівнянні з контролем; # - $P<0,05$ у порівнянні з першою добою; \$ - $P<0,0001$ у порівнянні з першою добою; o - $P<0,0001$ у порівнянні з третьою добою;

У другій групі пацієнтів з алкогольним анамнезом при політравмі (призначення діазепаму за симптом-тригерним протоколом та галоперидолу в якості седативних препаратів) під час надходження до відділення інтенсивної терапії також спостерігалася гіперглікемія – вміст глюкози в крові становив 8,3 [7,2;9,87] ммоль/л, що в 1,9 рази вище, ніж у контрольній групі. На третю добу рівень глюкози в крові зменшувався на 6% до 7,8 [6,95;9,2] ммоль/л, а через тиждень після надходження до стаціонару знижувався на 20,5 % у порівнянні з

першим вимірюванням глюкози, але не досягав нормальних значень цього показника у контрольній групі та складав 6,6 [4,9;7,9] ммоль/л, що на 51,7% було вище, ніж у контрольній групі (рис.4.2).

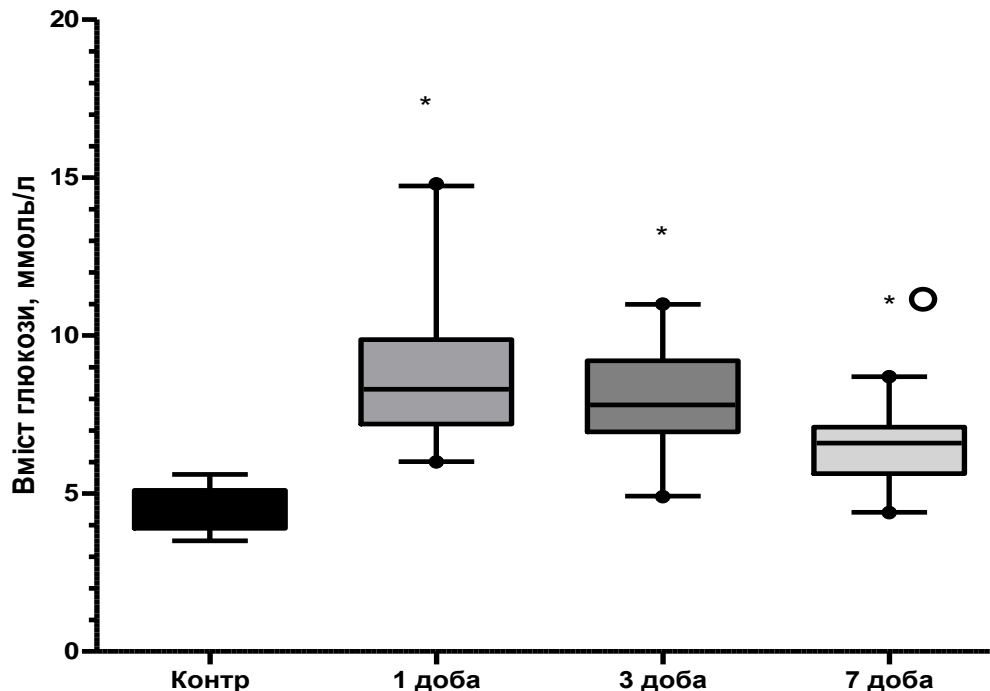


Рис. 4.2. Вміст глюкози в крові здорових людей та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм при застосуванні бензодіазепінів за симптом-тригерним протоколом

Примітка: * - $P < 0,05$ у порівнянні з контролем; ○ - $P < 0,05$ у порівнянні з першою добою;

Таким чином, гіперглікемія спостерігалася в крові хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм під час надходження до стаціонару, на 3-тю добу перебування в стаціонарі (перша та друга групи) та на 7-му добу у пацієнтів другої групи, що свідчить про порушення біохімічних механізмів, що сприяють гомеостазу глюкози в крові. Це може бути пов'язано зі змінами гормонального патерну, панкреатопатією, патологією печінки (токсичний гепатит, цироз), підвищенням вмісту гормонів стресу тощо. За даними авторів дія алкоголю не лише діабетогенна. В залежності від типу алкогольної інтоксикації порушення вуглеводного обміну проявляються як зниженням, так і підвищенням вмісту глюкози. У разі гострого алкогольного отруєння спостерігається гіпоглікемія.

Відомо, що тривале вживання алкоголю має діабетогенну дію: цей ксенобіотик токсично впливає на клітини підшлункової залози, інгібує секрецію інсуліну, викликає інсулінорезистентний стан, що викликає порушення вуглеводного обміну [271]. Основною ознакою метаболічних змін у пацієнтів з хронічним алкоголізмом є ензимопатії, найбільш виразні в період адаптаційних змін в органах та системах.

За нормальних умов зниження вмісту глюкози в крові може відбуватися завдяки активації наступних процесів: синтезу глікогену, перетворенні глюкози на інші вуглеводи, потраплянні до реакцій гліколізу, де глюкоза окислюється до пірувату та зниження процесу глюконеогенезу. ПБК за умов дії піруватдегідрогеназного комплексу, в роботі якого залучені вітаміни – тіамін, рибофлавін, пантотенова кислота, нікотинамід, амід ліпоєвої кислоти, в аеробних умовах перетворюється на ацетил-КоА, який далі згорає у циклі Кребса до вуглекислого газу та води з утворенням 38 (36) молекул АТФ, що є необхідним для енергозабезпечення клітин. Гіпоксичний стан, який спостерігається у даних пацієнтів, може призводити до змін протікання реакцій перетворення глюкози в організмі. Важливими показниками стану вуглеводного метаболізму є визначення в крові основних метаболітів гліколізу - пірувату та лактату. Тому наступним етапом досліджень стало визначення саме цих речовин в крові. За результатами попередніх досліджень виявлено, що найбільш виразні зміни вмісту глюкози в крові пацієнтів спостерігалися при надходженні в стаціонар та через тиждень після лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Таким чином, відповідно до мети і завдань дослідження у здорових та хворих з політравмою у поєднанні з СВА, ускладненим алкогольним делірієм досліджували також вміст в крові основних метаболітів обміну глюкози - пірувату та лактату при надходженні до стаціонару та через тиждень після лікування.

Так, проведені дослідження дали змогу інтегрально оцінити можливі порушення обміну вуглеводів та охарактеризувати особливості енергетичного забезпечення організму при поєднанні політравми та СВА, ускладненого алкогольним делірієм. Вміст метаболітів обміну вуглеводів у сироватці крові при надходженні у стаціонар та через тиждень перебування у відділенні інтенсивної

терапії, за умов прийому різних седативних препаратів в групах пацієнтів представлено в табл. 4.1 та на рис.4.3

Таблиця 4.1

Вміст основних показників обміну вуглеводів у сироватці крові здорових людей та пацієнтів з алкогольним анамнезом при політравмі при надходженні до стаціонару (Me [Q1-Q3])

| Групи досліджених | Піруват, ммоль/л | Лактат, ммоль/л | Лактат/піруват |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| Контрольна група (n=20) | 0,083 [0,075;0,089] | 1,190 [0,96;1,29] | 14,33 [13,8; 14,49] |
| Група 1 (n=40) | 0,127* [0,115;0,130] | 2,345* [2,11;2,66] | 18,46 [18,3; 20,59] |
| Група 2 (n=40) | 0,129* [0,104;0,147] | 2,535* [2,33;2,81] | 19,65 [18,97; 22,3] |

Примітка: * - $p < 0,001$ відносно контролю

В основному всі чинники, що викликають підвищення вмісту лактату, як правило, призводять й до збільшення концентрації пірувату в крові, тому лактат і піруват рекомендовано визначати одночасно.

Відомо, що піровиноградна кислота є одним з центральних метаболітів вуглеводного обміну. Ця речовина утворюється в тканинах у процесах глікогенолізу, дихотомічного розщеплення глюкози (гліколізу), при перетворенні лактату за умов дії лактатдегідрогенази (ЛДГ), а також внаслідок перетворень ряду амінокислот. З даних літератури відомо, що найбільш різке підвищення концентрації пірувату спостерігається при інтенсивній м'язовій роботі, гіповітамінозі В₁ тощо, що визначається при хронічному алкоголізмі [267]. Гіперпіруватемія спостерігається за умов дії наркозу, інтоксикації, дихальному алкалозі, діабеті, що може мати місце у цих хворих. Лактат є кінцевим продуктом анаеробного окиснення глюкози, утворюється завдяки перетворенню пірувату за умов дії ЛДГ в умовах гіпоксії.

За результатами проведених досліджень у хворих з політравмою на тлі хронічного алкоголізму спостерігається підвищення вмісту пірувату порівняно зі здоровими людьми (табл. 4.1, 4.2, рис. 4.3, 4.4). Так у пацієнтів першої групи при надходженні до стаціонару вміст пірувату в крові був на 53,0% вище у порівнянні

з контрольною групою, через тиждень лікування з застосуванням дексмедетомідину достовірно знижувався на 18,9%, але не досягав значень контрольної групи (залишався на 24,1% вище у порівнянні з контролем) (рис.4.3).

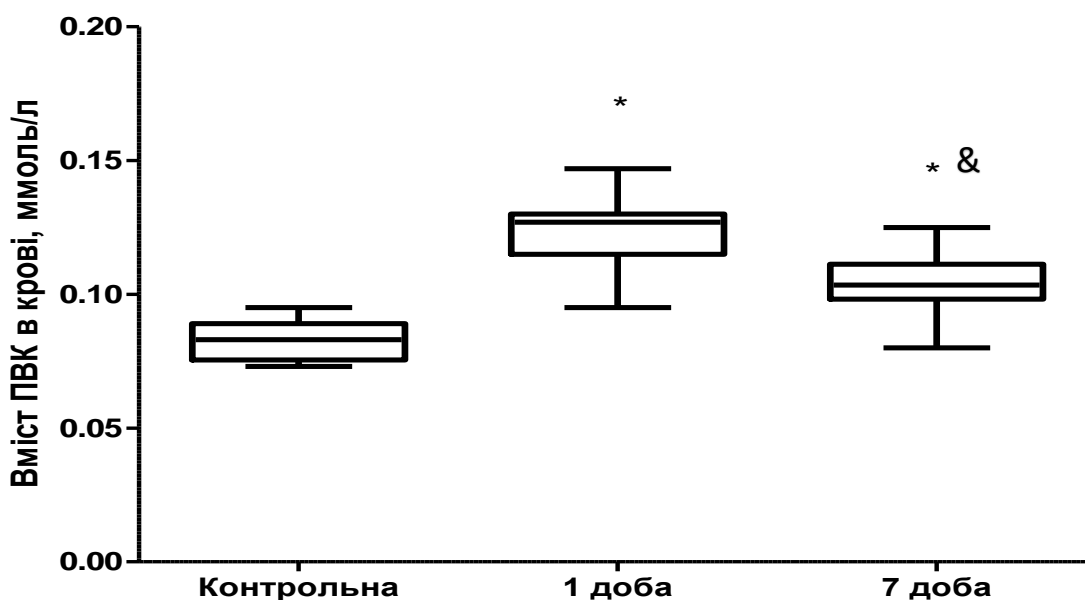


Рис. 4.3. Вміст пірвіноградної кислоти в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм (1 група)

Примітка: * - $P < 0,0001$ у порівнянні з контролем; & - $P < 0,0001$ у порівнянні з першою добою;

У другій групі пацієнтів також спостерігалася гіперпіруватемія – при надходженні до стаціонару вміст був на 55,4% вище у порівнянні зі здоровими людьми та залишався підвищеним також через тиждень лікування – на 30,1% (рис.4.4, табл.4.2) та не повертався до нормальних значень.

При аналізі вмісту лактату в крові хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм при надходженні до ВІТ спостерігалось суттєве підвищення цього показника на 97,1% та 113,0% відповідно у пацієнтів першої та другої групи (табл. 4.1, рис. 4.5). Через тиждень після проведення інтенсивної терапії у пацієнтів 1 групи спостерігалось достовірне зниження вмісту лактату в крові – на 13% ($P < 0,0001$) у порівнянні з вмістом цього показника під час потрапляння до стаціонару (табл. 4.2, рис. 4.3).

Таблиця 4.2

Вміст основних показників обміну вуглеводів у сироватці крові здорових людей та пацієнтів з полі травмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм на 7-му добу після надходження до ВІТ (Me[Q1-Q3])

| Групи досліджених | Піруват, ммоль/л | Лактат, ммоль/л | Лактат/ піруват |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| Контрольна група (n=20) | 0,083 [0,075;0,089] | 1,190 [0,96;1,29] | 14,33 [13,82; 14,49] |
| Група 1 (n=40) | 0,103* [0,098;0,111] | 2,040* [1,86;2,19] | 19,81 [18,96; 21,17] |
| Група 2 (n=40) | 0,108* [0,093;0,129] | 2,455* [2,26;2,748] | 22,73 [21,32 23,91] |

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контролю

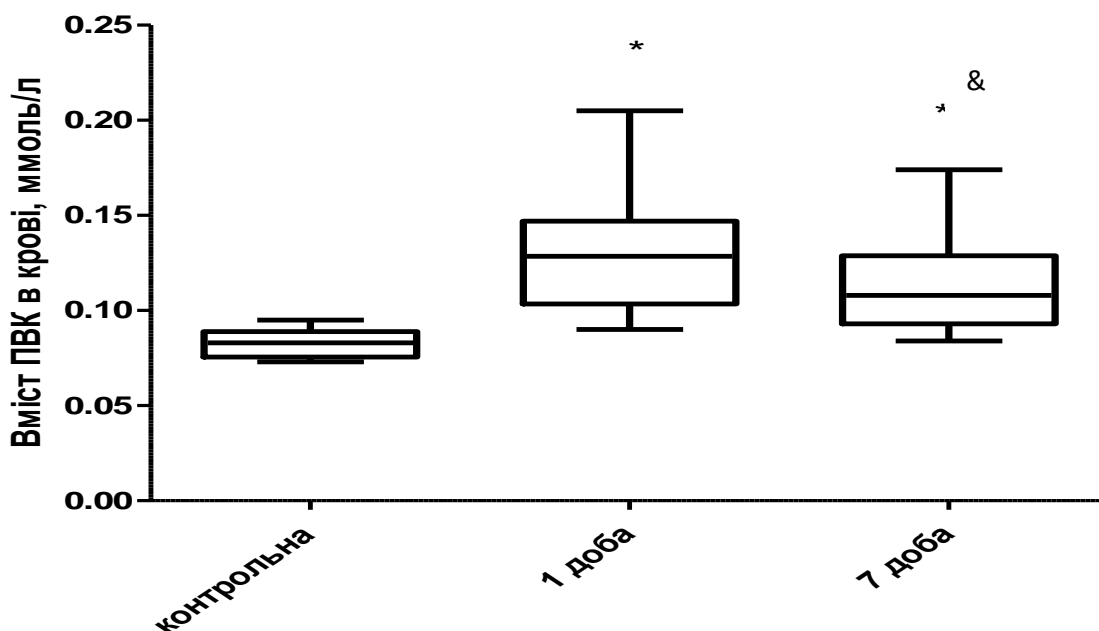


Рис. 4.4. Вміст пірвіноградної кислоти в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм (2 група)

Примітка: * - $P < 0,0001$ у порівнянні з контролем; & - $P < 0,001$ у порівнянні з першою добою;

Стосовно вмісту цього показника в крові пацієнтів, яким було призначено бензодіазепіни та галоперидол за потребою (2 група), через тиждень вміст лактату залишався незмінним ($P > 0,31$) та на 106,3% перевищував цей біохімічний показник в крові у контрольній групі (рис. 4.5).

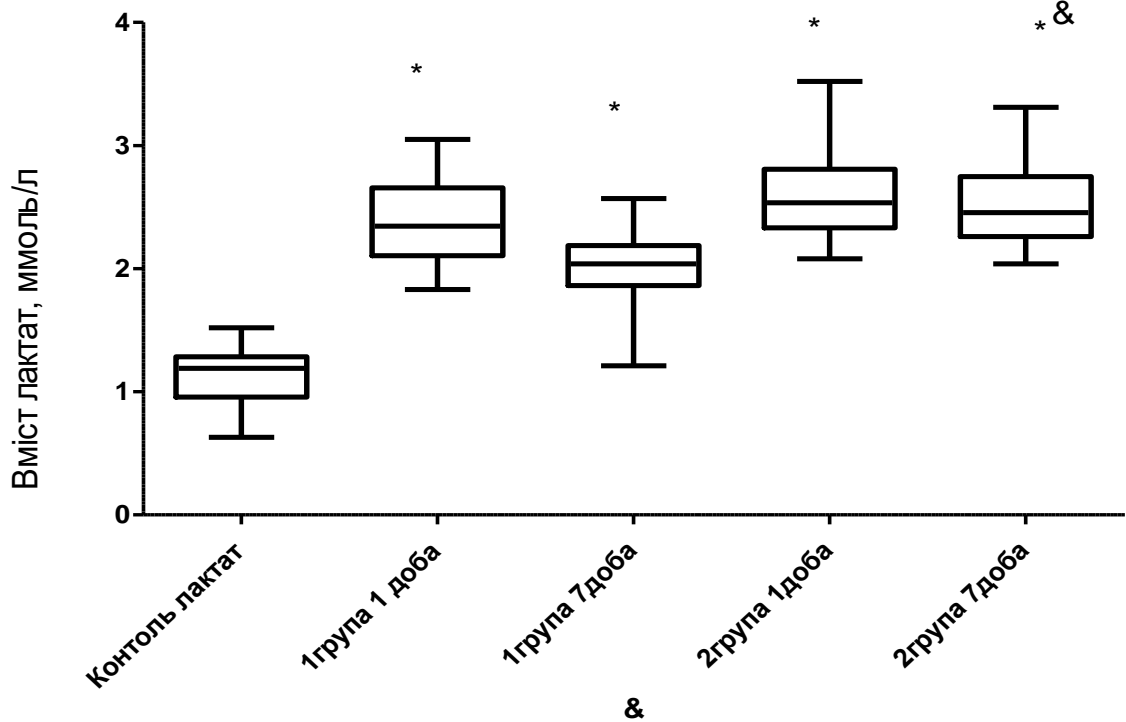


Рис. 4.5. Вміст молочної кислоти в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм у периопераційному періоді

Примітка: * - $P < 0,0001$ у порівнянні з контролем; & - $P > 0,31$ у порівнянні з першою добою у пацієнтів 2 групи;

Причиною гіперпіруватемії та гіперлактатемії у пацієнтів може також бути порушення їхнього ферментативного перетворення на продукти розпаду.

Одним з важливих чутливих показників стану метаболізму вуглеводів, а саме балансу анаеробних та аеробних процесів в організмі, є співвідношення лактат / піруват, яке у контрольній групі склав 14,33 [13,82; 14,49]. У хворих першої групи спостерігалось значне підвищення цього співвідношення – та становило 18,46 [18,3; 20,59] та 19,81 [18,96; 21,17] при надходженні до ВІТ та через тиждень після лікування відповідно. Практично таке ж значення цього співвідношення спостерігалось у хворих другої групи - 19,65 [18,97; 22,3] та 22,73 [21,32 23,91] відповідно часу перебування у ВІТ. Останні цифри свідчать про перебудовання енергетичного забезпечення тканин організму під час перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Таким чином, у пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, відбувається інтенсифікація процесів анаеробного гліколізу, про що свідчить підвищення вмісту пірувату, лактату, співвідношення лактат / піруват та супроводжується гіпоксичним станом. Саме процес анаеробного гліколізу дозволяє адаптуватися до умов гіпоксії. При анаеробному гліколізі синтезується 2 молекули АТФ у порівнянні з 38 (36) АТФ, що утворюються при аеробному гліколізі. Знижується процес окисного фосфорилування, рівень синтезу макроергічних сполук в мітохондріях низький, виникає дефіцит АТФ, утворена енергія при анаеробному гліколізі недостатня для енергетичних потреб, що суттєво порушує функціонування клітини. Дефіцит кисню інгібує функціонування циклу Кребса та дихального ланцюга. При гіпоксичному стані накопичується піруват в клітинах, за умов ЛДГ може перетворюватися до лактату. Варіабельність вмісту проміжних метаболітів вуглеводного обміну свідчить про формування змін енергозабезпечення тканин у пацієнтів з політравмою на СВА, ускладненим алкогольним делірієм.

4.2 Дослідження процесів ліпідної пероксидації, стану антиоксидантної системи у пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм

Основними показниками інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в організмі людини є дієнові кон'югати (ДК) і активні продукти тіобарбітурової кислоти (ТБК-активні продукти), що є проміжними продуктами цього процесу. Це забезпечує аутокаталітичний самоприскорюючий характер. У роботі було досліджено біохімічні маркери ПОЛ та стану системи антиоксидантного захисту. У ході проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм характерно підвищення процесів ліпідної пероксидації та спостерігається розвиток оксидативного стресу (табл. 4.3, рис.4.6, рис.4.7, рис.4.8). Доказом цього є зростання в сироватці крові вмісту таких параметрів – ТБК-активних продуктів (у 2,21 рази у пацієнтів обох груп при надходженні до ВІТ), ДК (в 1,92 та 1,97 рази відповідно у пацієнтів першої та другої групи при надходженні до ВІТ,

$p < 0,001$) та 8-ізопростану (був вищим в 1,93 та 1,68 рази відповідно, $p < 0,001$), порівняно з показниками контрольної групи.

Таблиця 4.3

Біохімічні показники ліпідної пероксидації у сироватці крові пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм (Me [Q1-Q3])

| Групи | ТБК-активні продукти, мкмоль/г білка | Дієнові кон'югати, мкмоль/г білка | 8-ізопростан, нг/мл |
|------------------------|--|---|-------------------------------------|
| Контроль (n=20) | 3,14 [2,45; 3,75] | 1,74 [1,31;1,97] | 2,24 [2,06; 2,54] |
| Група 1, 1 доба (n=40) | 6,94 [5,85; 7,60] $p_1 < 0,0001$ | 3,34 [2,98;3,63] $p_1 < 0,001$ | 4,33 [3,78;4,93] $p_1 < 0,0001$ |
| Група 1, 7 доба (n=40) | 3,82 [3,14; 5,63] [#] $p_1 < 0,0006$ | 2,66 [2,21; 3,16] $p_1 < 0,001$ | 3,17 [2,84; 3,97] $p_1 < 0,0001$ |
| Група 2, 1 доба (n=40) | 6,95 [5,10; 7,64] $p_1 < 0,0001$ | 3,43 [2,95; 3,88] $P_1 < 0,001$ | 4,17 [3,45; 4,67] $p_1 < 0,001$ |
| Група 2, 7 доба (n=40) | 6,60 [4,64; 7,29] ^{§,°} $p_1 < 0,0001$ | 3,19 [2,76; 3,63] [°] $p_1 < 0,001$ | 3,76 [3,16; 4,32] $p_1 < 0,001$ |

Примітка. $P_1 < 0,0001$ - достовірність відмінностей порівняно з показниками у контрольній групі; [#] - $P < 0,0001$ - достовірність відмінностей порівняно з 1 добою у першій групі; [§] - $P < 0,32$ - достовірність відмінностей порівняно з показниками у групи 2 на 1 добу; [°] - $P < 0,0001$ - достовірність відмінностей порівняно з 7 добою у першій групі;

Вміст ТБК-АП у крові пацієнтів як першої, так і другої груп на першу добу надходження у ВІТ достовірно ($P < 0,0001$) перевищував дані показники в крові здорових осіб у 2,21 рази. Через тиждень у пацієнтів першої групи, яким призначали в якості седативного препарату дексмедетомідин, спостерігалось зниження вмісту цього показника в крові в 1,82 рази ($P < 0,001$) у порівнянні з цим показником при надходженні до ВІТ та вміст ТБК-АП в крові практично дорівнював значенням у контрольної групи та був в межах референтних значень. Що стосовно визначення цього біохімічного маркера ліпідної пероксидації у другій групі пацієнтів, які отримували в якості седативних препаратів бензодіазепіни, вміст на 7-му добу перебування у ВІТ практично не змінювався та достовірно перевищував в 2,13 рази вміст цього показника у контрольній групі ($P < 0,0001$). Якщо порівнювати вміст в крові цього параметру ліпопероксидації у першій та другій групі після проведеного лікування у відділенні інтенсивної

терапії, то більш значні позитивні зміни визначалися у пацієнтів, які отримували дексмедетомідин (табл 4.3, рис.4.6).

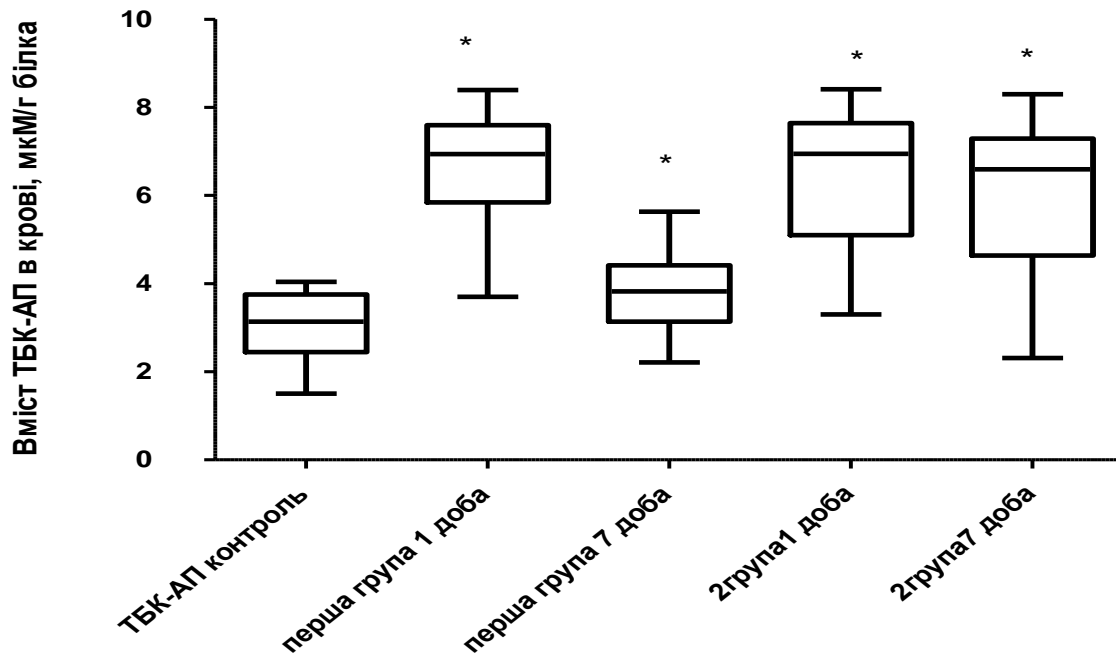


Рис. 4.6. Вміст ТБК-АП в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм

Примітка: * - $P < 0,0001$ у порівнянні з контролем;

Подібні зміни вмісту ДК в крові визначали у пацієнтів першої та другої груп під час надходження до ВІТ: статистично вірогідно підвищувався в 1,92 рази та 1,97 рази у порівнянні з вмістом цього продукту перекисного окиснення ліпідів у контрольній групі. Через тиждень після проведеної інтенсивної терапії у пацієнтів першої групи вміст статистично достовірно знижувався на 20,4%, але залишався підвищеним в 1,53 рази у порівнянням з контролем. У пацієнтів другої групи вміст ДК в крові на 7-му добу перебування в стаціонарі мав тенденцію до зниження. Слід відмітити, що спостерігалася достовірна різниця між вмістом ДК в крові на 7-му добу перебування в ВІТ у порівнянні з першою добою у пацієнтів першої групи. Також визначалася статистично достовірна різниця між вмістом цього показника у пацієнтів першої та другої груп на 7-му добу перебування в стаціонарі (табл. 4.3, рис. 4.7), позитивну динаміку вмісту цього показника мали саме пацієнти першої групи.

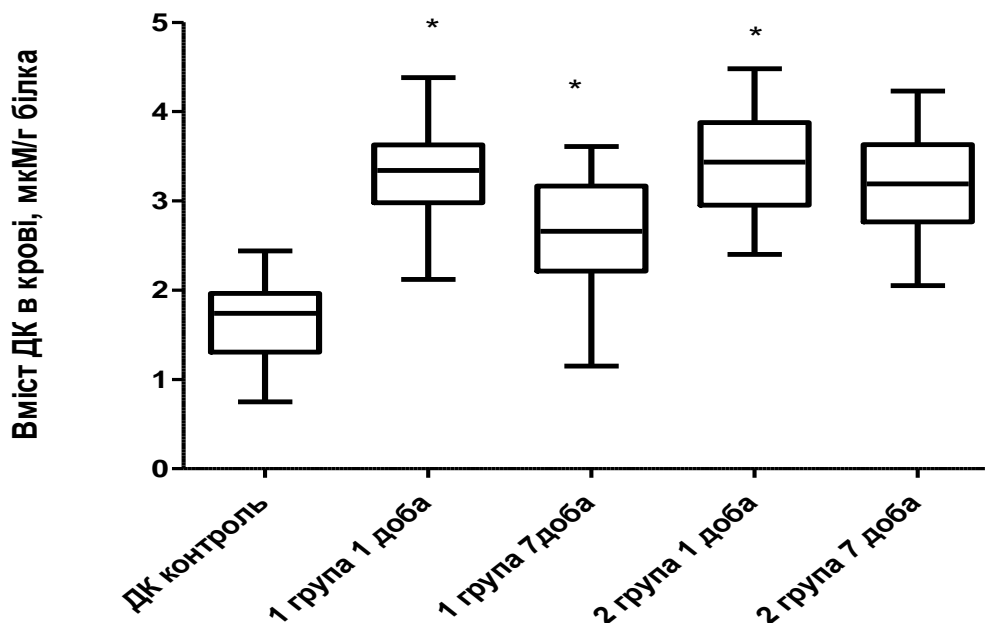


Рис. 4.7. Вміст дієнових кон'югатів в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм

Примітка: * - $P < 0,0001$ у порівнянні з контролем;

ТБК-АП та ДК – вторинні та кінцеві продукти ПОЛ, що утворюються з гідроперекисів. Останні є продуктом взаємодії поліненасичених жирних кислот, що входять до складу фосфоліпідів. Підвищення вмісту ТБК-АП та ДК в крові є ознакою активації процесів ліпідної пероксидації. Це призводить до пошкодження цілісності клітинних мембран та загибелі клітин [272].

Ще одним маркером розвитку оксидативного стресу є 8-ізопростан, який є хімічно стабільним, специфічним, раннім маркером активації ПОЛ та розвитку оксидативного стресу [273]. У ході проведення дослідження встановлено, що у пацієнтів обох груп спостерігається підвищення в крові концентрації 8-ізопростану.

Аналіз сироваткового вмісту 8-ізопростану в крові показав, що у здорових осіб він складав 2,24 [2,06; 2,54] нг/мл. У крові хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм при надходженні до стаціонару вміст 8-ізопростану в крові статистично достовірно підвищувався в 1,93 рази та 1,86 рази у першій та другій групі відповідно. Через тиждень перебування в стаціонарі вміст

8-ізопростана в крові значно знижувався - на 26,8% ($P < 0,0001$) у пацієнтів першої групи у порівнянні з цим показником під час надходження у ВІТ. У пацієнтів другої групи не спостерігалось таких значних змін через тиждень лікування. Вміст в крові цього раннього маркера оксидативного стресу зменшувався незначно - на 9,8% ($P < 0,06$) (рис. 4.8).

Статистично достовірне зростання вмісту 8-ізопростану в крові пацієнтів підтверджує наявність розвитку окисного стресу, оскільки ця речовина є метаболітом каскаду поліненасиченої кислоти, а саме арахідонової кислоти. Її наявність сигналізує про потужне утворення та вивільнення сполук із високою реакційною здатністю, що пошкоджують клітинні та позаклітинні утворення, біологічні молекули тощо. За таких умов суттєво обтяжується перебіг патологічного процесу та створює додаткові умови для поглиблення виразності ендогенної інтоксикації. В рамках дослідження було виявлено, що більш виразні зміни концентрації 8-ізопростану в крові спостерігались у пацієнтів із політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм під час потрапляння до стаціонару, що на нашу думку, є закономірним, зважаючи на особливості патогенезу патології.

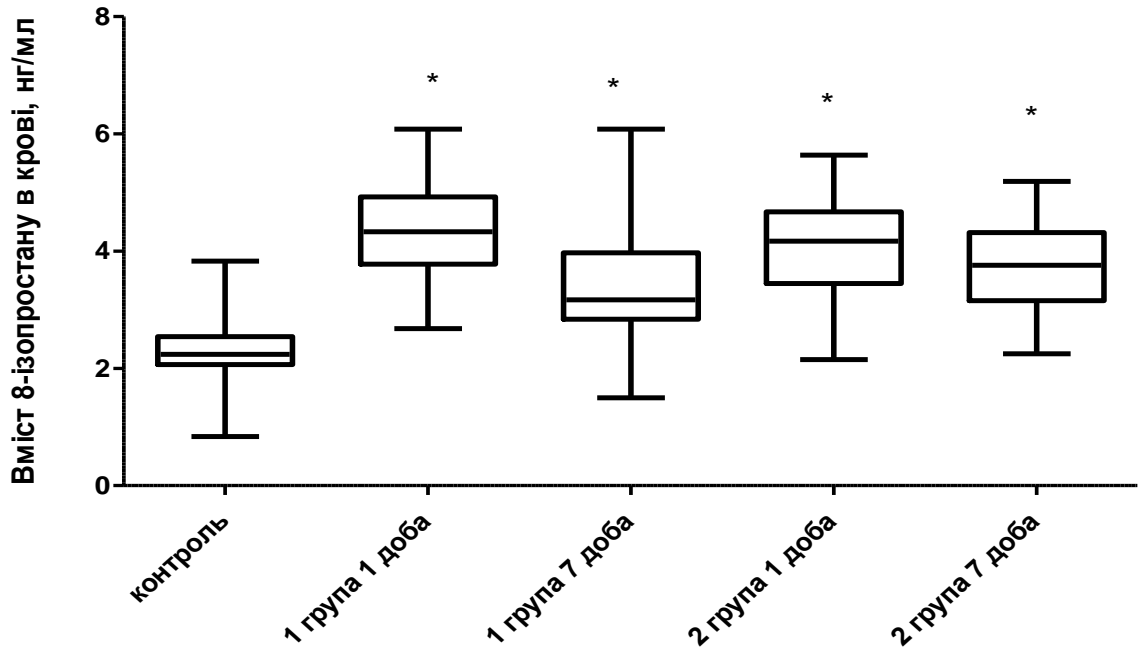


Рис. 4.8. Вміст 8-ізопростану в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм у периопераційному періоді

Примітка: * - $P < 0,0001$ у порівнянні з контролем;

Одночасно із активацією вільнорадикальних процесів та формуванням окисного стресу, нами було відмічено вірогідне зниження показників антиоксидантного статусу. Відомо, що у організмі найбільш потужні протекторні властивості проявляють саме ферментні антиоксиданти. Оцінку антиоксидантного статусу проводили за визначенням вмісту основних антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД), каталази та глутатіонпероксидази (ГП). Очікувано, було виявлено достовірне пригнічення активності всіх досліджуваних ензимів, більш виразне у пацієнтів із політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм під час потрапляння до відділення інтенсивної терапії, та на 7-му добу після проведеної терапії у другій групі пацієнтів. СОД входить до складу першої ланки антиоксидантного захисту. Цей фермент з супероксидних аніонів утворює перекис водню, що далі за дією каталази перетворюється на кисень та воду.

За даними досліджень, визначено, що вміст СОД в крові достовірно був зниженим на 42,8% та 40,7% у пацієнтів першої та другої груп відповідно під час надходження до стаціонару у порівнянні з контролем та складав 1123 [987,7;1309]

пг/мл та 1163 [1050;1321] пг/мл (рис.4.9). Через тиждень перебування у відділенні інтенсивної терапії вміст СОД в крові хворих, що складала першу групу, статистично достовірно підвищувався в 1,39 рази ($P < 0,0001$) у порівнянні з цим показником під час надходження до стаціонару та в 1,25 рази залишався нижчим, ніж цей показник в крові контрольній групі та складав 1568 [1438;1833] пг/мл.

За умов застосування таких седативних препаратів як бензодіазепіни та нейролептики на тлі базової терапії в крові пацієнтів другої групи через тиждень лікування спостерігалася тенденція до підвищення вмісту СОД ($p > 0,02$) на 7% та її вміст складав 1244 [1149;1407] пг/мл, що достовірно було нижчим за контрольної групи – на 57,7% (рис.4,9).

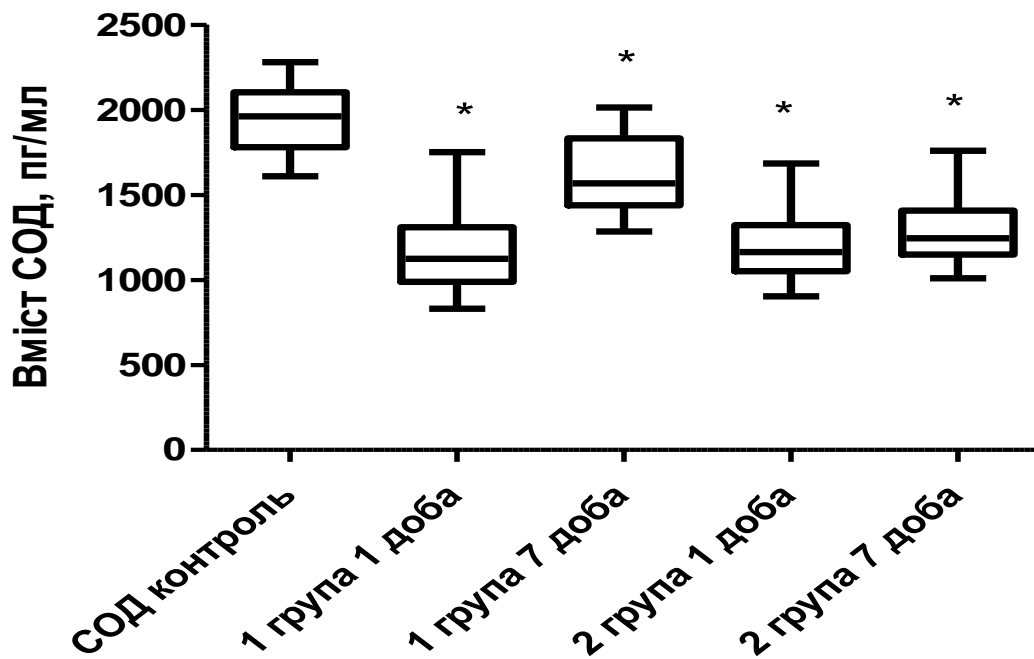


Рис. 4.9. Вміст супероксиддисмутази в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм

Примітка: * - $P < 0,0001$ у порівнянні з контролем;

Вміст каталази в крові здорових осіб складав 9,9 [8,33;11,25] пг/мл. У крові пацієнтів першої групи під час надходження до ВІТ спостерігалася статистично достовірне зниження ($p < 0,0001$) вмісту цього показника антиоксидантного захисту на 27% та його вміст складав 7,23 [6,42;8,42] пг/мл. У пацієнтів, які складала групу

2, вміст каталази в крові в першу добу перебування в ВІТ складав 7,42 [6,54;8,40] пг/мл, та на 25% залишався нижчим у порівнянні з контролем (рис.4.10).

Через тиждень після застосування дексмедетомідину спостерігалось значне статистично достовірне підвищення вмісту каталази в крові пацієнтів, що склали першу групу, на 26,3% у порівнянні з надходженням до ВІТ та складав 9,13 [8,08;10,20] пг/мл, що тільки на 7,7 % відрізнялося від контролю ($p > 0,14$) (рис.4.10).

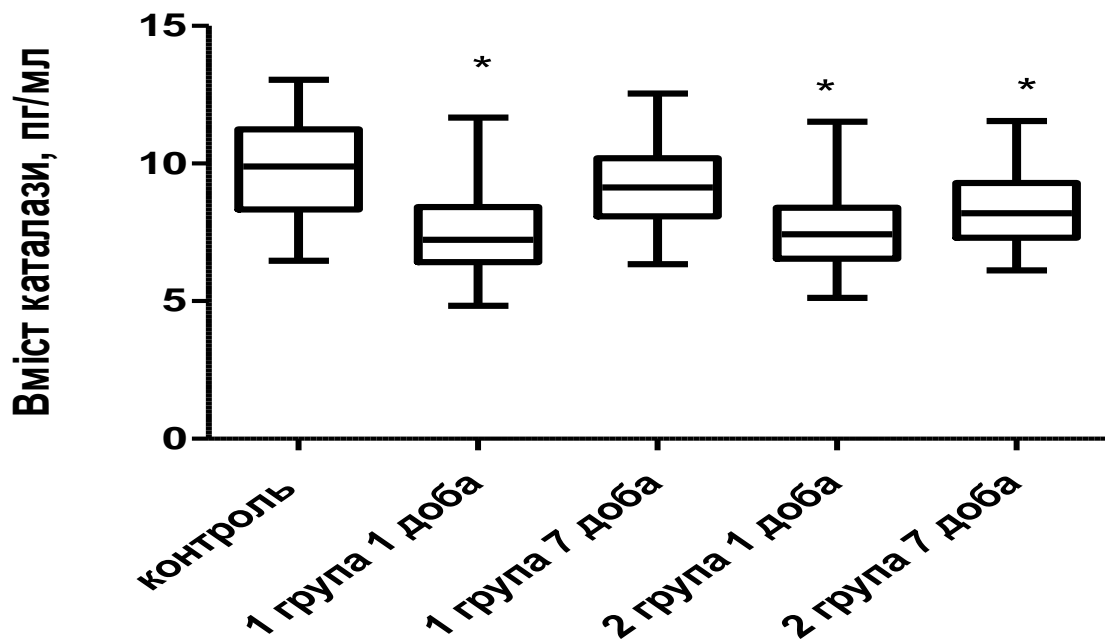


Рис. 4.10. Вміст каталази в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм

Примітка: * - $P < 0,0001$ у порівнянні з контролем;

У крові пацієнтів другої групи через тиждень після інтенсивної терапії спостерігалось незначне підвищення вмісту каталази на 10,4% ($p = 0,014$) у порівнянні з надходженням до стаціонару та складав 8,19 [7,31;9,29] пг/мл, що на 17,3% відрізнялося від контролю ($p < 0,002$) (рис.4.10).

Відомо, що фермент глутатіонпероксидаза (ГП) відіграє основну роль у процесах інактивації гідроксипероксидів ліпідів. Аналіз вмісту ГП в крові хворих першої та другої групи під час надходження до ВІТ показав, що спостерігалось статистично достовірне зниження його вмісту на 23,3% ($p < 0,0001$) та на 19,7% відповідно у порівнянні з контролем (рис.4.11). Зниження вмісту ГП в крові

пацієнтів може бути пов'язано з виснаженням компенсаторних реакцій, направлених на нормалізацію процесів ПОЛ.

Через тиждень після проведеної терапії у крові пацієнтів першої групи спостерігаються аналогічні зміни щодо інших показників антиоксидантної системи, а саме підвищення вмісту ГП на 23,2% ($p < 0,0001$) у порівнянні з вмістом цього показника під час потрапляння у ВІТ та практично не відрізнявся від контролю ($p = 0,2068$). Що стосується вмісту ГП в крові пацієнтів, що склали другу групу, то через тиждень перебування у ВІТ вміст цього ензиму незначно підвищився на 8,4% ($p = 0,0083$) у порівнянні з першою добою та на 13% відрізнявся цей показник у контрольній групі ($p < 0,0007$).

З даних наукової літератури відомо, що основною функцією ГП є захист клітин від негативної дії ксенобіотиків, зокрема алкоголю і продуктів вільнорадикального окислення. Тому, зниження ГП пов'язано, з одного боку, з виснаженням антиоксидантної системи організму, а з іншого – з інгібуванням продуктами розпаду алкоголю.

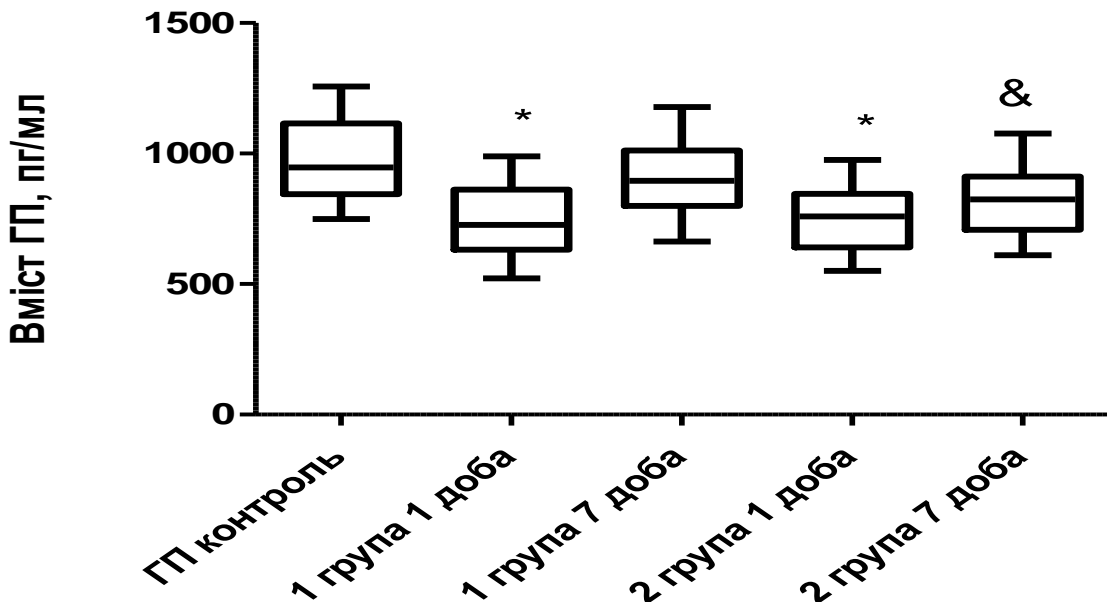


Рис. 4.11. Вміст глутатіонпероксидази в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм

Примітка: * - $P < 0,0001$ у порівнянні з контролем; & - $p < 0,001$ у порівнянні з контролем;

На нашу думку, виявлена динаміка показників антиоксидантної системи у пацієнтів обох груп пов'язана з одного боку із виснаженням компенсаторних можливостей організму за умов розвитку потужного оксидативного стресу, а з іншого – ймовірно, було наслідком негативного впливу продуктів хронічної ендогенної інтоксикації, алкоголю, ацетальдегіду на гепатоцити, де відбуваються процеси детоксикації в організмі хворих з хронічним алкоголізмом та СВА. Останнє підтверджується численними даними наукової літератури щодо виразних змін не лише біохімічних, але і морфологічних показників гепатоцитів [274].

У хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм на тлі хронічного алкоголізму внаслідок генерації АФК, про що свідчить підвищення вмісту ТБК-АП, ДК, 8-ізопростану, на фоні недостатності антиоксидантної системи може розвиватися оксидативний стрес, який супроводжується пошкодженням біологічних молекул: ліпідів, білків, нуклеїнових кислот. Таким чином, одержані результати свідчать про посилення інтенсивності вільнорадикальних реакцій та процесів ПОЛ.

Зміни вмісту в крові пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм параметрів ліпідної пероксидації вказують на більш виразні порушення інтегрального редокс-стану. Активація процесів ПОЛ призводить до порушення еластичності, механічної цілісності клітинних мембран, зниження активності ліпідозалежних мембранозв'язаних ферментів.

При комплексному аналізі вмісту біохімічних маркерів ліпідної пероксидації, а саме ТБК-АП, ДК та 8-ізопростану в крові пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм було виявлено, що при надходженні до ВІТ спостерігаються виразні процеси ПОЛ та вільно-радикальні процеси. На тлі підвищення активності оксидантної системи спостерігали зменшення антиоксидантних ресурсів, зокрема зниженні вмісту СОД, каталази, ГП.

Беручи до уваги провідну роль активації прооксидантних процесів за хронічного алкоголізму, показники антиоксидантно - прооксидантного статусу можуть використовуватись для прогнозування перебігу даної патології, а також ефективності обраної тактики лікування пацієнтів даної категорії.

4.3. Генерація активних форм кисню в еритроцитах пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм

У хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм спостерігається запальний процес, однією з відповідей організму на цей патологічний стан є утворення АФК нейтрофілами. Надлишкова продукція АФК впливає на стан клітинних мембран, порушує фізико-хімічні властивості мембран та руйнує клітини, викликає окисну модифікацію білків.

У попередніх дослідженнях визначено підвищення процесів ліпідної пероксидації у хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, про що свідчило підвищення вмісту в крові основних показників: ТБК-АП, ДК та 8-ізопростану. Тому доцільно було визначити генерацію активних форм кисню (АФК), що є тригером розвитку еритроцитозу. Відомо, що під час циркуляції в крові еритроцити піддаються дії окислювального стресу. В фізіологічних умовах існують антиоксиданти, які підтримують оксидантно - антиоксидантний дисбаланс. Зниження активності компонентів антиоксидантної ферментативної системи, зокрема СОД, каталази, глутатіонпероксидази, що спостерігається у даних пацієнтів, сприяють імбалансу окисно-відновлювального потенціалу еритроцитів. Також у пацієнтів цієї категорії з гіперглікемією, що було відображено у попередніх розділах, в еритроцитах можемо припустити утворення АФК як факторів, що сприяють трансформації фосфоліпідів клітинної мембрани еритроцитів.

На теперішній час в науковій літературі не знайдено жодних повідомлень щодо визначення АФК в еритроцитах пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм. Відомо, що підвищення АФК в еритроцитах призводить до еритроцитозу – процесу, що нагадує апоптоз ядромісних клітин. Цей процес відбувається шляхом зморщування клітин, переміщення молекул фосфоліпідів з одного боку цитоплазматичної мембрани на іншу, що призводить до зміни властивостей та функціональної активності еритроцитів [275]. Скремблювання фосфоліпідів клітинних мембран еритроцитів під час еритроцитозу -

транслокація фосфатидилсерину на зовнішній бік цитоплазматичної мембрани. Автори зазначають, що поява фосфатиди-серину в зовнішньому шарі мембрани призводить до активування макрофагів. Дослідженням визначено, що запуском ериптозу є підвищення внутрішньоклітинної концентрації вільних іонів кальцію, а також дія ксенобіотиків [236].

За допомогою методу проточної цитометрії визначали генерацію АФК в еритроцитах пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненого алкогольним делірієм. За даними наших досліджень було визначено, що у здорових осіб генерація АФК в еритроцитах складала $39 \pm 3,2$ у.о. (рис.4.12).

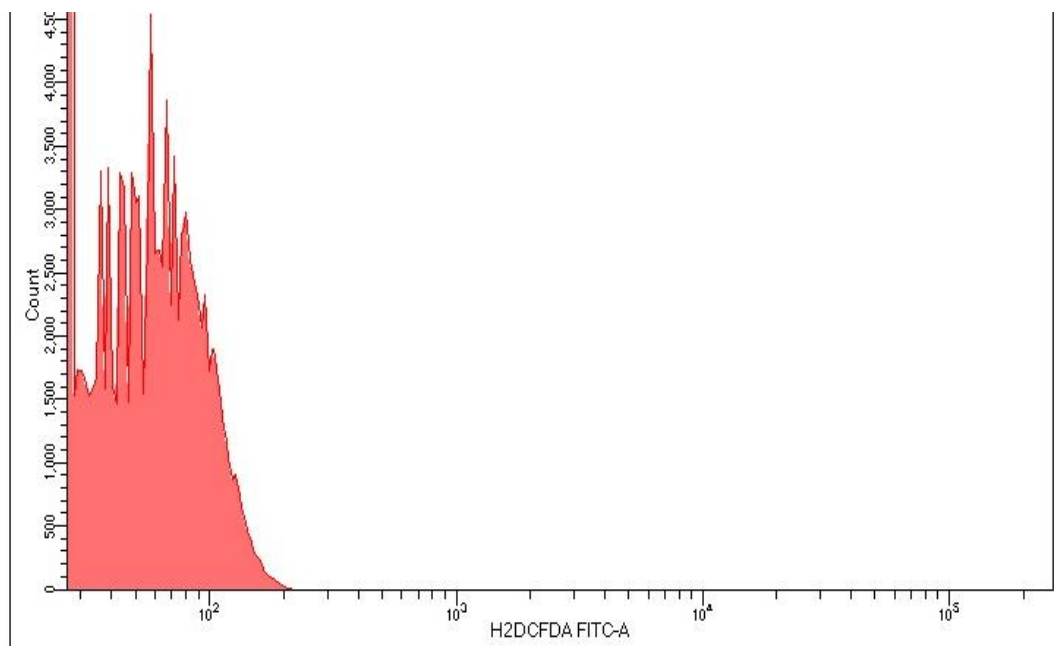


Рис. 4.12. Генерація активних форм кисню в еритроцитах практично здорової особи, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах.

У пацієнтів, які склали першу групу, під час надходження до ВІТ генерація АФК в еритроцитах становила $182 \pm 19,6$ у.о., що в 4,67 рази більше, ніж у здорових осіб (рис.4.13).

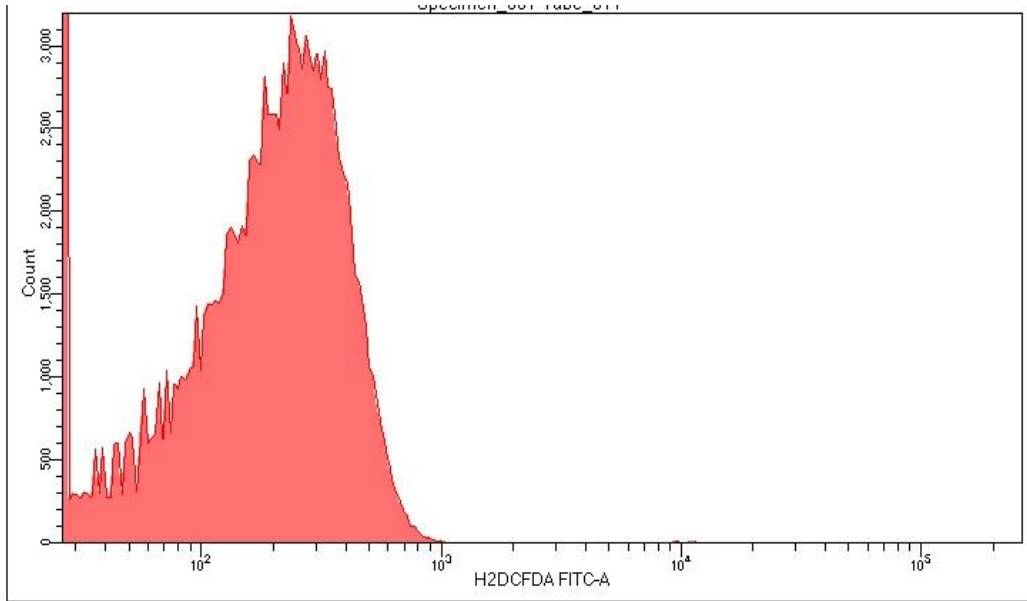


Рис. 4.13. Генерація активних форм кисню в еритроцитах хворого першої групи з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм під час надходження до стаціонару, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах (у.о).

Після проведеної інтенсивної терапії з застосуванням дексмететомідину через тиждень спостерігається значне зниження генерації АФК в еритроцитах, а саме в 1,56 рази, однак не достигало рівня у контрольної групи (рис.4.14).

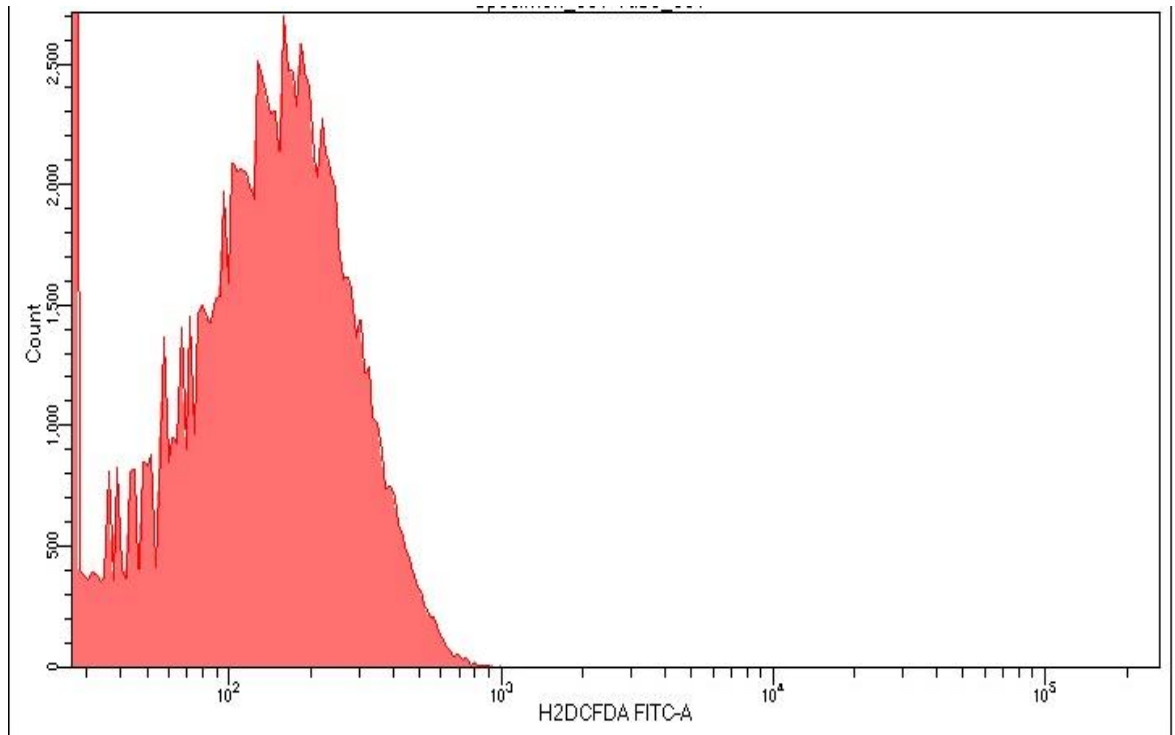


Рис. 4.14. Генерація активних форм кисню в еритроцитах хворого з першої групи на 7-му добу лікування, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах (у.о).

Схожий характер змін генерації АФК спостерігався й у хворих, які склали другу групу. Під час надходження до ВІТ генерація АФК в еритроцитах становила $154 \pm 13,8$ у.о. (рис.4.15).

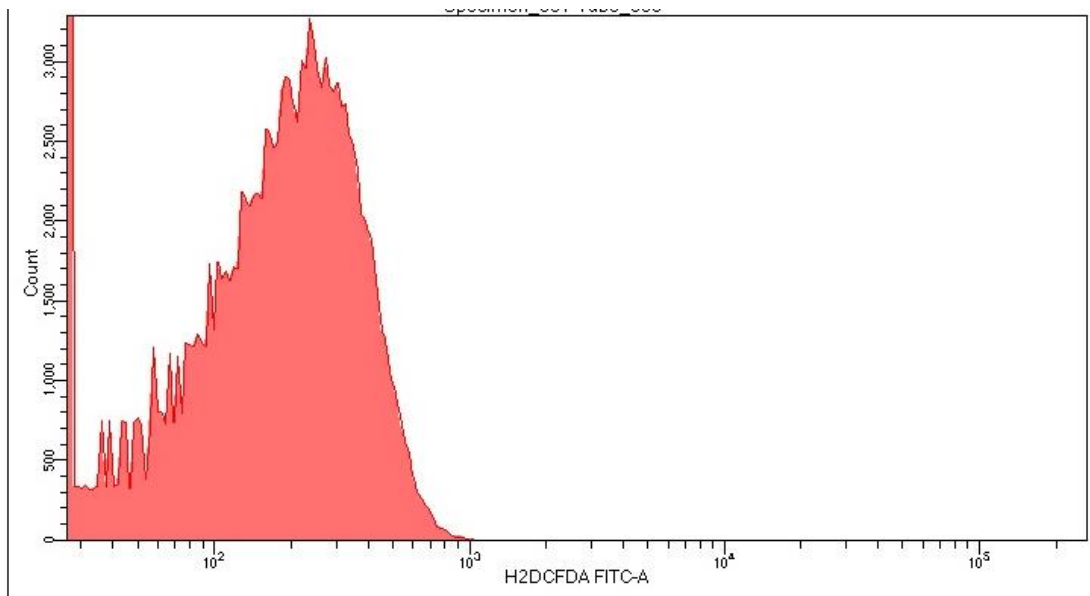


Рис. 4.15 Генерація активних форм кисню в еритроцитах хворої з другої групи під час надходження до ВІТ, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах (у.о).

Після проведеної інтенсивної терапії у хворих другої групи незначно знижувалася генерація АФК, а саме на 15,6%, та залишалася на 33,35% вище даного показника у контрольній групі (рис. 4.16).

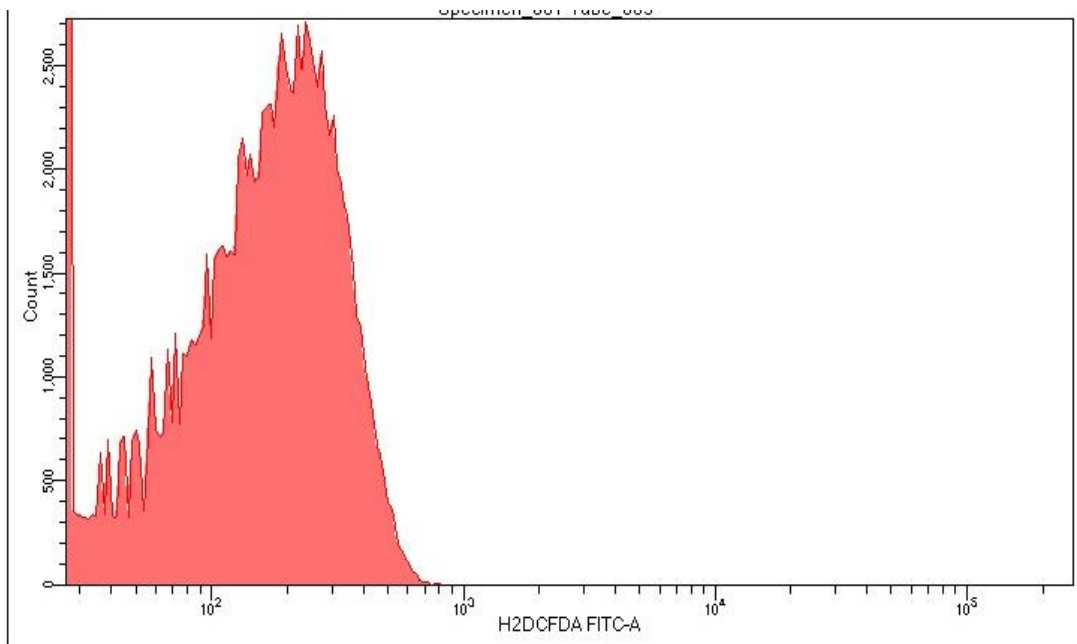


Рис. 4.16. Генерація активних форм кисню в еритроцитах хворого другої групи на 7-му добу лікування, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах (у.о).

Таким чином, у хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм спостерігалась значна підвищена генерація АФК в еритроцитах, що сприяє еритролізу, та в подальшому буде призводити до розвитку анемії та поглиблення гіпоксичного стану.

4.4. Стадії клітинної загибелі лейкоцитів у пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм

Смерть клітин є необхідною для регуляції гомеостазу. Існують декілька стадій загибелі клітин, зокрема лейкоцитів: ранній, пізній апоптоз, некроз. На теперішній час, за даними наукової літератури, є відомими ще піроптоз та некроптоз [276]. Найбільш характерними стадіями загибелі клітин є апоптоз та некроз, останній сприяє розвитку запалення. А, навпаки, апоптоз не викликає запальних реакцій, але сприяє видаленню імунокомпетентних клітин та завершує запальний процес. Запрограмована смерть клітин (апоптоз) супроводжується структурними змінами, зокрема екстерналізації фосфатидилсерину, за рахунок чого спостерігається фагоцитоз мертвих клітин макрофагами. Фосфатидилсерин, що розташований у зовнішньому ліпідному шарі мембран, може зв'язуватися анексином V, міченим флуорохромом. За допомогою проточної цитометрії

визначалася флюоресценція, яка прямопропорційна кількості фосфатидилсерину на поверхні клітини. Використання барвника 7-ААД (7-актиноміцину), що проникає в середину клітини, є необхідним для визначення стадій клітинної смерті.

У роботі методом проточної цитометрії з використанням FITC-міченого анексину V (Annexin V FITC), фікоеритрин-мічених мишиних моноклональних антитіл до CD45 (CD45 PE) та 7-ААД визначали стадії клітинної смерті лейкоцитів у хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм. Визначили суттєві зміни в стадіях клітинної смерті ядровмісних клітин периферичної крові у пацієнтів порівняно зі здоровими людьми з контрольної групи (табл. 4.4, рис.4.17).

Таблиця 4.4

Відсоток життєздатних, ранньоапоптичних, пізньоапоптичних /некротичних та мертвих некротичних ядровмісних клітин периферійної крові при політравмі та СВА, ускладненим алкогольним делірієм (Me [Q_I-Q_{III}])

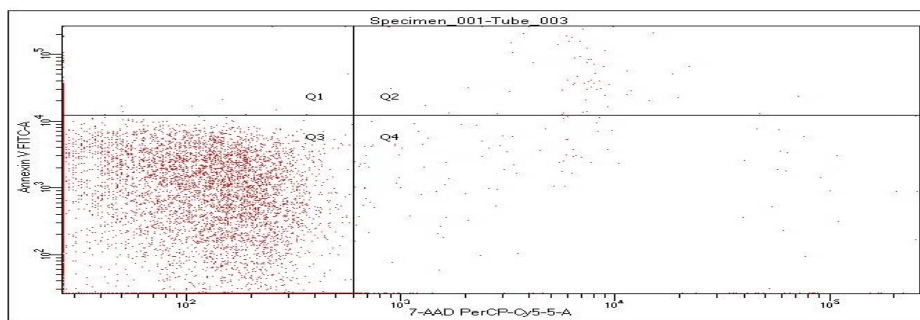
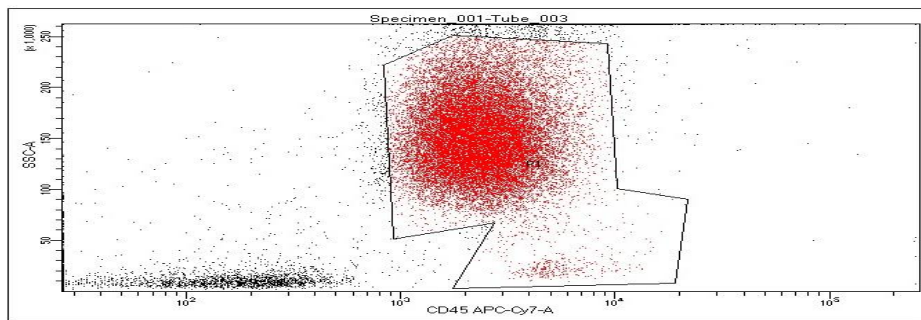
| Групи | Анексин V негати- тивні, 7- ААД негати- тивні клітини (життєздатні), % | Анексин V пози- тивні, 7-ААД не- гати- тивні клітини (ранньоапоптичні) % | Анексин V пози- тивні, 7- ААД по- зитивні клітини (пізньоапоптич- ні/некротичні), % | Анексин V негати- тивні, 7- ААД позитивні кліти- ни (мертві некро- тичні клітини), % |
|----------------------------|--|--|---|--|
| Контрольна група (n=10) | 95,87 [94,78; 97,65] | 2,26 [1,79; 2,82] | 0,93 [0,58; 1,56] | 0,89 [0,72; 1,08] |
| Група 1, перша доба (n=10) | 88,24 [81,75; 87,57] p ₁ <0,0001 | 6,72 [6,42; 13,39] p ₁ <0,001 | 1,54 [1,27; 2,08] p ₁ <0,001 | 3,53 [2,92; 4,08] p ₁ >0,05 |
| Група 1, сьома доба (n=10) | 94,74 [87,91; 97,45] p ₂ <0,0001 | 2,42 [2,28; 4,16] p ₂ <0,001 | 0,89 [0,67; 1,06] p ₂ <0,001 | 1,42 [0,94; 1,96] p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 |
| Група 2, перша доба (n=10) | 89,73 [82,68; 95,43] p ₁ <0,0001 | 7,82 [6,89; 10,16] p ₁ <0,001 | 0,94 [0,77; 2,45] p ₁ >0,05 | 2,14 [1,83; 2,36] p ₁ <0,001 |

Продовження таблиці 4.4

| | | | | |
|----------------------------------|---|--|---|---|
| Група 2, сьома доба (n=10) | 92,68 [85,38; 94.23] p ₁ <0,0001 | 6,96 [5,08; 8,86] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 | 1,08 [0.87; 2.43] p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 1,94 [1,43; 2,55] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 |
|----------------------------------|---|--|---|---|

Примітка. P₁ –це значення достовірності у порівнянні з контролем; p₂- значення достовірності у порівнянні з показниками на перш добу госпіталізації;

При аналізі відсотка життєздатних, ранньоапоптичних, пізньоапоптичних / некротичних та мертвих некротичних ядровмісних клітин периферійної крові пацієнтів першої та другої групи виявлено, що відсоток непошкоджених лейкоцитів становив біля 88,24 %, тобто на 7,63 % менше ніж у контрольній групі, та у пацієнтів другої групи – 89,73%, що на 6,14% менш ніж у здорових людей (p<0,001) (рис.4.17, рис.4.18, рис.4.19).



| | | |
|--|----------------------------------|---------------|
| Specimen Name: | Specimen_001 | |
| Tube Name: | Tube_003 | |
| SOP: | Administrator | |
| GUID: | 7574a46f-6d59-4736-aa51-faca6... | |
| Population | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> P1 | #Events: 24,067 | %Parent: 80.2 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Q1 | 535 | 2.2 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Q2 | 64 | 0.3 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Q3 | 23,303 | 96.8 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Q4 | 165 | 0.7 |

Рис. 4.17. Типова цитограма з візуалізацією життєздатних, ранньоапоптичних, пізноапоптичних/некротичних та мертвих некротичних лейкоцитів периферичної крові представника контрольної групи.

У хворих з першої групи під час потрапляння до ВІТ було більше клітин як на початковій стадії апоптозу – в 2,97 рази, так і на пізній стадії апоптозу – некрозу – в 1,65 рази у порівнянні з контролем, що вказує на зменшення активного лейкоцитарного пулу у цієї категорії хворих (табл.4.4, рис.4.19).

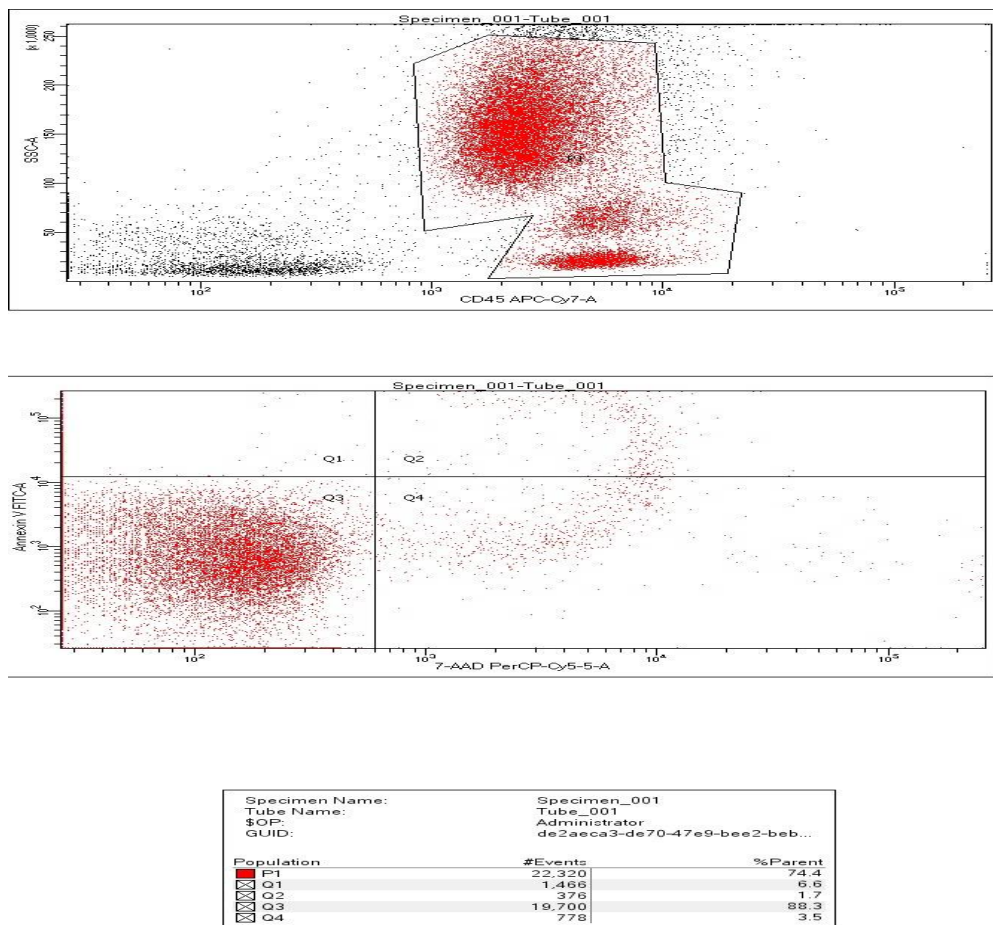


Рис. 4.18. Типова цитограма з візуалізацією життєздатних, ранньоапоптичних, пізноапоптичних/некротичних та мертвих некротичних лейкоцитів периферичної крові пацієнта з першої групи під час надходження до ВІТ

Відсоток мертвих некротичних лейкоцитів у даної групи пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм в першу добу

надходження до ВІТ складав біля 3,53%, що в 3,97 рази вище ніж у здорових осіб, що склали контрольну групу (табл.4.4, рис.4.18).

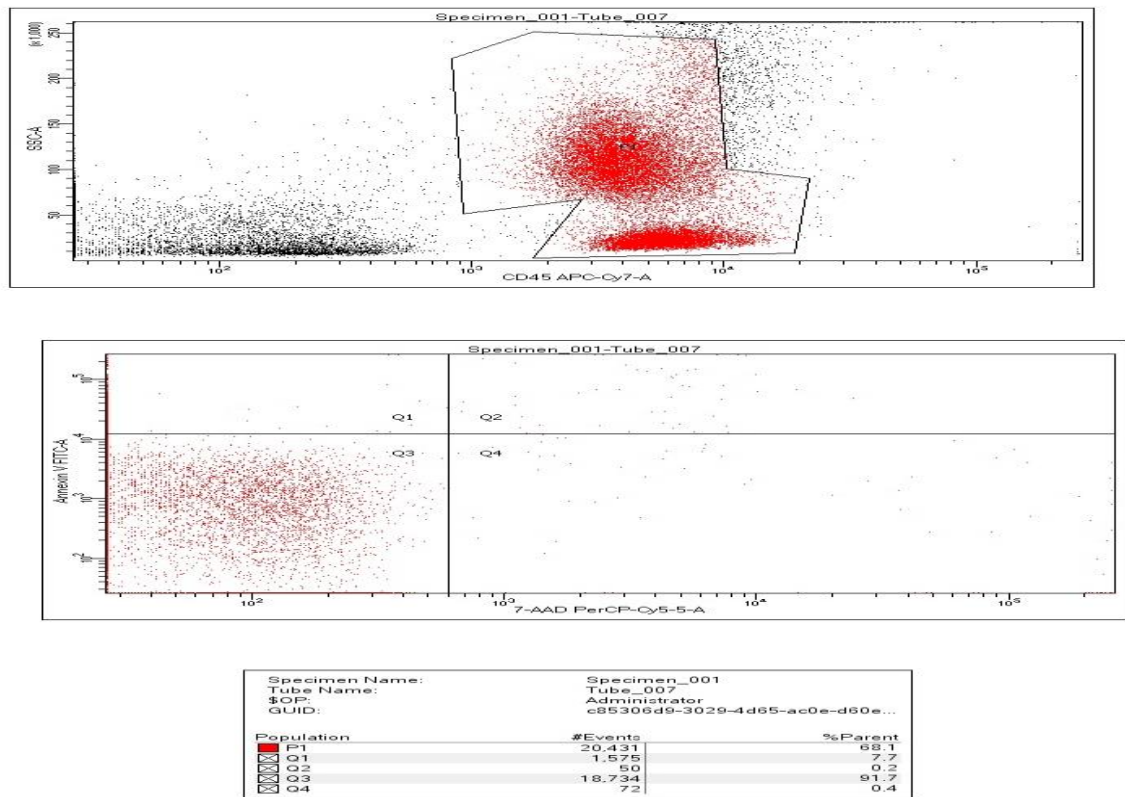


Рис. 4.19. Типова цитограма з візуалізацією життєздатних, ранньоапоптичних, пізньоапоптичних/некротичних та мертвих некротичних лейкоцитів периферичної крові пацієнта з другої групи під час надходження до ВІТ

При аналізі стану лейкоцитів у хворих другої групи, під час надходження до стаціонару було визначено, що найбільші зміни зазнавав відсоток лейкоцитів в стадії раннього апоптозу – був у 3,46 рази більше ніж у контрольної групи (табл.4.4, рис.4.19). Відсоток мертвих лейкоцитів складав 2,14%, що в 2,4 рази вище ніж у здорових осіб.

Через тиждень після проведення інтенсивної терапії з застосуванням дексмететомідину у пацієнтів першої групи спостерігалось значне покращення стану лейкоцитів. Так, відсоток життєздатних лейкоцитів збільшувався на 6,5% у порівнянні з відсотком непошкоджених лейкоцитів на першу добу перебування у

стаціонарі та практично дорівнював цього значення у здорових осіб. Відсоток ранньоапоптичних клітин знижувався в 2,77 рази та практично дорівнював відсотку цих клітин у здорових людей. Відсоток пізноапоптичних / некротичних клітин зазнавав аналогічних змін - знижувався в 1,73 рази у порівнянні з цим показником при надходженні до стаціонару.

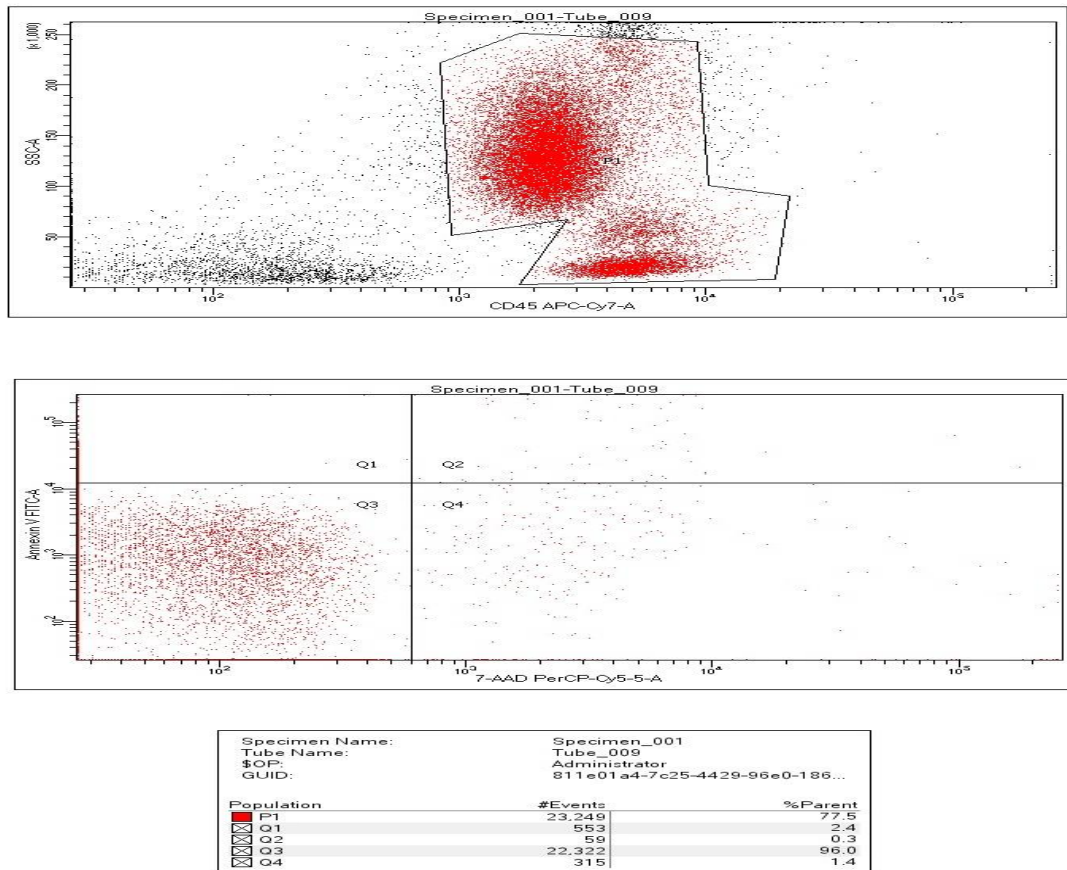


Рис. 4.20. Типова цитограма з візуалізацією життєздатних, ранньоапоптичних, пізноапоптичних/некротичних та мертвих некротичних лейкоцитів периферичної крові пацієнта з першої групи через тиждень після надходження до ВІТ

Відсоток мертвих некротичних клітин був у 2,49 рази нижчим у порівнянні з цим показником у пацієнтів при надходженні до ВІТ, але ще залишався достовірно вищим у порівнянні з контрольною групою (рис.4.20).

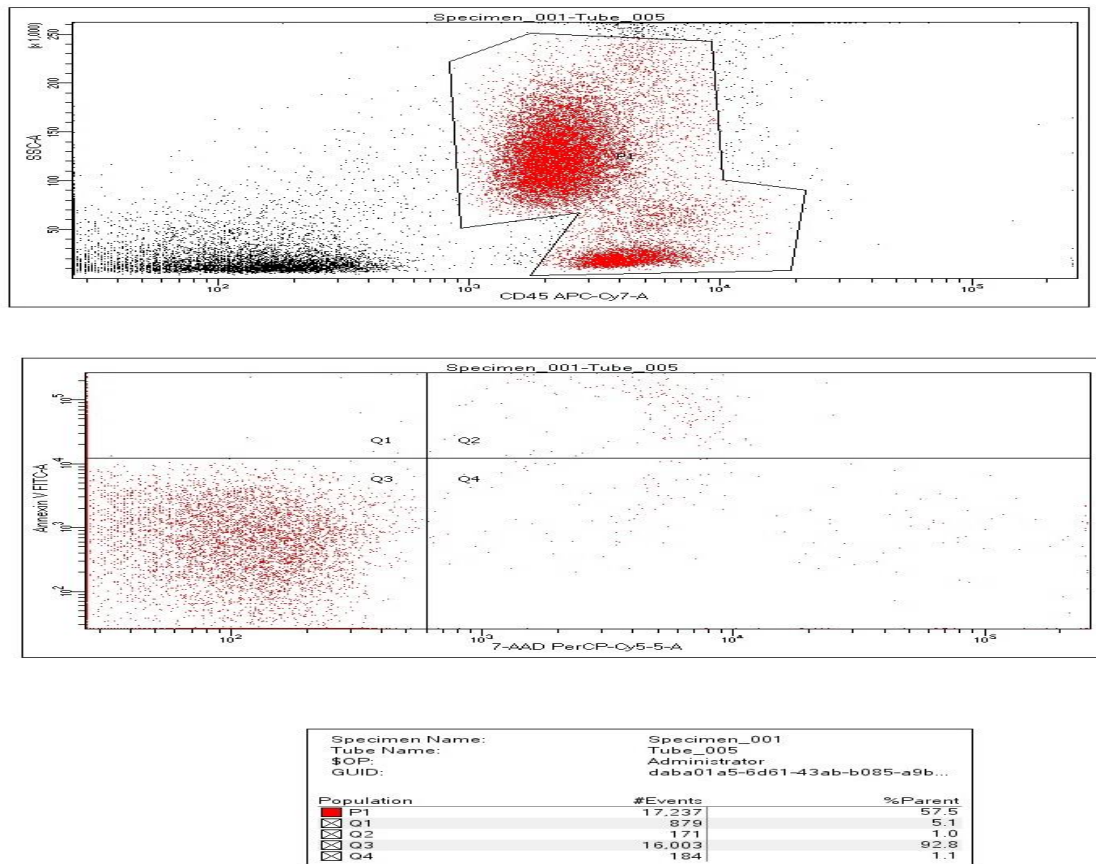


Рис. 4.21. Типова цитограма з візуалізацією життєздатних, ранньоапоптичних, пізноапоптичних/некротичних та мертвих некротичних лейкоцитів периферичної крові пацієнта з другої групи через тиждень після надходження до ВІТ

Відсоток непошкоджених лейкоцитів у крові хворих другої групи через тиждень перебування у стаціонарі збільшувався тільки на 3% у порівнянні з цим показником у першу добу перебування у ВІТ та не досягав відсотка здорових осіб.

У хворих через 7-м діб лікування залишався високим відсоток клітин на початковій стадії апоптозу – в 3.1 рази вище ніж у контрольної групи та знижувався тільки на 11% у порівнянні з першою добою перебування в стаціонарі. Відсоток пізноапоптичних / некротичних лейкоцитів у цієї категорії хворих склав 1,1%, що практично не відрізнялися від контролю та від результату, отриманого на першу добу. Лейкоцити в стадії некрозу знижувалися на 9,35% у порівнянні з першою

добою перебування в палаті інтенсивної терапії, однак залишався в 2,18 рази вищим, ніж у здорових осіб.

Резюме до розділу 4

Таким чином, у хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм за допомогою проточної цитометрії було виявлено суттєві зміни в режимах та інтенсивності стадій клітинної смерті лейкоцитів порівняно зі дослідженням стадій клітинної смерті у здорових осіб. Виявлено, що під час надходження до стаціонару, у хворих спостерігалось статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження відсотку життєздатних клітин у порівнянні з контролем. Аналіз результатів також показав значне достовірне підвищення відсотку раньоапоптотичних клітин ($p < 0,0001$) та відсотку мертвих некротичних клітин. За умов застосування дексмедетомідину через тиждень спостерігалось значне достовірне підвищення відсотку життєздатних лейкоцитів та зниження пізньоапоптотичних та некротичних клітин у порівнянні з цими показниками у пацієнтів другої групи після седації бензодіазепінами.

Виявлене в нашому дослідженні підвищення вмісту 8-ізопростану в крові, що є раннім маркером оксидативного стресу, разом з підвищенням продуктів ПОЛ – ТБК-АП, ДК, зниження показників антиоксидантного захисту- СОД, каталази, ГП дозволяє зробити висновок, що цей патологічний стан супроводжується розвитком оксидативного стресу. У хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм спостерігалась значна підвищена генерація АФК в еритроцитах, що сприяє ериптозу, та в подальшому буде призводити до розвитку анемії та поглиблення гіпоксичного стану. Аналіз стадій клітинної смерті лейкоцитів показав відмінності між двома групами через 7-м діб лікування у ВІТ. За умов застосування дексмедетомідину спостерігалось значне поглинання раньоапоптотичних клітин фагоцитами, що буде сприяти зниженню запального процесу та пошкодженню власних тканин.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Омельченко-Селюкова А. В. Генерація активних форм кисню в еритроцитах пацієнтів із політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. *Ukrainian medical journal*. 2022. Т. 147. URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.147.227755> (дата звернення: 06.06.2022)[251].

2. Omelchenko-Seliukova Anna. The dynamic of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection status in patients with polytrauma and alcohol withdrawal syndrome complicated by alcohol delirium. *World science*. 2021. No. 11(72). URL: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122021/7729 (date of access: 06.06.2022) [252].

3. Омельченко-Селюкова А. В., Дубівська С. Активність метаболітів вуглеводного обміну пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. *Медицина неотложных состояний*. 2022. Т. 18, № 1. С. 63–68. ((Дисертантом був проведений огляд літератури, організоване дослідження та написання роботи) [253]

РОЗДІЛ 5

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ НЕЙРОСПЕЦИФІЧНИХ АУТОІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ ТА СТАНОМ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ, УСКЛАДНЕНИМ АЛКОГОЛЬНИМ ДЕЛІРІЄМ

Визначення тяжкості неврологічних порушень за допомогою біомаркерів – ще один метод моніторингу, який останнім часом набув популярності. Ідеальний біомаркер повинен характеризуватися високою чутливістю і специфічністю. На жаль, показано, що не існує єдиного маркера, який міг би з ідеальною діагностичною точністю передбачити динаміку змін неврологічного стану. Чутливість і специфічність кожного аналізованого біомаркера окремо, як правило, низькі, проте вони значно збільшуються при поєднанні кількох біомаркерів. Тому зазвичай потрібна панель різних індикаторів ураження ЦНС [277, 278]. Нейробиомаркери можна оцінити в спинномозковій рідині та крові. Порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру після травми призводить до того, що біомаркери потрапляють у кров і можуть бути ідентифіковані за допомогою імуноферментного аналізу. За допомогою цих показників можна виявити процеси запалення, деградація білка, некроз і апоптоз, пошкодження цитоскелету, функціональні та ендотеліальні зміни, етапи репарації нервових клітин[279].

В свою чергу, при тривалому вживанні алкоголю формується виражений нейрогенний імунодефіцитний стан, при якому розвивається аутоімунний стан, що супроводжується викидом антитіл у відповідь на появу аутоантигенів, що утворилися в результаті тканинної деструкції.

У цій частині дослідження ми визначали ряд специфічних нейроімуних індикаторів мембранної деструкції, що спостерігається в мозковій тканині у пацієнтів з алкогольним делірієм та політравмою. В якості найбільш значущих з них нами розглядалися концентрації в крові рівнів антитіл до нейронспецифічної енолази (НСЕ), основного білка мієліну (ОБМ), загального людського мозкового антигену (ЗЛМА) а також білка S-100B.

Для визначення середніх значень концентрації аутоантитіл у сироватці крові нами було досліджено кров 20 здорових добровольців. Були отримані такі

показники концентрації аутоантитіл до мозкових антигенів: білка S-100B $12,6 \pm 0,5$ ум. од., ОБМ $26,1 \pm 1,5$ ум. од., НСЕ $23,1 \pm 0,4$ ум. од. та ЗЛМА – $29,0 \pm 1,5$ ум. од.

Під час дослідження сироватки крові 80 хворих з обох груп було виявлено, що в 1 добу концентрації аутоантитіл склали до: ОБМ $28,1 \pm 5,31$ ум. од., білка S-100B – $14,0 \pm 3,2$ ум. од., НСЕ – $24,2 \pm 4,5$ ум. од., ЗЛМА – $32,5 \pm 7,5$ ум. од. в групі 1, та $28,8 \pm 2,5$ ум. од., $14,2 \pm 2,6$ ум. од., $24,3 \pm 2,4$ ум. од., $32,1 \pm 4,8$ ум. од. відповідно в групі 2, а їх рівні не перевищували значення контрольної групи.

У Таблиці 5.1 наведені дані, які відображають динаміку рівнів антитіл до нейроспецифічних білків.

Таблиця 5.1

Динаміка рівнів антитіл до нейроспецифічних білків у досліджуваних групах (М [QI-QIII])

| Показник | Група 1 | Група 2 | Контроль |
|---------------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| 1 доба делірію А/Т S-100B | 12.7[11.2 – 14.5] | 13.2[11.6 - 15.3] | 12,6 [11.9 -13.1] |
| 1 доба делірію А/Т НСЕ | 23.5 [22.1 – 25.6] | 23.6[22.2 - 26.8] | 23,1[22.6 –23.7] |
| 1 доба делірію А/Т ОБМ | 26.6 [23.9 - 28.6] | 27.8[26.1 - 29.1] | 26,1[24.6-27.8] |
| 1 доба делірію А/Т ЗЛМА | 28.6 [28.4 - 32.3] | 29.2[27.6 - 32.7] | 29,0[27.4-31.4] |
| 3 доба делірію А/Т S-100B | 15.8 [14.7 - 17.6]* | 17.5[15.3 –19.7] ** | 12,6 [11.9 -13.1] |
| 3 доба делірію А/Т НСЕ | 29.8 [28.4 – 31.8]* | 31.6[29.5 –33.2] ** | 23,1[22.6 –23.7] |
| 3 доба делірію А/Т ОБМ | 31.3 [28.5 – 33.3]* | 32.6[30.8 –35.1] * | 26,1[24.6-27.8] |
| 3 доба делірію А/Т ЗЛМА | 30.8 [28.4 – 34.5]* | 32.7[30.6 – 36.1] ** | 29,0[27.4-31.4] |
| 7 доба делірію А/Т S-100B | 15.6 [13.6 – 16.8]* | 16.3[14.1- 19.2] ** | 12,6 [11.9 -13.1] |
| 7 доба делірію А/Т НСЕ | 26.4 [24.9 – 28.6]* | 28.3[26.3 – 30.8] ** | 23,1[22.6 –23.7] |
| 7 доба делірію А/Т ОБМ | 26.8 [24.4 – 28.8] | 29.3[27.7 – 31.5] ** | 26,1[24.6-27.8] |
| 7 доба делірію А/Т ЗЛМА | 29.6 [27.2 – 33.3] | 31.5[29.4 – 34.9] ** | 29,0[27.4-31.4] |

Продовження таблиці 5.1

| | | | |
|----------------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| 14 доба делірію А/Т S-100В | 14.0 [11.6 – 15.3]* | 15.2[13.1 – 18.3] *# | 12,6 [11.9 -13.1] |
| 14 доба делірію А/Т НСЕ | 24.8 [23.5 – 26.8]* | 26.2[24.3 – 28.6] *# | 23,1[22.6 –23.7] |
| 14 доба делірію А/Т ОБМ | 26.2 [23.7 – 28.2] | 28.6[27.0 – 30.8] *# | 26,1[24.6-27.8] |
| 14 доба делірію А/Т ЗЛМА | 30.2 [28.0 – 33.9] | 30.5[27.9 – 34.0] | 29,0[27.4-31.4] |

Примітка:

* – відмінність статистично значуща ($p < 0,05$ за U - критерієм Манна-Уїтні) порівняно з відповідним значенням групи "Контроль";

– відмінність статистично значуща ($p < 0,05$ за U - критерієм Манна-Уїтні) порівняно з відповідним значенням групи 1

У перші 24 години після маніфестації АД рівні аутоантитіл у двох групах пацієнтів достовірно не відрізнялися від рівня здорових добровольців. Можливо, ми отримали такі дані, бо вироблення аутоантитіл до нейроспицефічних білків у постраждалих потребує часу.

Аналіз динаміки рівня білка S100В у пацієнтів з тяжкою поєднаною травмою. Оцінка рівня антитіл до білка S-100В показала, що його значення на 3 добу АД серед пацієнтів усіх груп було значно ($p < 0,001$) вище за контрольний рівень. Так, у групі 1 цей показник зріс максимально на 24,4% і становив 15.8 [14.7 - 17.6], тоді як у другій групі збільшився на 32,6% і став 17.5[15.3 – 19.7]. Починаючи з 7-ї доби кількість антитіл почала зменшуватись в обох групах і становила 15.6 [13.6 – 16.8] у групі 1 та 16.3[14.1- 19.2] у групі 2 на 7-й день, та 14.0 [11.6 – 15.3] і 15.2[13.1 – 18.3] відповідно на 14-й день після госпіталізації у ВІТ. Отже можна відзначити, підвищення аутоантитіла до S-100В у хворих з АД свідчить про перебіг у них активного аутоімунного процесу нейродеструкції[280]. Також виявлено, що рівень антитіл до S-100В в крові у пацієнтів, яким для забезпечення седації використовували дексмететомідин, був достовірно нижчим на протязі всього терміну спостереження в порівнянні зі стандартним протоколом лікування. У

процесі кореляційного аналізу було виявлено помірний негативний зв'язок середнього ступеня значущості між погіршенням когнітивних функцій та рівнем антитіл до білку S-100B на 14 добу $r_s = -0,39$ при $p < 0,05$.

Рівень антитіл до НСЕ був максимальним на 3-у добу дослідження і становив 29.8 [28.4 – 31.8] у хворих групи 1, що більше початкового рівня на 26,8% , а у хворих групи 2 становив 31.6 [29.5 – 33.2], що перевищує вихідний рівень на 33,9% ($p=0,0114$). В подальшому спостерігалось зниження рівня антитіл до НСЕ на 7-у та 14-у добу після прояву АД зі збереженням достовірної різниці між групами порівняння. В рамках дослідження встановлено помірний негативний зв'язок середнього ступеня значущості між зниженням балів за МоСа – тестом на 14 день та рівнем антитіл до НСЕ на 7-у добу $r_s = -0,32$ при $p < 0,05$. Виявлене збільшення концентрації в крові антитіл до НСЕ може свідчити про підвищену проникність гематоенцефалічного бар'єру у пацієнтів з АД, що призводить до формування великої кількості антитіл до НСЕ.

При вивченні показників імунної відповіді до ОБМ було виявлено, що вони не відрізнялись між групами до 3-ї доби включно, але були достовірно вищими за показники здорових добровольців. На 7-у добу рівень антитіл до ОБМ у групі 1 склав 26.8 [24.4 – 28.8], що відповідало значенням контрольної групи, а у групі 2 був 29.3 [27.7 – 31.5], що достовірно більше показників першої групи ($p=0,0017$). При дослідженні на 14 добу ця тенденція зберігалась: рівень антитіл до ОБМ серед пацієнтів 2 групи склав 28.6 [27.0 – 30.8], тоді як в групі 1 він був 26.2 [23.7 – 28.2]. При пошуку кореляційних зв'язків було виявлено, що між зниженням балів за МоСа – тестом на 14 день та рівнем антитіл до ОБМ на 14 добу існує слабкий негативний зв'язок середнього ступеня значущості з $r_s = -0,28$ при $p < 0,05$.

Рівні антитіл до ЗЛМА на 3-у добу були достовірно вищими за вихідні значення та склали 30.8 [28.4 – 34.5] у групі 1 і 32.7 [30.6 – 36.1] у групі 2 ($p=0,0056$). На 7-у добу і 14-у добу кількість антитіл у пацієнтів групи 1 не достовірно відрізнялась від показників контрольної групи, тоді як у хворих групи 2 вони були достовірно вищими на 7 добу - 31.5 [29.4 – 34.9] і нормалізувались на 14 добу. Звертає на себе увагу той факт, що виявлено помірний позитивний зв'язок

середнього ступеня значущості між рівнем антитіл до ЗМЛА на 7-у добу та часом перебування у ВІТ з $r_s = 0,54$ при $p < 0,05$.

Таким чином, результати роботи свідчать про збільшення вмісту в крові хворих на алкогольний делірій антитіл до нейроспецифічних білків (S-100B, HSE, ОБМ, ЗМЛА) що підтверджує роль аутоімунних механізмів у патогенезі нейродеструктивних процесів при алкогольному делірії та можливість дексмететомідину впливати на ці процеси.

Нами показано, що АД чинить серйозний деструктивний вплив на мозкову тканину. Більше того, клітини головного мозку є вкрай чутливими до дії алкоголю, що може призводити до порушення неврологічних та вищих психічних функцій.

При аналізі результатів МоСа-тесту після усунення основних проявів синдрому відміни алкоголю (на 4 добу від надходження до ВІТ) кількість балів в досліджуваних групах була істотно нижчою за контрольні значення: у групі 1 в 1,3 рази ($p < 0,0001$), у групі 2 - в 1,6 рази ($p < 0,0001$). Відмінності між досліджуваними групами пацієнтів значущі ($p = 0,000087$) і зображені на Рисунку 5.1.

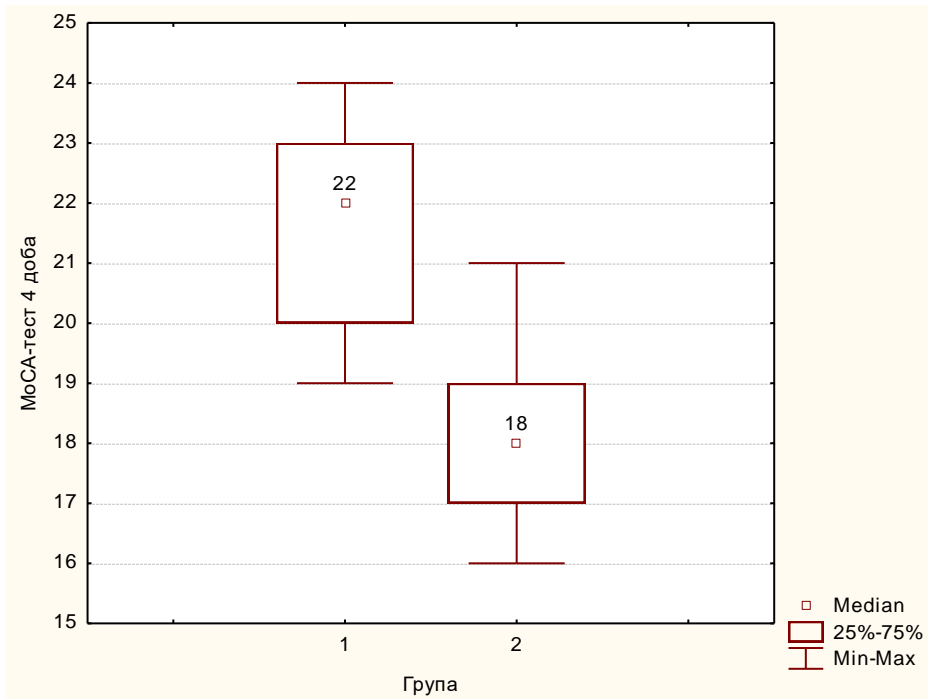


Рис. 5.1. Результати МоСа-тесту на 4-добу лікування АД у пацієнтів з політравмою в залежності від методу седатії

На 14-у добу лікування показники когнітивних функцій дещо покращились і становили у групі 1 26 [23 - 28] та 24 [21-26] балів у групі 2 ($p=0,000035$), але були достовірно менше за показники здорових добровольців. Дані наведені на рисунку 5.2.

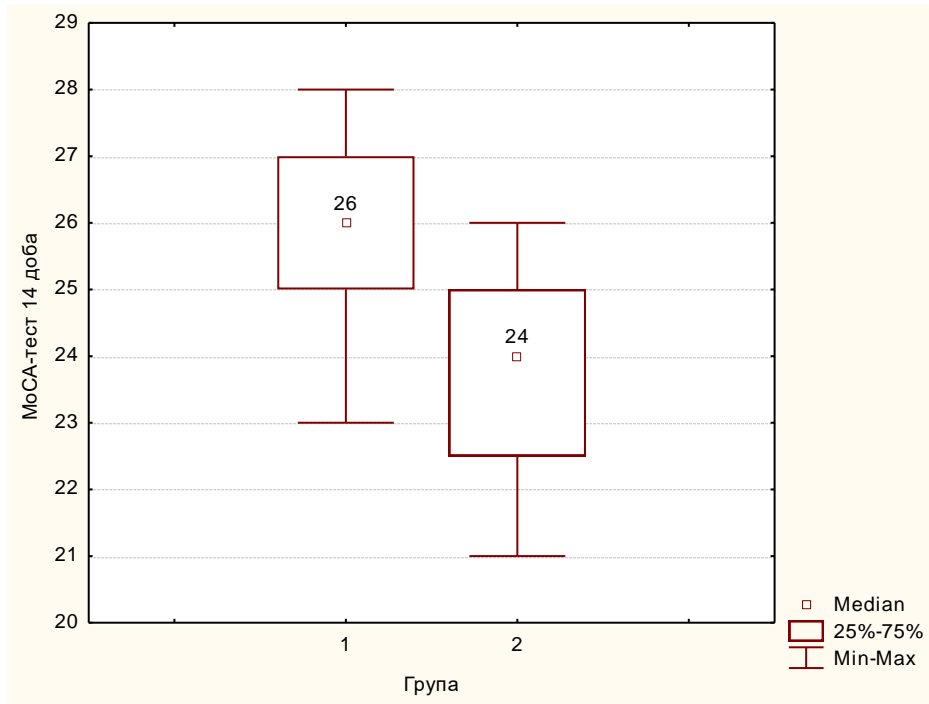


Рис. 5. 2. Результати МоСа-тесту на 14-добу лікування АД у пацієнтів з політравмою в залежності від методу седації

При вивченні кількості пацієнтів з проявами когнітивної дисфункції в обох групах виявлено, що пацієнти групи 2 мали достовірно більші шанси зазнати когнітивних порушень, тобто отримати кількість балів <26 за МоСа-тестом, (OR - 7.429, 95% CI 2.703; 20.419).

Резюме до розділу

Таким чином, виявлене у дослідженні збільшення кількості антитіл до нейроспецифічних білків дозволяє припустити порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру та свідчить про перебіг активного аутоімунного процесу під час алкогольного делірію. Отримані результати підтверджують роль імунної системи в активації процесів деструкції мозкових клітин у хворих з політравмою та АД, що необхідно враховувати в лікувальній тактиці. Наявність статистично значущої різниці у рівні антитіл до білка S100B, НСЕ, ОБМ, ЗМЛА у групах порівняння, може свідчити про нейропротекторні властивості

дексмедетомідину у пацієнтів з політравмою та алкогольним делірієм. У хворих, які перенесли АД є виражені когнітивні порушення, які в процесі терапії покращуються, але все одно не досягають контрольних значень. При цьому когнітивний дефіцит у пацієнтів, яким проводилась седація діазепамом за симптом-тригерним протоколом, більш виражений, що, найімовірніше, пов'язано з більш істотними аутоімунними процесами у головному мозку.

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Волкова Ю.В., Дубівська С.С., Омельченко-Селюкова А.В., Білецький О. В. Динаміка показників нейроспецифічних аутоімунних порушень та когнітивних функцій у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2021, 25(4): 605-609 Доступно на: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-16](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-16) [254]

2. Омельченко-Селюкова А. В., Доценко Т. В. Порівняльна характеристика когнітивного дефіциту у пацієнтів з алкогольним делірієм при політравмі з різною початковою оцінкою об'єктивного статусу. «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. 2017. № 19. С. 47. URL: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/05/ХИСТ-2017.pdf> [255]

3. Omelchenko-Seliukova A. The comparison of cognitive deficiency in patients with alcoholic delirium and polytrauma with different primary assessment of the objective status. Collection of abstracts of international scientific-practical conference of students and young scientists «science and medicine: a modern view of youth : матеріали Міжнародної наукової конференції, Almaty, 20–21 April 2017. Almaty, 2017. P. 118–119 [256].

4. Omelchenko-Seliukova A. The comparison of cognitive deficiency in patients with alcoholic delirium and polytrauma with different primary objective status assessment. «Медицина третього тисячоліття». Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів : матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 22–23 Січень 2018. Харків, 2018. P. 131–132[257].

5. Омельченко-Селюкова АВ, Дубівська СС. Показники нейроспецифічних аутоімунних порушень та когнітивних функцій у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. У: матеріали Конгресу анестезіологів України 25–26 листопада 2022 року; Україна. Київ: Громадська організація "Асоціація анестезіологів України" та Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2022. с. 50-51. *(Здобувачеві належить обробка, аналіз результатів лікування, підготовка матеріалів)[261].*

РОЗДІЛ 6.

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ СЕДАЦІЇ ПРИ ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛІРІЮ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ.

У дослідження включено 80 пацієнтів з політравмою середньої тяжкості та зі станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. Демографічні характеристики та характер супутньої патології пацієнтів у досліджуваних групах подані у таблицях 3.1 та 3.4. За гендерною приналежністю, віком, механізмом травми, локалізацією пошкоджених АФО, тяжкістю травми, група 1 і 2 не відрізнялись.

Моніторинг безпеки включав електрокардіографію, неінвазивний вимір артеріального тиску, пульсоксиметрію, частоту дихання, хвилинний об'єм дихання. Для діагностики делірію використовували метод оцінки сплутаності свідомості CAM-ICU (Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit). Скринінг проводили щодня протягом усього часу перебування пацієнтів у палаті інтенсивної терапії. При позитивному результаті оцінки делірію виконували відповідно до протоколу скринінгового обстеження на делірій ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist).

Група 1 (n=40), що включала пацієнтів з політравмою та важким станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводилась седація дексмедетомідіном. Початкову швидкість інфузії встановлювали на рівні 0,7 мкг/кг/год та коригували в межах 0,2-1,0 мкг/кг/год. в залежності від досягнення цілей седації (-2 до 0 за Шкалою RASS) і оцінка CIWA-Ar <15.

Група 2 (n=40), що включала пацієнтів з політравмою та важким станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводилась седація діазепамом за симптом-тригерним протоколом. Діазепам вводили кожні 30 хвилин у міру необхідності, щоб контролювати активні симптоми відміни (CIWA-Ar \geq 15 або RASS $>$ +2).

Антипсихотичні засоби (галоперидол, 5 мг болюс) призначали в обох групах при сильному збудженні або галюцинаціях. Галоперидол призначали лише за умови, що інтервал QT був нормальним за даними ЕКГ.

Протягом усього періоду перебування хворих у стаціонарі досліджували наступні параметри:

- час перебування у ВІТ (годин)
- терміни госпіталізації (діб);
- тривалість делірію (годин);
- період перебування на штучній вентиляції легень (годин);
- розвиток ускладнень
- середня спожита доза бензодіазепінів
- потреба в нейролептиках
- ускладнення седації

При порівнянні термінів перебування у ВІТ було показано, що використання дексмететомідину для усунення АД в порівнянні з бензодіазепінами дозволяє зменшити час інтенсивної терапії. Так, у групі 2 тривалість інтенсивної терапії АД становила 89 [82-96.2] годин, тоді як у групі 1 вона скоротилась до 55 [52.2-59.8] ($p=0,020427$). Дані наведено на рисунку 6.1. Разом з тим, загальна тривалість лікування складала 12 діб [10-19] у групі 1 та 13 діб [10-21] у групі 2 ($p=0.672$), що може бути пов'язано з характером травматичних ушкоджень.

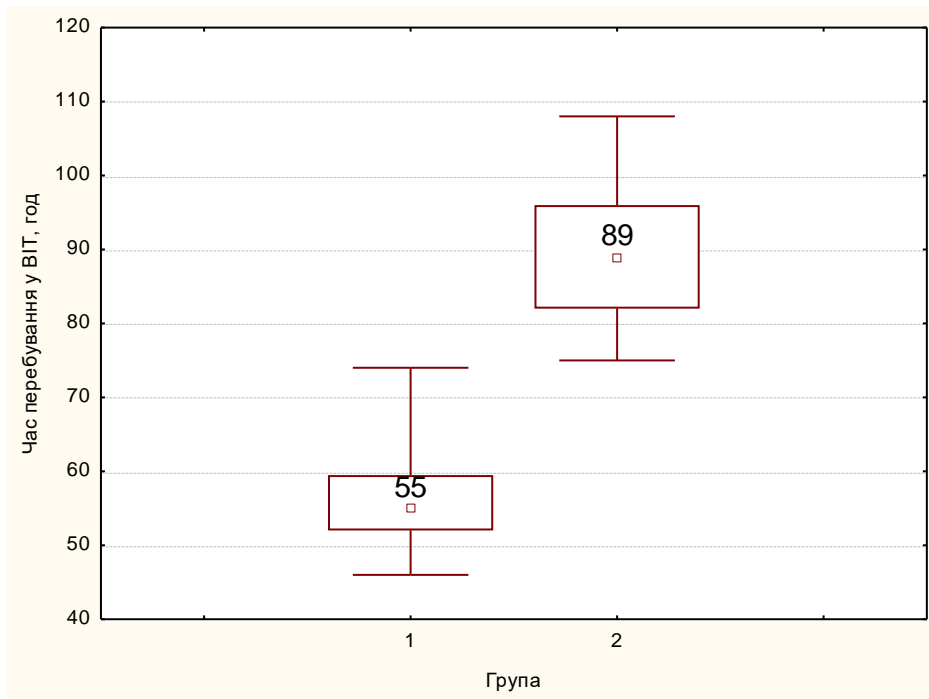


Рисунок 6.1 Тривалість інтенсивної терапії АД у пацієнтів з політравмою.

Під час аналізу призначення діазепаму за першу добу дослідження, було виявлено, що його споживання пацієнтами групи 1 було достовірно меншим ($p=0,004086$). Так, споживання діазепаму за перші 24 години в групі 1 становило 20 [20-30] мг, а в групі 2 – 40 [40-50] мг. Групи також достовірно відрізнялись за загальною кількістю призначеного діазепаму протягом госпіталізації у ВІТ, так у групі 1 загальне споживання діазепаму складало 30 [30-40] мг, у групі 2 – 80 [80-90] мг ($p=0,033011$).

Призначення нейролептиків потребували 2(5%) пацієнта групи 1 та 16 (40%) пацієнтів групи 2 ($p=0,021273$). Пацієнти групи 2 мали достовірно більші шанси потреби у призначенні нейролептиків – OR 12.7 95% CI 2.67; 60.06. Добова доза галоперидолу для пацієнтів, які потребували його призначення, також була достовірно вищою у групі 2 – 20 [15-20] мг, порівняно з групою 1 - 5 [5-7.5] мг ($p=0,001761$). Результати дослідження споживання бензодіазепінів та нейролептиків наведені у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Результати дослідження споживання бензодіазепінів та нейролептиків у досліджуваних групах (Me [QI-QIII])

| Показник / група | Група 1 | Група 2 | p-level |
|--|------------|-------------|----------|
| Добова доза діазепаму мг | 20 [20-30] | 40[40-50] | 0,004086 |
| Загальне споживання діазепаму, мг | 40 [40-50] | 80 [60-90] | 0,033011 |
| Кількість пацієнтів, яким призначили галоперидол | 2/40 (5%) | 16/40 (40%) | 0,021273 |
| Добова доза галоперидолу, мг | 5 [5-7.5] | 20 [15-20] | 0,001761 |

При аналізі даних було виявлено, що 26 (65%) пацієнтів з 2 групи та 8 (20%) пацієнтів 1 групи потребували більш глибокої седації з ШВЛ(див Табл. 6.2). Тобто, пацієнти 2 групи мали достовірно більші шанси переведення на ШВЛ – (OR 7,5 95% CI 2.70; 20.42). В свою чергу, при вивченні ускладнень, звертає на себе увагу той факт, що таке грізне ускладнення, як госпітальна вентилятор-асоційована пневмонія діагностували у 7 (18%) пацієнтів 2 групи та 1 (3%) пацієнта 1 групи. У процесі кореляційного аналізу було виявлено помірний позитивний зв'язок між розвитком госпітальної пневмонії та проведенням ШВЛ ($rs=0,64$ при $p=0.014$).

Таблиця 6.2

Частота ускладнень седації у досліджуваних групах

| Показник / Група | Група 1 | Група 2 |
|-------------------------------|-----------|---------|
| Гіпотензія, САТ < 90 мм рт.ст | 5 (12,5%) | 2(5%) |
| Брадикардія, ЧСС < 60 | 8(20%) | 3(7,5%) |

Продовження таблиці 6.2

| | | |
|----------------------------------|--------|------------|
| Гіпертензія, САТ > 160 мм рт.ст. | 0 | 25(62,5%)* |
| Тахікардія, ЧСС >100 | 0 | 20(50%)* |
| Потреба в ШВЛ | 8(20%) | 26(65%)* |

Примітка: * – відмінність статистично значуща ($p < 0,05$ за U - критерієм Манна-Уїтні) порівняно з відповідним значенням групи 1

Під час дослідження гіпотензія виникла у 5(12,5%) пацієнтів груп 1 та 2 (5%) пацієнтів групи 2 ($p = 0.1172$). Корекція гіпотензії у всіх випадках забезпечувалась зменшенням дози седативного препарату або зупинкою його інфузії. Брадикардія також була більш частим ускладненням в групі пацієнтів, де використовували дексмедетомідин і була виявлена у 8(20%) хворих, тоді як в групі зі застосуванням бензодіазепінів зниження ЧСС зустрічалось у 2(5%) пацієнтів ($p < 0,05$). Переважну більшість випадків брадикардії було куповано зниженням дози седативного препарату; 1 пацієнту групи 1 було призначено розчин атропіну сульфату 0,1% 0,3 мл. Епізодів важкої рефрактерної брадикардії, порушень ритму протягом дослідження зафіксовано не було. У пацієнтів 2 групи більш поширеними ускладненнями під час седації були артеріальна гіпертензія та тахікардія, які були зафіксовані у 25(62,5%) та 20(50%) пацієнтів групи 2 відповідно та в жодного з пацієнтів груп 1 ($p < 0,05$). Пацієнти другої, які в якості седації отримували бензодіазепіни мали достовірно більші шанси розвитку артеріальної гіпертензії – OR 133,25 [95% CI 7,65 ;232,65], порівняно з першою групою . Артеріальна гіпертензія у всіх пацієнтів коригувалась внутрішньовенним введенням урапіділу (12,5-25 мг болюсно або інфузія 25-50мг/годину). Тахікардія виникла у 20 (50%) пацієнтів групи 2 та жодного з пацієнтів груп 1 ($p < 0,05$). Отже, пацієнти другої групи мали достовірно більші шанси розвитку тахікардії – OR 81 [95% CI 4,66; 1407,78]. Епізоди синусової тахікардії були скориговані додатковим болюсом седативного препарату та/або внутрішньовенним болюсом метопрололу 2,5-5мг.

Нами встановлено, що використання дексмедетомідину для інтенсивної терапії пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим

алкогольним делірієм дозволяє скоротити терміни перебування у ВІТ на 34 години. Це значна перевага, оскільки розвиток когнітивного дефіциту та тягар соціальних наслідків знаходяться у прямій залежності у тому числі від тривалості делірію [281]. Комплексність впливу дексмететомідину, за даними літератури, проявляється у зменшенні вмісту катехоламінів у крові та мозку, що веде до зменшення чутливості нейронів до глутамату, що перешкоджає реалізації глутаматної ексайтотоксичності, пригнічується виділення кальцію з нервових клітин, знижується рівень перекисного окислення ліпідів [282]. Це робить його препаратом вибору для лікування адренергічних проявів АД, седатії без пригнічення дихання і потреби у ШВЛ [283, 284].

Резюме до розділу

В ході нашого дослідження було визначено, що седатія дексмететомідином при розвитку алкогольного делірію у пацієнтів з поєднаною травмою та синдромом відміни алкоголю, у порівнянні з використанням лише бензодіазепінів, дозволяє достовірно зменшити час інтенсивної терапії делірію з 89 [82-96.2] год. до 55 [52.2-59.8] год. та значно знизити потребу в призначенні діазепаму, галоперидолу а також зменшила кількість пацієнтів, які потребували ШВЛ. Застосування бензодіазепінів для седатії пацієнтів зі СВА, ускладненим алкогольним делірієм та політравмою підвищує ризики розвитку артеріальної гіпертензії OR 133,25 [95% CI 7,65 ;232,65] та тахікардії OR 81 [95% CI 4,66; 1407,78].

Дані, наведені у розділі, опубліковані у наступних роботах:

1. Omelchenko-Seliukova A. V., Dubivska S. S., Volkova Y. V. Study of dexmedetomidine use in intensive therapy of alcohol delirium in patients with polytrauma. Bulletin of problems biology and medicine. 2021. Vol. 4, no. 1. P. 149. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-149-154> (date of access: 06.06.2022) [262].

2. Омельченко-Селюкова, А. В. Використання дексмететомідину в комплексній терапії хронічної алкогольної інтоксикації у пацієнтів з полісистемною травмою. Актуальні питання сучасної науки (частина I): матеріали

V Міжнародної науково-практичної конференції м. Київ, 20-21 квітня 2019 року. – Київ: МЦНД, 2019.–68 с., 35 [263].

3. Омельченко-Селюкова А.В., Волкова Ю.В. Вплив методу седації при інтенсивній терапії делірію у пацієнтів з політравмою на строки лікування. Матеріали Британо-українського симпозіуму (бус-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії», Київ 21-24 квітня 2021. С. 42-43. [260].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Травма є однією з провідних причин смерті в усіх вікових групах у всьому світі. Незважаючи на значні вдосконалення хірургічних стратегій, а також інтенсивної терапії та хірургічної допомоги пацієнтам з політравмою, показники смертності та інвалідності все ще залишаються високими [1, 226, 280,]. Підвищений рівень алкоголю в крові пов'язаний майже з усіма видами та механізмами травм, включаючи падіння, аварії на велосипеді, автотранспортні аварії, травми голови [8]. Згідно з іншими даними, від 25% до 85% пацієнтів перебувають у стані алкогольної інтоксикації під час госпіталізації до відділення травми та політравми, а від 16 до 42% госпіталізованих в лікарні загального профілю пацієнтів та близько 32% пацієнтів, що надійшли у відділення інтенсивної терапії, знаходяться у стані відміни алкоголю, а у 5-20% стан відміни прогресує до алкогольного делірію [8, 151,]. Найбільш виражений прояв СВА - це алкогольний делірій (АД). Зазвичай АД маніфестує через 48-72 год. після останнього вживання алкоголю, але його симптоми можуть з'явитися і через 5 діб. Раптове припинення вживання алкоголю призводить до гіперстимуляції центральної нервової системи через відсутність інгібування ГАМК та через надмірну збудливу активність опосередковану дією глутамату та норадреналіну. Бензодіазепіни найчастіше використовуються для лікування стану відміни алкоголю, оскільки вони діють безпосередньо на рецептори ГАМК [10]. Поширені симптоми відміни алкоголю включають безсоння, тремтіння, тривогу, нудоту, блювоту, головний біль, потовиділення, серцебиття, підвищення температури тіла, тахікардію та гіпертонію [11]. На відміну від бензодіазепінів, дексмететомідин не діє на рецептори ГАМК. Як агоніст альфа-2-адренорецепторів, дексмететомідин пригнічує вивільнення норадреналіну, що призводить до зменшення симпатичної активності, такої як тахікардія та гіпертензія, які часто супроводжують алкогольний делірій [12 - 14]. Крім того, дексмететомідин має анксиолітичну та седативну активність, що може бути корисним для терапії стану відміни алкоголю, ускладненого адкогольним делірієм [15].

Саме тому питання оптимізації результатів лікування постраждалих з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм залишається відкритим, актуальними та відповідає потребам сучасних вимог в анестезіології та інтенсивній терапії.

Дисертаційна робота присвячена поліпшенню результатів лікування постраждалих з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм на підставі вивчення вуглеводного обміну, оксидантно – антиоксидантної системи, маркерів гіпоксії та оптимізації контрольованої седації.

У представлене дослідження включені результати обстеження та лікування 80 постраждалих з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, які були розподілені на дві групи в залежності від способу седації. Постраждалим 1 групи проводилась седація дексметомідіном. Постраждалі 2 групи отримували в якості седативного засобу діазепам за симптом-залежним протоколом. Групи обстежених хворих були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тяжкістю та характером травми, супутньою патологією. Всім хворим проводилася стандартизована інтенсивна терапія. При обстеженні хворих ми використовували клінічні, інструментальні, апаратні, лабораторні та розрахункові методи.

При клініко-епідеміологічному аналізі пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим АД, виявлено, що абсолютну більшість постраждалих складають особи працездатного віку 39-50 років, переважно чоловіки. Пік травмування припадав на літні місяці. Серед основних причин виникнення травм значну частину займають ДТП (понад 35%), кататравма та побиття (по 25% відповідно). У 77,5% випадках постраждалі мали ушкодження трьох і більш АФД. Слід зазначити, що найчастіше зустрічалась торакальна травма та пошкодження кінцівок. 90% пацієнтів при надходженні у стаціонар були у стані алкогольного сп'яніння. У всіх пацієнтів виявлено важкий стан відміни алкоголю з показниками CIWA-Ar від 16 до 26 балів та рівнем збудження за RASS від +1 до +3

Згідно сучасних уявлень, політравма у поєднанні з хронічним алкоголізмом та СВА характеризується формуванням у пацієнтів системної запальної реакції, порушенням метаболізму, розвитком дисбалансу показників оксидантно - антиоксидантної системи, гіпоксичного стану. За результатами досліджень окремих авторів відомо, що алкоголь створює умови для інтенсифікації процесів вільнорадикального окислення та зумовлює розвиток оксидативного стресу [264, 265,]. Перекисне окислення – це вільнорадикальний процес, що призводить до утворення різних реакційноздатних речовин, пероксидів. Субстратом дії цього процесу є поліненасичені жирні кислоти, що входять до складу фосфоліпідів – основних компонентів клітинних мембран. На теперішній час відомо, що при хронічному алкоголізмі може порушуватися функціонування мітохондрій, а саме виникати припинення утворення ендогенної води, макроергічних сполук - АТФ та накопичення вільних радикалів. Активація перекисного окислення ліпідів в організмі людини може призвести до накопичення в тканинах ліпоперекисів, кетонів, альдегідів тощо. В окремих роботах науковці у пацієнтів з алкогольним анамнезом спостерігали посилення процесів ПОЛ, порушення антиоксидантного захисту, вуглеводного обміну [266-268].

Також у пацієнтів з алкогольним анамнезом та СВА при політравмі спостерігається гіпоксичний стан, що буде відображатися особливо на обміні вуглеводів, зокрема на процесах гліколізу та супроводжуватися змінами вмісту в крові основних біохімічних показників – глюкози, піровиноградної кислоти, молочної кислоти. У зв'язку з поєднанням двох патологічних станів, а саме поєднаної травми з СВА, ускладненого делірієм, біохімічні порушення в організмі можуть посилюватись.

В роботі проведено комплексну оцінку основних біохімічних показників вуглеводного обміну, оксидантно - антиоксидантної системи, визначено ериптоз за активними формами кисню в еритроцитах та стадії клітинної смерті лейкоцитів. Також необхідно було окреслити найбільш значущі зміни вуглеводного патерну, антиоксидантного захисту, процесів інтоксикації в умовах застосування різних седативних препаратів на тлі базової інтенсивної терапії та виявити потенційні

метаболичні мішені для надання периопераційної інтенсивної терапії, спрогнозувати особливості перебігу травматичної хвороби у постраждалих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм.

За даними авторів, за рахунок гіпоксичного стану в організмі пацієнтів відбуваються адаптивні зміни метаболізму вуглеводів з інтенсифікацією анаеробного гліколізу [269, 270]. Тому в роботі доцільно було визначити вміст основних метаболітів вуглеводного метаболізму, зокрема глюкози, піровиноградної кислоти та молочної кислоти в крові пацієнтів із поєднаною травмою та СВА з алкогольним делірієм.

Гіперглікемія спостерігалася в обох групах пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм під час надходження до стаціонару. Так, у хворих 1-ї групи на першу добу спостерігалася стійка гіперглікемія: рівень глюкози становив 7,45 [6,52; 8,97] ммоль/л, що у 1,7 рази вище цього показника у контрольній групі, на 3-тю та 7-му добу після госпіталізації до ВІТ складав [6,13;8,0] та 5,55 [4,9; 5,9] ммоль/л відповідно. У 2 групі пацієнтів з алкогольним анамнезом при політравмі (призначення діазепаму за симптом-тригерним протоколом та галоперидолу в якості седативних препаратів) під час надходження до відділення інтенсивної терапії також спостерігалася гіперглікемія – вміст глюкози в крові становив 8,3 [7,2;9,87] ммоль/л, що в 1,9 рази вище, ніж у контрольній групі. На третю та сьому добу рівень глюкози становив 7,8 [6,95;9,2] та 6,6 [6,1;7,9] ммоль/л відповідно. Це може свідчити про порушення біохімічних механізмів, що сприяють гомеостазу глюкози в крові. Це може бути пов'язано зі змінами гормонального патерну, панкреатопатією, патологією печінки (токсичний гепатит, цироз), підвищенням вмісту гормонів стресу тощо. За даними авторів дія алкоголю не лише діабетогенна. В залежності від типу алкогольної інтоксикації порушення вуглеводного обміну проявляються як зниженням, так і підвищенням вмісту глюкози. У разі гострого алкогольного отруєння спостерігається гіпоглікемія. Відомо, що тривале вживання алкоголю має діабетогенну дію: цей ксенобіотик токсично впливає на клітини підшлункової залози, інгібує секрецію

інсуліну, викликає інсулінорезистентний стан, що викликає порушення вуглеводного обміну [271].

За результатами проведених досліджень у хворих з політравмою на тлі хронічного алкоголізму спостерігається підвищення вмісту пірувату в обох групах порівняно зі здоровими людьми. Так, серед пацієнтів 1 групи на першу та сьому добу надходження до ВІТ рівень пірувату становив 0,127 [0,115;0,130] та 0,103 [0,098;0,111] ммоль/л відповідно, що на 53,0% та 24,1% вище у порівнянні з контролем. Серед пацієнтів 2 групи на 1 та 7 добу рівень пірувату складав 0,129 [0,104;0,147] та 0,108 [0,093;0,129] відповідно, що перевищувало показники контрольної групи на 55,4% та 30,1%.

При аналізі вмісту лактату в крові хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм при надходженні до ВІТ спостерігалось суттєве підвищення цього показника на 97,1% та 113,0% відповідно у пацієнтів першої та другої групи.). Через тиждень після проведення інтенсивної терапії у пацієнтів 1 групи спостерігалось достовірне зниження вмісту лактату в крові – на 13% ($P < 0,0001$) у порівнянні з вмістом цього показника під час потрапляння до ВІТ. У пацієнтів, яким було призначено бензодіазепіни (2 група), через тиждень вміст лактату залишався незмінним ($P > 0,31$).

Одним з чутливих показників балансу анаеробних та аеробних процесів в організмі, є співвідношення лактат / піруват, яке у контрольній групі склало 14,33 [13,82; 14,49]. У хворих першої групи спостерігалось значне підвищення цього співвідношення – та становило 18,46 [18,3; 20,59] та 19,81 [18,96; 21,17] при надходженні до ВІТ та через тиждень після лікування відповідно. Практично таке ж значення цього співвідношення спостерігалось у хворих другої групи - 19,65 [18,97; 22,3] та 22,73 [21,32 23,91] відповідно часу перебування у ВІТ. Останні цифри свідчать про перебудування енергетичного забезпечення тканин організму під час перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Варіабельність вмісту проміжних метаболітів вуглеводного обміну свідчить про формування змін енергозабезпечення тканин у пацієнтів з політравмою на СВА, ускладненим алкогольним делірієм.

У роботі було досліджено біохімічні маркери ПОЛ та стану системи антиоксидантного захисту. У ході проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм характерно підвищення процесів ліпідної пероксидації та спостерігається розвиток оксидативного стресу. Вміст ТБК-АП у крові пацієнтів як першої, так і другої груп на першу добу надходження у ВІТ достовірно ($P < 0,0001$) перевищував дані показники в крові здорових осіб у 2,21 рази. Через тиждень у пацієнтів першої групи, яким призначали в якості седативного препарату дексмететомідин, спостерігалось зниження вмісту цього показника в крові в 1,82 рази ($P < 0,001$) у порівнянні з цим показником при надходженні до ВІТ та вміст ТБК-АП в крові практично дорівнював значенням у контрольної групи та був в межах референтних значень. Що стосовно визначення цього біохімічного маркеру ліпідної пероксидації у другій групі пацієнтів, які отримували в якості седативних препаратів бензодіазепіни, вміст на 7-му добу перебування у ВІТ практично не змінювався та достовірно перевищував в 2,13 рази вміст цього показника у контрольній групі ($P < 0,0001$). Якщо порівнювати вміст в крові цього параметру ліпопероксидації у першій та другій групі після проведеного лікування у відділенні інтенсивної терапії, то більш значні позитивні зміни визначалися у пацієнтів, які отримували дексмететомідин.

Подібні зміни вмісту ДК в крові визначали у пацієнтів першої та другої груп під час надходження до ВІТ: статистично вірогідно підвищувався в 1,92 рази та 1,97 рази у порівнянні з вмістом цього продукту перекисного окиснення ліпідів у контрольній групі. Через тиждень після проведеної інтенсивної терапії у пацієнтів першої групи вміст статистично достовірно знижувався на 20,4%, але залишався підвищеним в 1,53 рази у порівнянням з контролем. У пацієнтів другої групи вміст ДК в крові на 7-му добу перебування в стаціонарі мав тенденцію до зниження. Слід відмітити, що спостерігалася достовірна різниця між вмістом ДК в крові на 7-му добу перебування в ВІТ у порівнянні з першою добою у пацієнтів першої групи. Також визначалася статистично достовірна різниця між вмістом цього показника у пацієнтів першої та другої груп на 7-му добу перебування в стаціонарі. ТБК-АП та

ДК – вторинні та кінцеві продукти ПОЛ, що утворюються з гідроперекисів. Останні є продуктом взаємодії поліненасичених жирних кислот, що входять до складу фосфоліпідів. Підвищення вмісту ТБК-АП та ДК в крові є ознакою активації процесів ліпідної пероксидації. Це призводить до пошкодження цілісності клітинних мембран та загибелі клітин [272].

Ще одним маркером розвитку оксидативного стресу є 8-ізопростан, який є хімічно стабільним, специфічним, раннім маркером активації ПОЛ та розвитку оксидативного стресу [273]. У ході проведення дослідження встановлено, що у пацієнтів обох груп спостерігається підвищення в крові концентрації 8-ізопростану.

Аналіз сироваткового вмісту 8-ізопростану в крові показав, що у здорових осіб він складав 2,24 [2,06; 2,54] нг/мл. У крові хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм при надходженні до стаціонару вміст 8-ізопростану в крові статистично достовірно підвищувався в 1,93 рази та 1,86 рази у першій та другій групі відповідно. Через тиждень перебування в стаціонарі вміст 8-ізопростана в крові значно знижувався - на 26,8% ($P < 0,0001$) у пацієнтів першої групи у порівнянні з цим показником під час надходження у ВІТ. У пацієнтів другої групи не спостерігалось таких значних змін через тиждень лікування. Вміст в крові цього раннього маркеру оксидативного стресу зменшувався незначно - на 9,8% ($P < 0,06$).

За даними досліджень, визначено, що вміст СОД в крові достовірно був зниженим на 42,8% та 40,7% у пацієнтів першої та другої груп відповідно під час надходження до ВІТ у порівнянні з контролем та складав 1123 [987,7;1309] пг/мл та 1163 [1050;1321] пг/мл. Через тиждень перебування у відділенні інтенсивної терапії вміст СОД в крові хворих, що склали першу групу, статистично достовірно підвищувався в 1,39 рази ($P < 0,0001$) у порівнянні з цим показником під час надходження до ВІТ та в 1,25 рази залишався нижчим, ніж цей показник в крові контрольній групі та складав 1568 [1438;1833] пг/мл. В крові пацієнтів другої групи через тиждень лікування спостерігалася тенденція до підвищення вмісту СОД

($p > 0,02$) на 7% та її вміст складав 1244 [1149;1407] пг/мл, що достовірно було нижчим за контрольної групи – на 57,7%

Вміст каталази в крові пацієнтів першої групи під час надходження до ВІТ був достовірно зниженим ($p < 0,0001$) на 27% та його вміст складав 7,23 [6,42;8,42] пг/мл. У пацієнтів, які склали групу 2, вміст каталази в крові в першу добу перебування в ВІТ складав 7,42 [6,54;8,40] пг/мл, та на 25% залишався нижчим у порівнянні з контролем. Через тиждень після застосування дексмететомідину спостерігалось значне статистично достовірне підвищення вмісту каталази в крові пацієнтів, що склали першу групу, на 26,3% у порівнянні з надходженням до ВІТ та складав 9,13 [8,08;10,20] пг/мл, що тільки на 7,7 % відрізнялося від контролю ($p > 0,14$). У крові пацієнтів другої групи через тиждень після інтенсивної терапії спостерігалось незначне підвищення вмісту каталази на 10,4% ($p = 0,014$) у порівнянні з надходженням до стаціонару та складав 8,19 [7,31;9,29] пг/мл.

Відомо, що фермент глутатіонпероксидаза відіграє основну роль у процесах інактивації гідроксипероксидів ліпідів. Аналіз вмісту ГП в крові хворих першої та другої групи під час надходження до ВІТ показав, що спостерігалось статистично достовірне зниження його вмісту на 23,3% ($p < 0,0001$) та на 19,7% відповідно у порівнянні з контролем. Зниження вмісту ГП в крові пацієнтів може бути пов'язано з виснаженням компенсаторних реакцій, направлених на нормалізацію процесів ПОЛ.

Через тиждень після проведеної терапії у крові пацієнтів першої групи спостерігаються аналогічні зміни щодо інших показників антиоксидантної системи, а саме підвищення вмісту ГП на 23,2% ($p < 0,0001$) у порівнянні з вмістом цього показника під час потрапляння у ВІТ та практично не відрізнявся від контролю ($p = 0,2068$). Що стосується вмісту ГП в крові пацієнтів, що склали другу групу, то через тиждень перебування у ВІТ вміст цього ензиму незначно підвищився на 8,4% ($p = 0,0083$) у порівнянні з першою добою та на 13% відрізнявся цей показник у контрольній групі ($p < 0,0007$).

За допомогою методу проточної цитометрії визначали генерацію АФК в еритроцитах пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненого алкогольним делірієм.

У пацієнтів, які склали першу групу, під час надходження до ВІТ генерація АФК в еритроцитах становила $182 \pm 19,6$ у.о., що в 4,67 рази більше, ніж у здорових осіб. Після проведеної інтенсивної терапії з застосуванням дексмететомідину через тиждень спостерігається значне зниження генерації АФК в еритроцитах, а саме в 1,56 рази, однак не досягає рівня у контрольній групі. Під час надходження до ВІТ пацієнтів 2 групи генерація АФК в еритроцитах становила $154 \pm 13,8$ у.о. Після проведеної інтенсивної терапії у хворих другої групи незначно знижувалася генерація АФК, а саме на 15,6%, та залишалася на 33,35% вище даного показника у контрольній групі.

При аналізі відсотка життєздатних, ранньоапоптичних, пізньоапоптичних / некротичних та мертвих некротичних ядромісних клітин периферійної крові пацієнтів першої та другої групи виявлено, що відсоток непошкоджених лейкоцитів становив біля 88,24 %, тобто на 7,63 % менше ніж у контрольній групі, та у пацієнтів другої групи – 89,73%, що на 6,14% менш ніж у здорових людей ($p < 0,001$). У хворих з першої групи під час потрапляння до ВІТ було більше клітин як на початковій стадії апоптозу – в 2,97 рази, так і на пізній стадії апоптозу – некрозу – в 1,65 рази у порівнянні з контролем, що вказує на зменшення активного лейкоцитарного пулу у цієї категорії хворих. Через тиждень після проведення інтенсивної терапії з застосуванням дексмететомідину у пацієнтів першої групи спостерігалось значне покращення стану лейкоцитів. Так, відсоток життєздатних лейкоцитів збільшувався на 6,5% у порівнянні з відсотком непошкоджених лейкоцитів на першу добу перебування у стаціонарі та практично дорівнював цього значення у здорових осіб. Відсоток ранньоапоптичних клітин знижувався в 2,77 рази та практично дорівнював відсотку цих клітин у здорових людей. Відсоток пізньоапоптичних / некротичних клітин зазнавав аналогічних змін - знижувався в 1,73 рази у порівнянні з цим показником при надходженні до стаціонару. У хворих 2 групи через 7-м діб лікування залишався високим відсоток клітин на початковій стадії апоптозу – в 3.1 рази вище ніж у контрольній групі та знижувався тільки на 11% у порівнянні з першою добою перебування в стаціонарі. Відсоток пізньоапоптичних / некротичних лейкоцитів у цієї категорії хворих склав 1,1%, що

практично не відрізнялися від контролю та від результату, отриманого на першу добу. Лейкоцити в стадії некрозу знижувалися на 9,35% у порівнянні з першою добою перебування в палаті інтенсивної терапії, однак залишався в 2,18 рази вищим, ніж у здорових осіб.

За допомогою визначення нейробіомаркери та антитіл до них можна виявити процеси запалення, деградація білка, некроз і апоптоз, пошкодження цитоскелету, функціональні та ендотеліальні зміни, етапи репарації нервових клітин [279]. Під час дослідження сироватки крові 80 хворих з обох груп було виявлено, що в 1 добу концентрації аутоантитіл склали до: ОБМ $28,1 \pm 5,31$ ум. од., білка S-100B – $14,0 \pm 3,2$ ум. од., НСЕ – $24,2 \pm 4,5$ ум. од., ЗЛМА – $32,5 \pm 7,5$ ум. од. в групі 1, та $28,8 \pm 2,5$ ум. од., $14,2 \pm 2,6$ ум. од., $24,3 \pm 2,4$ ум. од., $32,1 \pm 4,8$ ум. од. відповідно в групі 2. Оцінка рівня антитіл до білка S-100B показала, що його значення на 3 добу АД серед пацієнтів усіх груп було значно ($p < 0,001$) вище за контрольний рівень. Так, у групі 1 цей показник зріс максимально на 24,4% і становив 15.8 [14.7 - 17.6], тоді як у другій групі збільшився на 32,6% і став 17.5 [15.3 – 19.7]. Починаючи з 7-ї доби кількість антитіл почала зменшуватись в обох групах і становила 15.6 [13.6 – 16.8] у групі 1 та 16.3 [14.1- 19.2] у групі 2 на 7-й день, та 14.0 [11.6 – 15.3] і 15.2 [13.1 – 18.3] відповідно на 14-й день після госпіталізації у ВІТ. Отже можна відзначити, підвищення аутоантитіла до S-100B у хворих з АД свідчить про перебіг у них активного аутоімунного процесу нейродеструкції[280].

Рівень антитіл до НСЕ був максимальним на 3-у добу дослідження і становив 29.8 [28.4 – 31.8] у хворих групи 1, що більше початкового рівня на 26,8% , а у хворих групи 2 становив 31.6 [29.5 – 33.2], що перевищує вихідний рівень на 33,9% ($p = 0,0114$). В подальшому спостерігалось зниження рівня антитіл до НСЕ на 7-у та 14-у добу після прояву АД зі збереженням достовірної різниці між групами порівняння. В рамках дослідження встановлено помірний негативний зв'язок середнього ступеня значущості між зниженням балів за МоСа – тестом на 14 день та рівнем антитіл до НСЕ на 7-у добу $r_s = -0,32$ при $p < 0,05$. Виявлене збільшення концентрації в крові антитіл до НСЕ може свідчити про підвищену проникність

гематоенцефалічного бар'єру у пацієнтів з АД, що призводить до формування великої кількості антитіл до НСЕ.

При вивченні показників імунної відповіді до ОБМ було виявлено, що вони не відрізнялись між групами до 3-ї доби включно, але були достовірно вищими за показники здорових добровольців. На 7-у добу рівень антитіл до ОБМ у групі 1 склав 26.8 [24.4 – 28.8], що відповідало значенням контрольної групи, а у групі 2 був 29.3 [27.7 – 31.5], що достовірно більше показників першої групи ($p=0,0017$). При дослідженні на 14 добу ця тенденція зберігалась: рівень антитіл до ОБМ серед пацієнтів 2 групи склав 28.6 [27.0 – 30.8], тоді як в групі 1 він був 26.2 [23.7 – 28.2]. При пошуку кореляційних зв'язків було виявлено, що між зниженням балів за МоСа – тестом на 14 день та рівнем антитіл до ОБМ на 14 добу існує слабкий негативний зв'язок середнього ступеня значущості з $r_s = -0,28$ при $p < 0,05$.

Рівні антитіл до ЗЛМА на 3-у добу були достовірно вищими за вихідні значення та склали 30.8 [28.4 – 34.5] у групі 1 і 32.7 [30.6 – 36.1] у групі 2 ($p=0,0056$). На 7-у добу і 14-у добу кількість антитіл у пацієнтів групи 1 не достовірно відрізнялась від показників контрольної групи, тоді як у хворих групи 2 вони були достовірно вищими на 7 добу - 31.5 [29.4 – 34.9] і нормалізувались на 14 добу. Звертає на себе увагу той факт, що виявлено помірний позитивний зв'язок середнього ступеня значущості між рівнем антитіл до ЗМЛА на 7-у добу та часом перебування у ВІТ з $r_s = 0,54$ при $p < 0,05$.

При аналізі результатів МоСа-тесту після усунення основних проявів синдрому відміни алкоголю (на 4 добу від надходження до ВІТ) кількість балів в досліджуваних групах була істотно нижчою за контрольні значення: у групі 1 в 1,3 рази ($p < 0,0001$), у групі 2 - в 1,6 рази ($p < 0,0001$).

На 14-у добу лікування показники когнітивних функцій дещо покращились і становили у групі 1 26 [23 - 28] та 24 [21-26] балів у групі 2 ($p=0,000035$).

При вивченні кількості пацієнтів з проявами когнітивної дисфункції в обох групах виявлено, що пацієнти групи 2 мали достовірно більші шанси зазнати когнітивних порушень, тобто отримати кількість балів < 26 за МоСа-тестом, (OR - 7.429, 95% CI 2.703; 20.419).

При порівнянні термінів перебування у ВІТ було показано, що використання дексмететомідину для усунення АД в порівнянні з бензодіазепінами дозволяє зменшити час інтенсивної терапії. Так, у групі 2 тривалість інтенсивної терапії АД становила 89 [82-96.2] годин, тоді як у групі 1 вона скоротилась до 55 [52.2-59.8] ($p=0,020427$).

Під час аналізу призначення діазепаму за першу добу дослідження, було виявлено, що його споживання пацієнтами групи 1 було достовірно меншим ($p=0,004086$). Так, споживання діазепаму за перші 24 години в групі 1 становило 20 [20-30] мг, а в групі 2 – 40 [40-50] мг. Групи також достовірно відрізнялись за загальною кількістю призначеного діазепаму протягом госпіталізації у ВІТ, так у групі 1 загальне споживання діазепаму складало 30 [30-40] мг, у групі 2 – 80 [80-90] мг ($p=0,033011$).

Призначення нейролептиків потребували 2(5%) пацієнта групи 1 та 16 (40%) пацієнтів групи 2 ($p=0,021273$). Пацієнти групи 2 мали достовірно більші шанси потреби у призначенні нейролептиків – OR 12.7 95% CI 2.67; 60.06.

При аналізі даних було виявлено, що 26 (65%) пацієнтів з 2 групи та 8 (20%) пацієнтів 1 групи потребували більш глибокої седації з ШВЛ. Тобто, пацієнти 2 групи мали достовірно більші шанси переведення на ШВЛ - OR 7,5 95% CI 2.70; 20.42. У процесі кореляційного аналізу було виявлено помірний позитивний зв'язок між розвитком госпітальної пневмонії та проведенням ШВЛ ($rs=0,64$ при $p=0.014$).

Застосування бензодіазепінів для седації пацієнтів зі СВА, ускладненим алкогольним делірієм та політравмою підвищує ризики розвитку артеріальної гіпертензії OR 133,25 [95% CI 7,65 ;232,65] та тахікардії OR 81 [95% CI 4,66; 1407,78].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нові рішення, які розв'язують актуальну наукову задачу, а саме – покращення результатів лікування постраждалих з політравмою та станом відміни алкоголю шляхом оптимізації інтенсивної терапії цих хворих з урахуванням показників процесів анаеробного гліколізу, активності оксидантної та антиоксидантної системи, а також показників інтенсифікації активних форм кисню в еритроцитах та стадії руйнування лейкоцитів, рівня антитіл до нейрон специфічних білків та показників когнітивних функцій.

1. Проведене дослідження структури політравми виявило, що абсолютну більшість постраждалих складають особи працездатного віку 39-50 років, чоловіки у 6,3 разів частіше зазнавали пошкоджень. Пік травмування припадав на літні місяці. Серед основних причин виникнення травм значну частину займають ДТП (понад 35%), кататравма та побиття (по 25% відповідно). У 77,5% випадках постраждалі мали ушкодження трьох і більш анатомо-функціональних областей, з перевагою травмування кінцівок та грудного відділу. У 90% пацієнтів при надходженні до стаціонару визначався стан алкогольного сп'яніння. У всіх пацієнтів виявлено важкий стан відміни алкоголю з показниками CIWA-Ar від 16 до 26 балів та рівнем збудження за RASS від +1 до +3.

2. У пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, відбувається інтенсифікація процесів анаеробного гліколізу, про що свідчить підвищення вмісту пірувату, лактату, співвідношення лактат/піруват та, як наслідок, призводить до гіпоксії різного ступеня. У пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, яким застосовується дексмедетомідин в якості седативного засобу в терапії алкогольного делірію спостерігається зменшення проявів порушення обміну вуглеводів.

3. При аналізі вмісту біохімічних маркерів ліпідної пероксидації в крові пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм було визначено, що при госпіталізації до ВІТ спостерігаються виразні

процеси пероксидного окиснення ліпідів та вільно-радикальні процеси на підставі дослідження дієнових кон'югатів, активних продуктів тіобарбітурової кислоти та 8-ізопростану. Водночас на тлі підвищення активності окисдантної системи спостерігали зменшення або пригнічення антиоксидантних ресурсів, зокрема зниженні вмісту супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази.

4. У хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, відмічали значну підвищену генерацію активних форм кисню в еритроцитах, що зумовлює ериптоз та в подальшому у різній мірі призводить до розвитку анемії та поглиблення гіпоксичного стану. При застосуванні дексмететомідину в якості седативного засобу в терапії алкогольного делірію у пацієнтів з політравмою та СВА зниження генерації активних форм кисню через 7 діб лікування відбувалось на 36,2%, при стандартній седатії показники знижувались на 14,6%. За допомогою проточної цитометрії було виявлено суттєві зміни в режимах та інтенсивності стадій клітинної смерті лейкоцитів. Під час надходження до стаціонару пацієнтів з політравмою та СВА, спостерігалось статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження відсотку життєздатних клітин у порівнянні з контролем. Аналіз результатів також показав значне достовірне підвищення відсотку раньоапоптотичних клітин ($p < 0,0001$) та відсотку мертвих некротичних клітин. За умов застосування дексмететомідину через тиждень спостерігалось значне достовірне підвищення відсотку життєздатних лейкоцитів та зниження пізньоапоптотичних та некротичних клітин у порівнянні з цими показниками у пацієнтів другої групи після седатії бензодіазепінами.

5. Виявлене у дослідженні збільшення кількості антитіл до нейроспецифічних білків (нейронспецифічної енолази, основного білка мієліну, загального людського мозкового антигену, білка S-100B) дозволяє вказати на порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру та свідчить про перебіг активного аутоімунного процесу під час алкогольного делірію. Отримані результати підтверджують роль імунної системи в активації процесів деструкції мозкових клітин у хворих з політравмою та алкогольним делірієм, що необхідно враховувати в лікувальній тактиці та корекції порушень вищих психічних функцій.

Пацієнти, які в якості седативу отримували бензодіазепіни мали достовірно визначені зміни когнітивних функцій: МоСа-тест – бали <26, (OR - 7.429, 95% CI 2.703; 20.419). Використання дексмететомідину задля седативу пацієнтів з АД та політравмою покращує прогнози щодо відновлення когнітивних функцій шляхом зменшення аутоімунної нейродеструкції.

6. Використання внутрішньовенної інфузії дексмететомідину задля седативу пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм скорочує тривалість госпіталізації у ВІТ на 38,2% ($p=0,020427$), зменшує споживання діазепаму на 50% ($p<0,03$), потребу у призначенні галоперидолу (OR 12.7 95% CI 2.67; 60.06). Застосування бензодіазепінів для седативу пацієнтів зі СВА, ускладненим алкогольним делірієм та політравмою підвищує ризики розвитку артеріальної гіпертензії OR 133,25 [95% CI 7,65 ;232,65] та тахікардії OR 81 [95% CI 4,66; 1407,78]. Застосування внутрішньовенної інфузії дексмететомідину знижує ризики розвитку пригнічення дихання (OR 7,5 95% CI 2.70; 20.42) та пов'язану з цим вентилятор-асоційовану пневмонію ($rs=0,64$ при $p=0.014$).

7. Розроблена методика седативу пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, що полягає у використанні подовженої внутрішньовенної інфузії дексмететомідину у дозі 0,2-1,0 мкг/кг/год. з цільовим RASS від 0 до -2 дозволяє зменшити ризики ускладнень з боку дихальної системи, вуглеводного обміну та стану оксидантно–антиоксидантної системи, когнітивних функцій та скоротити тривалість лікування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності лікування алкогольного делірію у пацієнтів з політравмою доцільно застосовувати внутрішньовенну інфузію дексмедетомідину у дозі 0,2-1,0 мкг/кг/год.

2. Доцільним є включення до протоколу ведення пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм оцінки когнітивних функцій за допомогою стандартних шкал, зокрема Монреальської шкали, для визначення ступеня порушень когнітивних функцій та оцінки змін на фоні корекції стану пацієнтів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pfeifer R, Teuben M, Andruszkow H, Barkatali BM, Pape HC. Mortality patterns in patients with multiple trauma: a systematic review of autopsy studies. *Plos One* [Інтернет]. 12 лют. 2016 [цитовано 12 листоп. 2022];11(2):e0148844. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148844>
2. Balogh ZJ. Polytrauma: It is a disease. *Injury*. 2022 Jun;53(6):1727-1729. doi: 10.1016/j.injury.2022.05.001. PMID: 35643732.
3. Butcher NE, Enninghorst N, Sisak K, Balogh ZJ. The definition of polytrauma: variable interrater versus intrarater agreement--a prospective international study among trauma surgeons. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Mar;74(3):884-9. doi: 10.1097/TA.0b013e31827e1bad. PMID: 23425752
4. Офіційний вебпортал парламенту України [Інтернет]. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги; [цитовано 24 жовт. 2022]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1269282-19>
5. Bentley M, Ah Yen D, Smith A, Christey G. Blood alcohol screening and outcomes in trauma team activation patients at a level 1 trauma centre in New Zealand. *Emerg Med Australas*. 2021 Dec;33(6):1036-1043. doi: 10.1111/1742-6723.13797. Epub 2021 May 4. PMID: 33946129.
6. Erdogan M, Kureshi N, Karim SA, Tallon JM, Asbridge M, Green RS. Retrospective analysis of alcohol testing in trauma team activation patients at a Canadian tertiary trauma centre. *BMJ Open*. 2018 Nov 13;8(11): e024190. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024190. PMID: 30429147; PMCID: PMC6252682.
7. World Health Organization. Management of substance abuse: alcohol. http://www.who.int/substance_abuse/facts/alcohol/en/index.html. Accessed February 5, 2020
8. Grover S, Ghosh A. Delirium Tremens: Assessment and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Dec;8(4):460-470. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.012. Epub 2018 May 5. PMID: 30564004; PMCID: PMC6286444.

9. Vigouroux A, Garret C, Lascarrou JB, Martin M, Mialhe AF, Lemarié J, Dupeyrat J, Zambon O, Seguin A, Reignier J, Canet E. Alcohol withdrawal syndrome in ICU patients: Clinical features, management, and outcome predictors. *PLoS One*. 2021 Dec 20;16(12):e0261443. doi: 10.1371/journal.pone.0261443. PMID: 34928984; PMCID: PMC8687554.

10. Day E, Daly C. Clinical management of the alcohol withdrawal syndrome. *Addiction*. 2022 Mar;117(3):804-814. doi: 10.1111/add.15647. Epub 2021 Aug 22. PMID: 34288186.

11. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, Leggio L, Gasbarrini A, Addolorato G. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs [Интернет]*. 10 Feb. 2015 [цитовано 12 листоп. 2022];75(4):353-65. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0358-1>

12. Long D, Long B, Koefman A. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. *Am J Emerg Med*. 2017;35(7):1005-1011. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.002

13. Wong J, Saver B, Scanlan JM, et al. The ASAM clinical practice guideline on alcohol withdrawal management. *J Addict Med*. 2020;14(3S Suppl 1):1-72. doi: 10.1097/ADM.0000000000000668

14. DeMuro JP, Botros DG, Wirkowski E, Hanna AF. Use of dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: a retrospective case series. *J Anesth*. 2012 Aug;26(4):601-5. doi: 10.1007/s00540-012-1381-y. Epub 2012 May 15. PMID: 22584816

15. Abdulmajeed F, Carpenter M, Boutros N. Dexmedetomidine (DEX) as a monotherapy in treating delirium tremens (dts). *Chest [Интернет]*. Жовт. 2013 [цитовано 11 листоп. 2022];144(4):367A. Доступно на: <https://doi.org/10.1378/chest.1658661>

16. Hollinger A, Ledergerber K, von Felten S, et al. Comparison of propofol and dexmedetomidine infused overnight to treat hyperactive and mixed ICU delirium: a protocol for the Basel ProDex clinical trial. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015783. Published 2017 Jul 13. doi:10.1136/bmjopen-2016-015783

17. Guidelines for essential trauma care / World Health Organization, International Society of Surgery/Société Internationale de Chirurgie and the International Association for the Surgery of Trauma and Surgical Intensive Care (IATSIC) [Інтернет]; [цитовано 24 жовт. 2022]. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42565>

18. Дубров, С. О. "Організація надання невідкладної медичної допомоги постраждалим в дорожньо-транспортних пригодах та шляхи її оптимізації в Україні/Матеріали VI Національного конгресу анестезіологів України.—Україна, Львів, 18–21 вересня, 2013 р." Біль, знеболювання і інтенсивна терапія 2-Д (2013): 150-155.

19. Marsden NJ, Tuma F. Polytraumatized Patient. 2021 Jul 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32119313.

20. Bauer, R., Steiner, M., Kisser, R., Macey, S. M., & Thayer, D. (2014). Unfälle in der EU. Ergebnisse des EuroSafe-Reports [Accidents and injuries in the EU. Results of the EuroSafe Reports]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 57(6), 673–680. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-1969-5>

21. Sethi D, Racioppi F, Baumgarten I, Bertollini R. Reducing inequalities from injuries in Europe. The Lancet [Інтернет]. Груд. 2006 [цитовано 24 жовт. 2022];368(9554):2243-50. Доступно на: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68895-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68895-8)

22. Prevention WH. Global status report on road safety 2013: Supporting a decade of action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. 303 с..

23 Опендатабот [Інтернет]. За 10 місяців кількість ДТП в Україні збільшилася на 14% — Опендатабот; [цитовано 24 жовт. 2022]. Доступно на: <https://opendatabot.ua/analytics/dtp-2021>.

24. Слово і Діло [Інтернет]. ДТП в Україні: скільки людей травмується і гине на дорогах; [цитовано 24 жовт. 2022]. Доступно на: <https://www.slovoidilo.ua/2021/07/21/infografika/suspilstvo/dtp-ukrayini-skilky-lyudej-travmuyetsya-hyne-dorohax>.

25. Мягченко О.П. Безпека життєдіяльності людини та суспільства: навч. посіб. Київ: [Центр учбової літератури]; 2010. 384 с.

26. Бойченко Н. В. Анализ уровня производственного травматизма и затрат на охрану труда по регионам Украины. *Економічний вісник Національного гірничого університету*, 2014, 4: 154-160. http://nbuv.gov.ua/UJRN/evngu_2014_4_23

27. Глумчер Ф.С., Фомин П.Д., Педаченко Е.Г., Гетьман В.Г., Рошин Г.Г., Анкин Л.Н. та ін. *Политравма: хирургия, травматология, анестезиология, интенсивная терапия*. Київ: ВСИ «Медицина»; 2012. 736 с.

28. Евтушенко СК, Грищенко АБ, Евтушенко ИС. Алкогольные поражения нервной системы. *Международный неврологический журнал*. 2012; 2:7.

29. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік, МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ : МВЦ «Медінформ», 2018. – 458 с.

30. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік – Київ, 2016. – 452 с.

31. Molina PE, Katz PS, Souza-Smith F, Ford SM, Teng SX, Dodd TY, Maxi JK, Mayeux JP. Alcohol's Burden on Immunity Following Burn, Hemorrhagic Shock, or Traumatic Brain Injury. *Alcohol Res*. 2015;37(2):263-78. PMID: 26695749; PMCID: PMC4590622.

32. Sharp B, R Schermer, C, J Esposito T. Alcohol Withdrawal Syndrome in Trauma Patients: A Prospective Cohort Study. *Journal of Trauma & Treatment* [Інтернет]. 2012 [цитовано 24 жовт. 2022];01(04). Доступно на: <https://doi.org/10.4172/2167-1222.1000128>

33. Zeckey C, Dannecker S, Hildebrand F, Mommsen P, Scherer R, Probst C, Krettek C, Frink M. Alcohol and multiple trauma—is there an influence on the outcome? *Alcohol* [Інтернет]. *Трав*. 2011 [цитовано 23 жовт. 2022];45(3):245-51. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2010.08.004>

34. Mainerova B, Prasko J, Latalova K, Axmann K, Cerna M, Horacek R, Bradacova R. Alcohol withdrawal delirium - diagnosis, course and treatment. *Biomedical*

Papers [Интернет]. 9 берез. 2015 [цитовано 24 жовт. 2022];159(1):044-52. Доступно на: <https://doi.org/10.5507/bp.2013.089>

35. Rayner SG, Weinert CR, Peng H, Jepsen S, Broccard AF. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Annals of Intensive Care* [Интернет]. 2012 [цитовано 24 жовт. 2022];2(1):12. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-12>

36. Gortney JS, Raub JN, Patel P, Kokoska L, Hannawa M, Argyris A. Alcohol withdrawal syndrome in medical patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [Интернет]. Січ. 2016 [цитовано 24 жовт. 2022];83(1):67-79. Доступно на: <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.14061>

37. Awissi DK, Lebrun G, Coursin DB, Riker RR, Skrobik Y. Alcohol withdrawal and delirium tremens in the critically ill: a systematic review and commentary. *Intensive Care Medicine* [Интернет]. 27 листоп. 2012 [цитовано 13 листоп. 2022];39(1):16-30. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2758-y>

38 Sarff M, Gold JA. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* [Интернет]. Верес. 2010 [цитовано 13 листоп. 2022];38:S494—S501. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181ec5412>

39. Gacouin A, Tadie JM, Uhel F, Sauvadet E, Fillâtre P, Letheulle J, Bouju P, Le Tulzo Y. At-Risk drinking is independently associated with ICU and one-year mortality in critically ill nontrauma patients*. *Critical Care Medicine* [Интернет]. Квіт. 2014 [цитовано 13 листоп. 2022];42(4):860-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000041>

40. Parry CD, Patra J, Rehm J. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. *Addiction* [Интернет]. 14 верес. 2011 [цитовано 13 листоп. 2022];106(10):1718-24. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03605.x>

41. Boyko IV, Zaft VB, Lazarenko GO. Организация экстренной медицинской помощи пострадавшим с политравмой на этапах медицинской эвакуации. *Emergency Medicine* [Интернет]. 1 серп. 2013 [цитовано 13 листоп. 2022];(2.49):77-84. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.49.2013.90454>

42. Гур'єв, С.О., Соловйов, О.С., Сацик, С.П. Проблеми діагностики пошкоджень опорно-рухової системи у постраждалих з полісистемною травмою. *Травма*, 2013; 10(3), 259-262.

43. Aldrian S, Wernhart S, Negrin L, Halat G, Schwendenwein E, Vécsei V, Hajdu S. Epidemiological and economic aspects of polytrauma management in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift* [Інтернет]. 5 груд. 2011 [цитовано 13 листоп. 2022];124(3-4):78-84. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s00508-011-0105-x>

44. Ogli Yahyoev S, Minkhodzhievich Khodzhimatov G. Diagnostic methods and surgical treatment of patients with thoracoabdominal traumas (review of the literature). *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;19(4):226-231. doi:10.5114/kitp.2022.122093.

45. Трутяк І.Р, Філь А.Ю. Лікувально-діагностичний менеджмент постраждалих із поєднаною травмою на ранньому госпітальному етапі *Trauma* [Інтернет]. 1 лип. 2014 [цитовано 13 листоп. 2022];15(4):77-80. Доступно на: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.15.2014.81671>

46. Хижняк А.А., Дубівська С.С. та Веклич І.А. ред. Політравма: методичні вказівки зі спеціальності "Медицина невідкладних станів" для підготовки лікарівінтернів, слухачів передатестаційних циклів. Харків: ХНМУ; 2014. 28 с.

47. Tokshilykova AB, Sarkulova ZN, Kabdrakhmanova GB, Utepkaliyeva AP, Tleuova AS, Satenov ZK. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. *J Mol Neurosci*. 2020;70(8):1267-1273. doi:10.1007/s12031-020-01536-5.

48. Березка, Н. И., Литовченко, В. А., Горячий, Е. В., & Лапшин, Д. В. . Оптимизация системы оценки тяжести повреждений и состояния пострадавших: от теории к практике. *Травма*, 2013; 14(3), 94-97.

49. Tohira H, Jacobs I, Mountain D, Gibson N, Yeo A. Systematic review of predictive performance of injury severity scoring tools. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* [Інтернет]. 2012 [цитовано 13 листоп. 2022];20(1):63. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-63>

50. Гришанова Т. Г., Будаев А. В., Григорьев Е. В. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров. Медицина неотложных состояний, 2011; 1-2: 32-33.

51. Moore L, Lavoie A, Le Sage N, Bergeron E, Émond M, Abdous B. Consensus or data-derived anatomic injury severity scoring? *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* [Интернет]. Лют. 2008 [цитовано 13 листоп. 2022];64(2):420-6. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000241201.34082.d4>.

52. Криштафор А. А. Структура сучасної цивільної політравми на етапі надання третинної допомоги у відділенні інтенсивної терапії обласної лікарні. Медицина невідкладних станів, 2019, 1 (96): 96-100. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.96.2019.158753>

53. Wong SS, Leung GK. Injury Severity Score (ISS) vs. ICD-derived Injury Severity Score (ICISS) in a patient population treated in a designated Hong Kong trauma centre. *McGill Journal of Medicine* [Интернет]. 1 груд. 2020 [цитовано 13 листоп. 2022];11(1). Доступно на: <https://doi.org/10.26443/mjm.v11i1.558>.

54. Dillon B, Wang W, Bouamra O. A comparison study of the injury score models. *European Journal of Trauma* [Интернет]. Груд. 2006 [цитовано 13 листоп. 2022];32(6):538-47. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s00068-006-5102-9>

55. Park J, Lee Y. Predicting mortality of korean geriatric trauma patients: a comparison between geriatric trauma outcome score and trauma and injury severity score. *Yonsei Medical Journal* [Интернет]. 2022 [цитовано 13 листоп. 2022];63(1):88. Доступно на: <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.1.88>

56. Сергеев С. В. Принципы классификации политравмы и оценка ее тяжести. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2012. – №. 4. – С. 72-77.

57. Березка, Н. И., Литовченко, В. А., Горячий, Е. В., & Лапшин, Д. В., Морозова, Ю. В. Оптимизация хирургической тактики лечения пострадавших с политравмой с использованием шкал оценки тяжести состояния и повреждений. *Актуальные проблемы медицины*, 2014, 25.4 (175): 116-119..

58. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA*. 2021;326(2):165-176. doi:10.1001/jama.2021.7683

59. Bernadt MW, Taylor C, Mumford J, Smith B, Murray RM. Comparison of questionnaire and laboratory tests in the detection of excessive drinking and alcoholism. *The Lancet* [Интернет]. Лют. 1982 [цитовано 13 листоп. 2022];319(8267):325-8. Доступно на: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)91579-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)91579-3)

60. Beresford TP, Blow FC, Singer K, Hill E, Lucey MR. Comparison of CAGE questionnaire and computer-assisted laboratory profiles in screening for covert alcoholism. *The Lancet* [Интернет]. Серп. 1990 [цитовано 13 листоп. 2022];336(8713):482-5. Доступно на: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92022-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92022-a)

61. Тест AUDIT. ВОЗ. Европейское регионарное бюро. [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/do-you-drink-too-much-test-your-own-alcohol-consumption-with-the-audit-test/take-the-audit-test-now>

62. Dawson, D.A., Grant, B.F., Stinson, F.S., Zhou, Y. Effectiveness of the derived Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-C) in screening for alcohol use disorders and risk drinking in the US general population. *Alcoholism: Clinical and Experimental research*.2007; 29, 844-854.

63. Al-Rifaie A. A. I. et al. CAGE questionnaire as a screening tool for hazardous drinking in an acute admissions ward: Frequency of application and comparison with AUDIT-C questionnaire //The Online Journal of Clinical Audits. – 2015. – Т. 7. – №. 4.

64. Clark BJ, Rubinsky AD, Ho PM, Au DH, Chavez LJ, Moss M, Bradley KA. Alcohol screening scores and the risk of intensive care unit admission and hospital readmission. *Subst Abus.* 2016 Jul-Sep;37(3):466-473. doi: 10.1080/08897077.2015.1137259. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26730984; PMCID: PMC5669033.

65. McCann BS, Simpson TL, Ries R, Roy-Byrne P. Reliability and validity of screening instruments for drug and alcohol abuse in adults seeking evaluation for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Addict.* 2000 Winter;9(1):1-9. doi: 10.1080/10550490050172173. PMID: 10914288.

66. Jacob A, Wang P. Alcohol intoxication and cognition: implications on mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in neuroscience.* 2020 Feb 12; 14: 102.

67. Hinfray S, Airagnes G, Le Faou AL, Ducoutumany G, Louville P, Lemogne C, Thauvin I, Juvin P, Limosin F. Repérage standardisé du mésusage de l'alcool au service d'accueil des urgences: l'exemple de la passation systématique du questionnaire FACE à l'hôpital Européen Georges-Pompidou [Standardized screening of alcohol misuse in emergency wards: The experience of a systematic use of the FACE scale in the European Georges-Pompidou Hospital]. *Rev Med Interne*. 2019 Jun;40(6):355-360. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.11.011. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30545574.

68. Fagan KJ, Irvine KM, McWhinney BC, Fletcher LM, Horsfall LU, Johnson L, O'Rourke P, Martin J, Scott I, Pretorius CJ, Ungerer JP, Powell EE. Diagnostic sensitivity of carbohydrate deficient transferrin in heavy drinkers. *BMC Gastroenterology* [Интернет]. 22 трав. 2014 [цитовано 14 листоп. 2022];14(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/1471-230x-14-97>

69. Nanau R, Neuman M. Biomolecules and biomarkers used in diagnosis of alcohol drinking and in monitoring therapeutic interventions. *Biomolecules* [Интернет]. 29 черв. 2015 [цитовано 14 листоп. 2022];5(3):1339-85. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/biom5031339>

70. Barry AE, Chaney BH, Stellefson ML, Dodd V. Validating the ability of a single-item assessing drunkenness to detect hazardous drinking. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* [Интернет]. 9 лип. 2013 [цитовано 13 листоп. 2022];39(5):320-5. Доступно на: <https://doi.org/10.3109/00952990.2013.810745>.

71. Skinner DV, Driscoll PA, Driscoll P. ABC of major trauma (ABC). 4-те вид. [місце невідоме]: Blackwell Publishing Professional; 2007. 168 с.

72. Talari H. Correlation Between Intra-Abdominal Free Fluid and Solid Organ Injury in Blunt Abdominal Trauma / H. Talari, N. Moussavi, M. Abedzadeh-Kalahroudi [et al.] // *Arch Trauma Res*. – 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

73. Galvagno SM Jr, Nahmias JT, Young DA. Advanced Trauma Life Support® Update 2019: Management and Applications for Adults and Special Populations. *Anesthesiol Clin*. 2019;37(1):13-32. doi:10.1016/j.anclin.2018.09.009

74. Zhang J, Xu J, Zhang Y, et al. Early Diagnosis and Treatment of Nine Patients with Severe Multiple Injuries Accompanied by Traumatic Aortic Dissection during Emergency Treatment. *Dis Markers*. 2022;2022:8241405. Published 2022 Mar 8. doi:10.1155/2022/8241405

75. Rogobete AF, Bedreag OH. Metabolism disaster in polytrauma patients. *Journal of Interdisciplinary Medicine* [Интернет]. 1 груд. 2016 [цитовано 13 листоп. 2022];1(3):303-4. Доступно на: <https://doi.org/10.1515/jim-2016-0064>.

76. Newgard CD, Schmicker RH, Hedges JR, Trickett JP, Davis DP, Bulger EM, Aufderheide TP, Minei JP, Hata JS, Gubler KD, Brown TB, Yelle JD, Bardarson B, Nichol G. Emergency medical services intervals and survival in trauma: assessment of the “golden hour” in a north american prospective cohort. *Annals of Emergency Medicine* [Интернет]. Берез. 2010 [цитовано 13 листоп. 2022];55(3):235-46. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.07.024>

77. Amdahl CA. Golden hour. *HCA Healthcare Journal of Medicine* [Интернет]. 28 лют. 2022 [цитовано 13 листоп. 2022];3(1). Доступно на: <https://doi.org/10.36518/2689-0216.1434>.

78. Rogers FB, Rittenhouse KJ, Gross BW. The golden hour in trauma: dogma or medical folklore? *Injury* [Интернет]. Квіт. 2015 [цитовано 13 листоп. 2022];46(4):525-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.043>.

79. Черній В. Сучасна концепція інтенсивної терапії коагулопатії, що ускладнює політравму та шок. *Clin. and prev. med.* [інтернет]. 22, Серпень 2019 [цит. за 04, Червень 2022];2(8):4-15. доступний у: <http://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/57>.

80. Moore EE, Knudson MM, Jurkovich GJ, Fildes JJ, Meredith JW. Emergency traumatologist or trauma and acute care surgeon: decision time. *Journal of the American College of Surgeons* [Интернет]. Верес. 2009 [цитовано 13 листоп. 2022];209(3):394-5. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.06.003>.

81. Йовенко, И. А., Кобеляцкий, Ю. Ю., Царев, А. В., Кузьмова, Е. А., Клименко, К. А., Дубовская, Л. Л., & Селезнева, У. В. Интенсивная терапия

кровопотери, коагулопатии и гиповолемического шока при политравме. Медицина неотложных состояний, 2016; (4 (75)), 64-71.

82. Lamb CM, MacGoey P, Navarro AP, Brooks AJ. Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. *British Journal of Anaesthesia* [Интернет]. Серп. 2014 [цитовано 13 листоп. 2022];113(2):242-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu233>

83. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA, Dubose JJ, Fox EE, Inaba K, Rodriguez CJ, Holcomb JB, Duchesne JC. 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 Mar;82(3):605-617. doi: 10.1097/TA.0000000000001333. PMID: 28225743.

84. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: practice management guideline from the eastern association for the surgery of trauma: erratum. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [Интернет]. Квіт. 2021 [цитовано 14 листоп. 2022];90(4):766-7. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000003126>

85. Giannoudi M, Harwood P. Damage control resuscitation: lessons learned. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* [Интернет]. 4 лют. 2016 [цитовано 14 листоп. 2022];42(3):273-82. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s00068-015-0628-3>

86. Клигуненко Е. Н., Сединкин В.А. О компонентности восполнения массивной акушерской кровопотери. Медицина неотложных состояний. 2012; №. 4 (43).

87. Campbell H.E., Stokes E.A., Bargo D.N. Curry N, Lecky FE, Edwards A, Woodford M, Seeney F, Eaglestone S, Brohi K, Gray AM, Stanworth SJ. Quantifying the healthcare costs of treating severely bleeding major trauma patients: a national study for England. *Critical Care* [Интернет]. 6 лип. 2015 [цитовано 14 листоп. 2022];19(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0987-5>

88. Кобеляцкий, Ю. Ю., Царев, А. В., Машин, А. М., Йовенко, И. А., & Муравская, Л. И. Малообъемная реанимация препаратом Гекотон при лечении травматического шока. Медицина неотложных состояний, 2015, 2 (65): 77-81.

89. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Critical Care [Интернет]. 12 квіт. 2016 [цитовано 14 листоп. 2022];20(1). Доступно на: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>

90. Johansson PI, Sørensen A, Perner A, Welling K, Wanscher M, Larsen CF, Ostrowski SR. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. Critical Care [Интернет]. 2011 [цитовано 14 листоп. 2022];15(6):R272. Доступно на: <https://doi.org/10.1186/cc10553>

91. Davenport R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. Transfusion [Интернет]. Січ. 2013 [цитовано 14 листоп. 2022];53:23S—27S. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/trf.12032>.

92. Cotton BA, Reddy N, Hatch QM, LeFebvre E, Wade CE, Kozar RA, Gill BS, Albarado R, McNutt MK, Holcomb JB. Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. Annals of Surgery [Интернет]. Жовт. 2011 [цитовано 14 листоп. 2022];254(4):598-605. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318230089e>.

93. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, Liscum KR, Wall MJ, Mattox KL. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care [Интернет]. Берез. 2011 [цитовано 14 листоп. 2022];70(3):652-63. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e31820e77ea>

94. Kao TW, Lee YC, Chang HT. Prothrombin Complex Concentrate for Trauma Induced Coagulopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Acute Med. 2021 Sep

1;11(3):81-89. doi: 10.6705/j.jacme.202109_11(3).0001. PMID: 34595091; PMCID: PMC8440438

95. De Biasi AR, Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, Scalea TM, Hess JR. Blood product use in trauma resuscitation: plasma deficit versus plasma ratio as predictors of mortality in trauma (CME). *Transfusion* [Интернет]. 18 лют. 2011 [цитовано 14 листоп. 2022];51(9):1925-32. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.03050.x>.

96. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K, Ling Q, Harris RS, Hillyer CD. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion* [Интернет]. Лют. 2010 [цитовано 14 листоп. 2022];50(2):493-500. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02414.x>

97. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, Johansson PI, Stanworth S, Thiemermann C, Brohi K. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Интернет]. 10 черв. 2010 [цитовано 14 листоп. 2022];8(9):1919-25. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x>

98. Dubrov S.A. Basic principles of intensive care for patients with polytrauma at an early stage. *Ways to optimize. ScienceRise*. 2015; 5. 117. 10.15587/2313-8416.2015.43309.

99. Hussmann B. et al. Does increased prehospital replacement volume lead to a poor clinical course and an increased mortality? A matched-pair analysis of 1896 patients of the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery who were managed by an emergency doctor at the accident site. *Injury*. 2013; 44(№ 5): 611-617.

100. Хижняк А. А.; Волкова Ю. В.; Борисова Е. Л. Новый подход к интенсивной терапии травмы поджелудочной железы и посттравматического панкреатита при политравме. *Харківська хірургічна школа*, 2007, 1: 24.

101. Усенко Л. В., Белоцерковец О. В., Машин А. М., Царев А. В., Землянський Е. И., Панченко Г. В. Современные аспекты интенсивной терапии политравмы с превалированием торакальной травмы на догоспитальном и госпитальном этапах. *Медицина неотложных состояний*, 2007, 5.12: 10-19.

102. Ступницький М.А., Жуков, В.И., Горбач, Т.В., Павленко, А.Ю., Белецкий, А.В. Динамика концентрации молекул средней массы у пациентов с тяжелой сочетанной торакальной травмой в остром периоде травматической болезни. *травма*, 2014; 15(4), 46-50.

103. Lamb CM, MacGoev P, Navarro AP, Brooks AJ. Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. *British Journal of Anaesthesia* [Интернет]. Серп. 2014 [цитовано 14 листоп. 2022];113(2):242-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu233>

104. Hendriks HFJ. Alcohol and Human Health: What Is the Evidence?. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020; 11: 1-21. doi:10.1146/annurev-food-032519-051827.

105. Boyko OV. Diagnostics of post-traumatic homeostasis shifts in patients with thoracal injury at polytrauma at the modern stage (literature review). *Khark. Surg. Sch.* [Internet]. 2020Oct.12 [cited 2022 Jun.4];0(4):61-6. Available from: <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/article/view/165>

106. Rothberg DL, Makarewich CA. Fat Embolism and Fat Embolism Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(8):e346-e355. doi:10.5435/JAAOS-D-17-00571.

107. Hughes R. Fat embolism syndrome in long bone fractures. *JBJS Journal of Orthopaedics for Physician Assistants* [Интернет]. 2016 [цитовано 14 листоп. 2022];4(2):5-9. Доступно на: <https://doi.org/10.2106/jbjs.jopa.15.00097>

108. Liman E, Emre U, Aslan H, Erden V, Karagoz Y, Akman YE. Isolated cerebral fat embolism after trauma. *Istanbul Medical Journal* [Интернет]. 22 груд. 2016 [цитовано 14 листоп. 2022]:144-6. Доступно на: <https://doi.org/10.5152/imj.2016.46330>

109. Sousa I, Janeiro J, Campos P, Távora I. Trauma patient with fat embolism detected on computed tomography. *Acta Médica Portuguesa* [Интернет]. 31 січ. 2017 [цитовано 14 листоп. 2022];30(1):73. Доступно на: <https://doi.org/10.20344/amp.7355>.

110. Ajayakumar T, Nizaj N, Annie T, Lekshmi TP. Isolated cerebral fat embolism syndrome in a polytrauma patient with complete recovery – A case report. *Journal of*

Orthopaedic Case Reports [Інтернет]. 2022 [цитовано 14 листоп. 2022];12(4):23-6.
Доступно на: <https://doi.org/10.13107/jocr.2022.v12.i04.2750>

111. O'Donnell JM. Surgical intensive care medicine [Інтернет]. Cham: Springer International Publishing; 2016. Fat embolism syndrome; [цитовано 14 листоп. 2022]; с. 349-56. Доступно на: https://doi.org/10.1007/978-3-319-19668-8_26.

112. Ebina M, Inoue A, Atsumi T, Ariyoshi K. Concomitant fat embolism syndrome and pulmonary embolism in a patient with a femoral shaft fracture. *Acute Medicine & Surgery* [Інтернет]. 3 лип. 2015 [цитовано 14 листоп. 2022];3(2):135-8. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/ams2.127>

113. Whalen LD, Khot SP, Standage SW. High-Dose rosuvastatin treatment for multifocal stroke in trauma-induced cerebral fat embolism syndrome: a case report. *Pediatric Neurology* [Інтернет]. Верес. 2014 [цитовано 14 листоп. 2022];51(3):410-3. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.04.025>

114. Avenoso, D., Deplano, S., Sevillano, B., Luqmani, A., Cooper, N., Eccersley, L., Layton, M. Combined plasma exchange and erythrocytapheresis for treatment of multiorgan failure due to suspected fat embolism syndrome in sickle cell disease. 2016.

115. Sayhan MB, Salt O, Ozcan M, Mumcu V, Filizay B. Fat embolism syndrome after lower extremity fracture. *Journal of Emergency Medicine Case Reports* [Інтернет]. 5 жовт. 2016 [цитовано 14 листоп. 2022];7(4):64-6. Доступно на: <https://doi.org/10.5152/jemcr.2016.1485>

116. Milroy CM, Parai JL. Fat Embolism, Fat Embolism Syndrome and the Autopsy. *Acad Forensic Pathol*. 2019;9(3-4):136-154. doi:10.1177/1925362119896351

117. Литовченко, В. О., Березка, М. І., Гарячий, Є. В., & Бондарчук, Г. В. Профілактика жирової емболії у постраждалих з тяжкою травмою. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2012; № 2. - С. 84-87.

118. Lee C.; Rasmussen T.; Pape H.; Gary J.L.; Stannard J.; Haller J. M. The polytrauma patient: Current concepts and evolving care. *OTA International* 2021. 4(2S):p e108, DOI: 10.1097/OI9.000000000000108

119. Хижняк А. А.; Волкова Ю. В. Дифференцированный подход к профилактике тромбоземболических осложнений у больных с травматической болезнью. Травма, 2011, 12(1): 9-13.

120. Волкова Ю. В. Влияние профилактики тромбоземболических осложнений на течение послеоперационного периода у геронтологических больных с политравмой. Міжнародний медичний журнал, 2012, 18(4): 49-52..

121. Ostovari A, Shahabinezhad A, Sarejloo S, Mesbahi SA, Saem J, Hamidianshirazi Y, Bananzadeh A, Paydar S, Salimi M. Thromboembolic Events among Multiple Trauma Victims with Pelvic Fractures with Injury Severity Score Greater Than 16 with and without Deep Vein Thrombosis Prophylactic Doses of Enoxaparin. Surg Insights [Internet]. 2022 Sep. 8 [cited 2023 Jun. 4];. Available from: <https://mediterraneanjournals.com/index.php/si/article/view/664>.

122. Зубрицкий, В. Ф., Колтович, А. П., Николаев, К. Н., Капустин, С. И., Варданян, А. В., Бородин, И. А. Профилактика венозных тромбоземболических осложнений у раненых с огнестрельными переломами позвоночника. European journal of biomedical and life sciences, 2015; (3): 10-20.

123. Van Haren RM, Valle EJ, Thorson CM, Jouria JM, Busko AM, Guarch GA, Namias N, Livingstone AS, Proctor KG. Hypercoagulability and other risk factors in trauma intensive care unit patients with venous thromboembolism. Journal of Trauma and Acute Care Surgery [Интернет]. Лют. 2014 [цитовано 14 листоп. 2022];76(2):443-9. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182a9d11d>.

124. Gritsiouk Y, Hegsted DA, Schlesinger P, Gardiner SK, Gubler KD. A retrospective analysis of the effectiveness of low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients. The American Journal of Surgery [Интернет]. Трав. 2014 [цитовано 14 листоп. 2022];207(5):648-52. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.12.010>

125. Тарабрин, О. А. "Диагностика, профилактика и коррекция нарушений гемостаза в онкологии." Здоров'я України. 2011. Тематичний номер (лютий).-С 1

126. Chu CC, Naga H. Venous thromboembolism associated with lower limb fractures after trauma: dilemma and management. Journal of Orthopaedic Science

[Интернет]. 2015 [цитовано 14 листоп. 2022];20(2):364-72. Доступно на: <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0690-4>

127. McCully BH, Connelly CR, Fair KA, Holcomb JB, Fox EE, Wade CE та ін. Onset of coagulation function recovery is delayed in severely injured trauma patients with venous thromboembolism. *Journal of the American College of Surgeons* [Интернет]. Лип. 2017 [цитовано 14 листоп. 2022];225(1):42-51. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.03.001>.

128. Волкова, Ю. В. "Патогенетическая роль инфузионного компонента при травматической болезни у пожилых пациентов." *Міжнародний медичний журнал*. 2015; 21(4): 78-83.

129. Kim DY, Kobayashi L, Chang D, Fortlage D, Coimbra R. Early pharmacological venous thromboembolism prophylaxis is safe after operative fixation of traumatic spine fractures. *Spine* [Интернет]. Берез. 2015 [цитовано 14 листоп. 2022];40(5):299-304. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/brs.0000000000000754>.

130. Magee G, Inaba K, Chouliaras K, Strumwasser A, Matsushima K, Benjamin ER, Schreiber MA, Demetriades D. Volume of red blood cells and plasma is associated with increased risk of venous thromboembolism in trauma patients. *Journal of the American College of Surgeons* [Интернет]. Жовт. 2014 [цитовано 14 листоп. 2022];219(4):e190. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.899>

131. Duque P, Calvo A, Lockie C, Schöchl H. Pathophysiology of Trauma-Induced Coagulopathy. *Transfus Med Rev*. 2021;35(4):80-86. doi:10.1016/j.tmr.2021.07.004.

132. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(6):852-862. doi:10.1111/jth.14450.

133. Rösli D, Schnüriger B, Candinas D, Haltmeier T. The Impact of Accidental Hypothermia on Mortality in Trauma Patients Overall and Patients with Traumatic Brain Injury Specifically: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg*. 2020;44(12):4106-4117. doi:10.1007/s00268-020-05750-5

134. Garner MR, Sethuraman SA, Schade MA, Boateng H. Antibiotic Prophylaxis in Open Fractures: Evidence, Evolving Issues, and Recommendations. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(8):309-315. doi:10.5435/JAAOS-D-18-00193
135. Гурьев, С. Е., Танасиенко, П. В., & Танасиенко, О. Н. Сравнительная характеристика инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой на этапах лечения. *Травма*, 2014; 15(2): 36-38.
136. Winkelmann M, Clausen JD, Graeff P, et al. Impact of Accidental Hypothermia on Pulmonary Complications in Multiply Injured Patients With Blunt Chest Trauma - A Matched-pair Analysis. *In Vivo.* 2019;33(5):1539-1545. doi:10.21873/invivo.11634.
137. Клигуненко О., Матолінець Н. Спосіб неспецифічної профілактики гнійно-септичних ускладнень при множинній травмі на тлі превалювання скелетної травми : Інформаційний лист 2011.Київ. 3 с.
138. Baker H, Erdman MK, Christiano A, Strelzow JA. Team Approach: The Unstable Trauma Patient. *JBJS Rev.* 2023;11(6):e22.00226. Published 2023 Jun 5. doi:10.2106/JBJS.RVW.22.00226
139. Волкова Ю.В., Хижняк А.А. Сравнительный анализ препаратов для профилактики стрессового повреждения желудочно-кишечного тракта в комплексе интенсивной терапии травматической болезни у пациентов с политравмой. *Медицина неотложных состояний.* 2011; №6: 58-64.
140. Yang B, Bundkirchen K, Krettek C, Relja B, Neunaber C. Traumatic injury pattern is of equal relevance as injury severity for experimental (poly)trauma modeling. *Sci Rep.* 2019 Apr 5;9(1):5706. doi: 10.1038/s41598-019-42085-1. PMID: 30952899; PMCID: PMC6450898.
141. Гур'єв, С. О.; Танасієнко, П. В.; Сацик, С. П. Клініко-епідеміологічна характеристика постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми внаслідок ДТП. *Медицина сьогодні і завтра*, 2012, 54.1: 73-76.
142. Гурьев С. Е. Танасиенко, П. В. Современная классификация инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой. *Травма.* 2013. 6: 21-23.

143. Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, Brodtkorb E, Hillbom M, Leone MA, Ludolph AC. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurologica Scandinavica* [Интернет]. 1 верес. 2016 [цитовано 14 листоп. 2022];135(1):4-16. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/ane.12671>
144. Smith C, Gasparetto M, Jordan C, Pollyea DA, Vasiliou V. The effects of alcohol and aldehyde dehydrogenases on disorders of hematopoiesis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;815:349–359
145. McDonough M. Alcohol Use Disorders: Implications for the Clinical Toxicologist. *Asia Pac J Med Toxicol* 2015;4:13-24. . Доступно на: <https://doi.org/10.22038/APJMT.2015.4160>
146. Allison MG, McCurdy MT. Alcoholic metabolic emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America* [Интернет]. Трав. 2014 [цитовано 14 листоп. 2022];32(2):293-301. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.12.002>
147. Jones LA. Systematic review of alcohol screening tools for use in the emergency department. *Emergency Medicine Journal* [Интернет]. 14 жовт. 2010 [цитовано 14 листоп. 2022];28(3):182-91. Доступно на: <https://doi.org/10.1136/emj.2009.085324>
148. Van der Zwaluw CS, Engels RCME, Buitelaar J, Verkes RJ, Franke B, Scholte RHJ. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2009;10(5):853–866.
149. DePetrillo P, McDonough M. Alcohol withdrawal treatment manual. Glen Echo, MD: Focused Treatment Systems, 1999
150. Fouarge E, Maquet P. Conséquences neurologiques centrales et périphériques de l'alcoolisme [Neurological consequences of alcoholism]. *Rev Med Liege*. 2019 May;74(5-6):310-313. French. PMID: 31206272.
151. Steel TL, Afshar M, Edwards S, Jolley SE, Timko C, Clark BJ, Douglas IS, Dzierba AL, Gershengorn HB, Gilpin NW, Godwin DW, Hough CL, Maldonado JR, Mehta AB, Nelson LS, Patel MB, Rastegar DA, Stollings JL, Tabakoff B, Tate JA, Wong A, Burnham EL. Research Needs for Inpatient Management of Severe Alcohol

Withdrawal Syndrome: An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Oct 1;204(7):e61-e87. doi: 10.1164/rccm.202108-1845ST. PMID: 34609257; PMCID: PMC8528516.

152. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2003;27(2):232–243

153. Krystal JH, Petrakis IL, Mason G, Trevisan L, D'Souza DC. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward, dependence, treatment, and vulnerability. *Pharmacology & Therapeutics.* 2003;99(1):79–94.

154. Lieber CS. Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1991;15(4):573–592

155. Licata SC, Renshaw PF. Neurochemistry of drug action. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Інтернет]. 8 січ. 2010 [ЦИТОВАНО 14 ЛИСТОП. 2022];1187(1):148-71. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05143.x>

156. Зверев В. В., Черемський А. П. Патогенез та інтенсивна терапія алкогольного делірію. *Медицина неотложных состояний.* 2007; 4(11): 14-18.

157. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [Інтернет]. Груд. 2013 [ЦИТОВАНО 14 ЛИСТОП. 2022];21(12):1190-222. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.09.005>

158. Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav.* 2009;15:92–97.

159. Hans, F. P., Hoeren, C., Schmid, B., & Busch, H. J.. Akute Alkoholintoxikation. *Notfall+ Rettungsmedizin.* 2016; 19(1): 12-21.

160. Wijnia J. W., Oudman E. Biomarkers of delirium as a clue to diagnosis and pathogenesis of Wernicke– Korsakoff syndrome. *European journal of neurology.* 2013; 20(12): 1531-1538.

161. Cabé, N., Lanierce, A., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., ... & Pitel, A. L. Cognitive impairments in alcohol dependence: From screening to treatment improvements. *L'Encephale.* 2016; 42(1): 74-81.

162. Jamir A, A R, G V, S M S. Study on alcohol and its neurological complications. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* [Інтернет]. 7 лип.

2016 [ЦИТОВАНО 14 ЛИСТОП. 2022];5(54):3662-6. Доступно на: <https://doi.org/10.14260/jemds/2016/843>.

163. Schmidt KJ, Doshi MR, Holzhausen JM, Natavio A, Cadiz M, Winegardner JE. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2016 May;50(5):389-401. doi: 10.1177/1060028016629161. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26861990..

164. Fraser, GL, Devlin, JW, Worby, CP. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9 suppl 1): S30–S38. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16898.

165. Li Y, Yu ZX, Ji MS, Yan J, Cai Y, Liu J, Yang HF, Jin ZC. A Pilot Study of the Use of Dexmedetomidine for the Control of Delirium by Reducing the Serum Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neuron-Specific Enolase, and S100B in Polytrauma Patients. *J Intensive Care Med*. 2019 Aug;34(8):674-681. doi: 10.1177/0885066617710643. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28569132.

166. Williams J, Finn K, Melvin V, Meagher D, McCarthy G, Adamis D. The Association of Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor with the Occurrence of and Recovery from Delirium in Older Medical Inpatients. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5271395. doi: 10.1155/2017/5271395. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28280733; PMCID: PMC5322436.

167. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J*. 2013; 22: 100–108.

168. Kim DW, Kim HK, Bae EK, Park SH, Kim KK. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *Am J Emerg Med*. 2015 May;33(5):701-4. doi: 10.1016/j.ajem.2015.02.030. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25745798.

169. Harshe D, Shetty A, Rai SK, Mate OS, Karira A, Ramakrishnan A, Cholera R, Kale S. Biochemical predictors of delirium tremens in patients in alcohol withdrawal. *Alcohol and Alcoholism* [Інтернет]. 1 берез. 2014 [ЦИТОВАНО 14 ЛИСТОП. 2022];49(2):227. Доступно на: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt137>

170. Waszkiewicz N, Szajda SD, Kepka A, Szulc A, Zwierz K. Glycoconjugates in the detection of alcohol abuse. *Biochem Soc Trans.* 2011;39:365–369.
171. Girard T. D., Pandharipande P. P., Ely E. W. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care.* 2008; 12(3): S3.
172. Long D, Long B, Koyfman A. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. *Am J Emerg Med.* 2017 Jul;35(7):1005-1011. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.002. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28188055.
173. Davis L. E., Richardson S. P. Neurologic Complications of Alcohol and B12 Deficiency. *Fundamentals of Neurologic Disease.* 2015; 235-244.
174. Maldonado JR, Nguyen LH, Schader EM, Brooks JO 3rd. Benzodiazepine loading versus symptom-triggered treatment of alcohol withdrawal: a prospective, randomized clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34(6):611–617
175. Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, Dematteis M, Mann K, Aubin HJ. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther.* 2016 Jan;22(1):25-37. doi: 10.1111/cns.12489. PMID: 26768685; PMCID: PMC6492872.
176. Laswi H, Attar B, Kwei R, Ojemolon P, Ebhohon E, Shaka H. Trends of Alcohol Withdrawal Delirium in the Last Decade: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Gastroenterology Res.* 2022 Aug;15(4):207-216. doi: 10.14740/gr1550. Epub 2022 Aug 23. PMID: 36129415; PMCID: PMC9451584.
177. Sachdeva A, Chandra M, Deshpande SN. A comparative study of fixed tapering dose regimen versus symptom-triggered regimen of lorazepam for alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol.* 2014 May-Jun;49(3):287-91. doi: 10.1093/alcalc/agt181. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24407777.
178. Rahman A, Paul M. Delirium Tremens. 2022 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29489272.
179. Muzyk AJ, Rogers RE, Dighe G, Hartung J, Musser RC, Stillwagon MJ, Rivelli S. Impact of an Alcohol Withdrawal Treatment Pathway on Hospital Length of Stay: A Retrospective Observational Study Comparing Pre and Post Pathway

Implementation. *J Psychiatr Pract.* 2017 May; 23(3):233-241. doi: 10.1097/PRA.0000000000000229. PMID: 28492463.

180. Gerresheim G, Brederlau J, Schwemmer U. Dexmedetomidin in der Therapie des akuten Alkoholentzugsdelirs [Dexmedetomidine in the treatment of acute alcohol withdrawal delirium]. *Anaesthesist.* 2016 Jul;65(7):525-31. German. doi: 10.1007/s00101-016-0190-3. Erratum in: *Anaesthesist.* 2016 Sep;65(9):712. PMID: 27287404.

181. Mueller SW, Preslaski CR, Kiser TH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal. *Crit Care Med.* 2014; 42(5):1131-1139

182. Frazee EN, Personett HA, Leung JG, Nelson S, Dierkhising RA, Bauer PR. Influence of dexmedetomidine therapy on the management of severe alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *J Crit Care.* 2014; 29(2):298-302

183. Rayner SG, Weinert CR, Peng H, Jepsen S, Broccard AF. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):12.

184. Muzyk AJ, Kerns S, Brudney S, Gagliardi JP. Dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: rationale and current status of research. *CNS Drugs.* 2013;27(11):913-920.

185. Farrokh S, Roels C, Owusu KA, Nelson SE, Cook AM. Alcohol Withdrawal Syndrome in Neurocritical Care Unit: Assessment and Treatment Challenges. *Neurocrit Care.* 2021 Apr;34(2):593-607. doi: 10.1007/s12028-020-01061-8. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32794143.

185. Tolonen J, Rossinen J, Alho H, Harjola VP. Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine-based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium. *Eur J Emerg Med.* 2013;20(6):425-427

186. Halvachizadeh S, Baradaran L, Cinelli P, Pfeifer R, Sprengel K, Pape HC. How to detect a polytrauma patient at risk of complications: A validation and database analysis of four published scales. *PLoS One.* 2020 Jan 24;15(1):e0228082. doi: 10.1371/journal.pone.0228082. PMID: 31978109; PMCID: PMC6980592.

187. van Breugel JMM, Niemeyer MJS, Houwert RM, Groenwold RHH, Leenen LPH, van Wessem KJP. Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU-a systematic review. *World J Emerg Surg.* 2020 Sep 30;15(1):55. doi: 10.1186/s13017-020-00330-3. PMID: 32998744; PMCID: PMC7526208.

188. Coutinho IG, Crema TH, Petta BF, Fontes CE. Retrospective study of polytrauma patients's medical records that presented abdominal trauma, comperad to abdominal trauma and extra-abdominal injuries. *Acta Scientiarum. Health Sciences* [Интернет]. 13 жовт. 2021 [ЦИТОВАНО 19 листоп. 2022];43:e56944. Доступно на: <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v43i1.56944>

189. Bershadsky F.F., Grebenchikov O.A., Yershov A.V., Likhvantsev V.V., Magomedov M.A. Influence of Sedation with Dexmedetomidine on Oxidative Distress During Delirium Developed Following Severe Polytrauma. *General Reanimatology.* 2019;15(4):11-20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-11-20>

190. Li P, Han J, Zhang D, Cao S, Su C. Effects of dexmedetomidine on oxidative stress and inflammatory response in lungs during mechanical ventilation in COPD rats. *Exp Ther Med.* 2020 Feb;19(2):1219-1224. doi: 10.3892/etm.2019.8341. Epub 2019 Dec 17. PMID: 32010292; PMCID: PMC6966231.

191. Bedreag OH, Sandesc D, Chiriac SD, Rogobete AF, Cradigati AC, Sarandan M, Dumache R, Nartita R, Papurica M. The Use of Circulating miRNAs as Biomarkers for Oxidative Stress in Critically Ill Polytrauma Patients. *Clin Lab.* 2016;62(3):263-74. doi: 10.7754/clin.lab.2015.150740. PMID: 27156313.

192. Erkekoğlu P, Aşçı A, Ceyhan M, Kızılgün M, Schweizer U, Ataş C, Kara A, Koçer Giray B. Selenium levels, selenoenzyme activities and oxidant/antioxidant parameters in H1N1-infected children. *Turk J Pediatr.* 2013 May-Jun;55(3):271-82. PMID: 24217073.

193. Kartal S, Kip G, Küçük A, Aşçı SS, Erdem Ö, Arslan M, Kavutçu M. The Effects of Dexmedetomidine and Ketamine on Oxidative Injuries and Histological Changes Following Blunt Chest Trauma. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2937-2943 <https://doi.org/10.2147/DDDT.S258921>

194. Sogut I, Paltun SO, Tuncdemir M, Ersoz M, Hurdag C. The antioxidant and antiapoptotic effect of boric acid on hepatotoxicity in chronic alcohol-fed rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018 Apr;96(4):404-411. doi: 10.1139/cjpp-2017-0487. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28898587.

195. Mukharjee Suchismita; Maiti Smarajit. Adverse Effects of Chronic Alcohol Consumption. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2020, 2.3: 308-315.

196. Gotz ME, Janetzky B, Pohli S, Gottschalk A, Gsell W, Tatschner T, Ransmayr G, Leblhuber F, Gerlach M, Reichmann H, Riederer P, Boning J. Chronic alcohol consumption and cerebral indices of oxidative stress: is there a link? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* [Интернет]. Трав. 2001 [ЦИТОВАНО 19 ЛИСТОП. 2022];25(5):717-25. Доступно на: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2001.tb02272.x>

197. Land, Walter Gottlieb. *Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases: Volume 2: Danger Signals as Diagnostics, Prognostics, and Therapeutic Targets*. Springer Nature, 2020.

198. Ghezzi, Pietro, et al. Cysteine/Glutathione Deficiency: A Significant and Treatable Corollary of Disease. *The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine*. Adis, Singapore, 2019. 349-386.

199. Miyamoto K, Nakashima T, Shima N, Kato S, Ueda K, Kawazoe Y, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H; DESIRE Trial Investigators. Effect of Dexmedetomidine on Lactate Clearance in Patients With Septic Shock: A Subanalysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Shock*. 2018 Aug;50(2):162-166. doi: 10.1097/SHK.0000000000001055. PMID: 29117063.

200. van Wessem KJP, Leenen LPH. Is chest imaging relevant in diagnosing acute respiratory distress syndrome in polytrauma patients? A population-based cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020 Dec;46(6):1393-1402. doi: 10.1007/s00068-019-01204-3. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31401658; PMCID: PMC7689641.

201. Hernández G, Tapia P, Alegría L, Soto D, Luengo C, Gomez J, Jarufe N, Achurra P, Rebolledo R, Bruhn A, Castro R, Kattan E, Ospina-Tascón G, Bakker J. Effects of dexmedetomidine and esmolol on systemic hemodynamics and exogenous

lactate clearance in early experimental septic shock. *Crit Care*. 2016 Aug 2;20(1):234. doi: 10.1186/s13054-016-1419-x. PMID: 27480413; PMCID: PMC4969982.

202. Kanashvili, B., K. Saganelidze, and L. Ratiani. The role of procalcitonin and blood lactic acid values in prognosis of sepsis and septic shock in polytrauma patients. *Georgian Med News*. 2018; 279: 102-107.

203. Matvieienko M, Baranova N, Boiko OV, Arora Sukesh. Особенности функционального состояния эритроцитов в условиях гипоксии смешанного генеза при политравме. *World Science [Интернет]*. 30 черв. 2020 [цитовано 19 листоп. 2022];2(6(58)):38-44. Доступно на:

https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30062020/7111

204. Mauro KD, Drobatz KJ. Textbook of small animal emergency medicine [Интернет]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2018. Global approach to the trauma patient; [цитовано 19 листоп. 2022]; с. 39-43. Доступно на: <https://doi.org/10.1002/9781119028994.ch8>

205. Fecher A, Stimpson A, Ferrigno L, Pohlman TH. The pathophysiology and management of hemorrhagic shock in the polytrauma patient. *Journal of Clinical Medicine [Интернет]*. 19 жовт. 2021 [цитовано 19 листоп. 2022];10(20):4793. Доступно на: <https://doi.org/10.3390/jcm10204793>

206. Daou M, Telias I, Younes M, Brochard L, Wilcox ME. Abnormal Sleep, Circadian Rhythm Disruption, and Delirium in the ICU: Are They Related? *Front Neurol*. 2020 Sep 18;11:549908. doi: 10.3389/fneur.2020.549908. PMID: 33071941; PMCID: PMC7530631.

207. Jha RM, Shutter L. Neurologic complications of polytrauma. *Handb Clin Neurol*. 2017;141:633-655. doi: 10.1016/B978-0-444-63599-0.00034-X. PMID: 28190439.

208. Sanders RD. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Med Hypotheses*. 2011 Jul;77(1):140-3. doi: 10.1016/j.mehy.2011.03.048. Epub 2011 Apr 16. PMID: 21498007.

209. Weinhouse GL, Watson PL. Sedation and sleep disturbances in the ICU. *Anesthesiol Clin*. 2011 Dec;29(4):675-85. doi: 10.1016/j.anclin.2011.09.007. PMID: 22078916.

210. Wu SY, Chen CY, Huang TL, Tsai MC. Brain-derived neurotrophic factor and glutathione peroxidase as state biomarkers in alcohol use disorder patients undergoing detoxification. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e19938. doi:10.1097/MD.00000000000019938

211. Schindler CR, Lustenberger T, Woschek M, et al. Severe Traumatic Brain Injury (TBI) Modulates the Kinetic Profile of the Inflammatory Response of Markers for Neuronal Damage. *J Clin Med*. 2020;9(6):1667. Published 2020 Jun 1. doi:10.3390/jcm9061667.

212. Visser K, Koggel M, Blaauw J, van der Horn HJ, Jacobs B, van der Naalt J. Blood-based biomarkers of inflammation in mild traumatic brain injury: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022; 132:154-168. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.11.036

213. Gibson, L. L., McKeever, A., Coutinho, E., Finke, C., & Pollak, T. A. Cognitive impact of neuronal antibodies: encephalitis and beyond. *Translational psychiatry*. 2020; 10(1): 304.

214. Левитан Б. Н.; Астахин А. В.; Евлашева О. В. Изменения концентрации основного белка миелина в сыворотке крови при заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 2 (114): 93.

215. Шайбакова В. Л., Левиков Д. И., Борисов К. Ю., Шмелёва Е. А., Клыпа Т. В., Лихванцев В. В. Послеоперационный делирий и маркер повреждения ЦНС как показатели эффективности анестетической защиты мозга при церебральной десатурации. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 10(2): 009-015.

216. Johnsson P. S100-B in blood: a marker of brain damage or simply a covariate? *Scand Cardiovasc J*. 2000 Dec;34(6):548-9. doi: 10.1080/140174300750064459. PMID: 11214005..

217. Shang Y, Wang Y, Guo Y, et al. Analysis of the risk of traumatic brain injury and evaluation neurogranin and myelin basic protein as potential biomarkers of traumatic

brain injury in postmortem examination. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022;18(3):288-298. doi:10.1007/s12024-022-00459-4

218. Wang HJ. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development. *World Journal of Gastroenterology* [Интернет]. 2010 [цитовано 14 листоп. 2022];16(11):1304. Доступно на: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i11.1304>

219. Routsis C, Stamataki E, Nanas S, Roussos C. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock* [Интернет]. Серп. 2008 [цитовано 14 листоп. 2022];30(2):222-3. Доступно на: <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318162c881>

220. Bigler ED. Neuropathology of Mild Traumatic Brain Injury: Correlation to Neurocognitive and Neurobehavioral Findings. In: Kobeissy FH, ed. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015..

221. Thelin EP, Jeppsson E, Frostell A, Svensson M, Mondello S, Bellander BM, Nelson DW. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Crit Care*. 2016 Sep 8;20:285. doi: 10.1186/s13054-016-1450-y. PMID: 27604350; PMCID: PMC5015335.

222. Cotton B. A., Girard T. D., Ely E. W. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock*. 2008; 30(2): 222.

223. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, Huyghens L. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1967-74. doi: 10.1097/01.CCM.0000217218.51381.49. PMID: 16607230.

224. Jastrzębska I, Zwolak A, Szczyrek M, Wawryniuk A, Skrzydło-Radomańska B, Daniluk J. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(2):78-89. doi: 10.5114/pg.2016.60252. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27350834; PMCID: PMC4916243.

225. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Gordillo-Escobar E, Enamorado-Enamorado J, Hernández-García C, Ruiz de Azúa-López Z, Vilches-Arenas Á, Guerrero JM, Murillo-Cabezas F. S100B and Neuron-Specific Enolase as mortality predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurol Res.* 2016 Feb;38(2):130-7. doi: 10.1080/01616412.2016.1144410. Epub 2016 Mar 4. PMID: 27078699.

226. Riuttanen A, Jäntti SJ, Mattila VM. Alcohol use in severely injured trauma patients. *Sci Rep.* 2020 Oct 21;10(1):17891. doi: 10.1038/s41598-020-74753-y. PMID: 33087781; PMCID: PMC7577970. De Wit..

227. Baum J, Entezami P, Shah K, Medhkour A. Predictors of Outcomes in Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2016 Jun;90:525-529. doi: 10.1016/j.wneu.2015.12.012. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26721615.

228. Г.І. Іваницька, Л.В. Люленко, М.В. Іваницька. Практикум з клінічної біохімії. Київ, ВСВ "Медицина"; 2010, 184 с. ISBN 978-617-505-011-8

229. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. – Минск, Интерпрессервис, 2003, 463 с.

230. Korol, L., Stepanova, N., Vasylenko, V., Snisar, L., Lebid, L, Kolesnyk, M. Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2021 (1 (69)), 46-53.

231. Мохаммад Моршед Айд Алсардіа. Дослідження механізмів «відновлення» певних біохімічних показників біологічно активними сполуками після дії токсичних доз іонів міді. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України, Харків, 2019.

232. Бабийчук Л.А., Михайлова О.А., Рязанцев В.В., Зубов П.М. Оценка жизнеспособности и степени нарушения асимметрии мембран ядродержащих клеток при различных методах из выделения из цельной пуповинной и донорской крови. *Вісник проблем біології і медицини.*2011; 4(90): 118-122;

233. Koopman G., Reutelingsperger C.P., Kuijten G.A. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis. *Blood*. 1994; 84: 1415-1420

234. Pogozykh D, Posokhov Y, Myasoedov V, Gubina-Vakulyck G, Chumachenko T, Knigavko O, Polikarpova H, Kalashnyk-Vakulenko Y, Sharashydzhe K, Nakonechna O, Prokopyuk V, Onishchenko A, Tkachenko A. Experimental Evaluation of Food-Grade Semi-Refined Carrageenan Toxicity. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 16;22(20):11178. doi: 10.3390/ijms222011178. PMID: 34681837; PMCID: PMC8539956.

235. Malik A, Bissinger R, Liu G, Liu G, Lang F. Enhanced eryptosis following gramicidin exposure. *Toxins (Basel)*. 2015 Apr 23;7(5):1396-410. doi: 10.3390/toxins7051396. PMID: 25915718; PMCID: PMC4448154.

236. Tkachenko A, Kot Y, Prokopyuk V, Onishchenko A, Bondareva A, Kapustnik V, Chumachenko T, Perskiy Y, Butov D, Nakonechna O. Food additive E407a stimulates eryptosis in a dose-dependent manner. *Wien Med Wochenschr*. 2021 Aug 12. doi: 10.1007/s10354-021-00874-2. Epub ahead of print. PMID: 34383224

237. Onishchenko A, Myasoedov V, Yefimova S, Nakonechna O, Prokopyuk V, Butov D, Kökbaş U, Klochkov V, Maksimchuk P, Kavok N, Tkachenko A. UV Light-Activated GdYVO₄:Eu³⁺ Nanoparticles Induce Reactive Oxygen Species Generation in Leukocytes Without Affecting Erythrocytes In Vitro. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Aug 13. doi: 10.1007/s12011-021-02867-z. Epub ahead of print. PMID: 34386912

238. Черенько Т.М. Сенсibiliзація к нейроспецифічним белкам у больних с закрытой черепно-мозговой травмой: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохірургія». Київ 1989. 26 с.

239. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 15;166(10):1338-44. doi: 10.1164/rccm.2107138. PMID: 12421743.

240. Newman. S. Analysis and Interpretation of Neuropsychological Tests in Cardiac Surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 1995; Vol. 59 (5):1351 -1355

241. Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*. 2018;121(5):1005-1012. doi:10.1016/j.bja.2017.11.087

242. Freitas S. Montreal Cognitive Assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013 Jan; 27(1): 37-43

243. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53: 695-699.

245. Cumming TB, Churilov L, Linden T, Bernhardt J. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination are both valid cognitive tools in stroke. *Acta Neurol Scand*. 2013 Aug;128(2):122-9. doi: 10.1111/ane.12084. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23425001..

246. J Sutton, Lynsey & Jutel, Annemarie. Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients: Identification, Assessment, and Management. *Critical Care Nurse*. 2016; 36: 28-38. 10.4037/ccn2016420.

247. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*. 1989;84(11):1353-1357.

248. Daeppen JB, Gache P, Landry U, et al. Symptom-triggered vs fixed schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1117-1121.

249. Omelchenko-Seliukova A. V., Dubivska S. S., Volkova Y. V. Character and frequency of complications in patients with polytrauma and chronic alcohol intoxication. *Art of medicine*. 2021. P. 60–64. URL: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.60> .

250. Омельченко-Селюкова А. В. Закономірності перебігу травматичної хвороби та характер ускладнень у пацієнтів з політравмою та хронічною алкогольною інтоксикацією. Збірник науково-практичної конференції «актуальні

проблеми клінічної та фундаментальної медицини» : матеріали науково-практ. конф., м. Харків, 14 квіт. 2017 р. Харків, 2017. С. 153–154.

251. Омельченко-Селюкова А. В. Генерація активних форм кисню в еритроцитах пацієнтів із політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. *Ukrainian medical journal*. 2022. Т. 147. URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.147.227755> (дата звернення: 06.06.2022).

252. Omelchenko-Seliukova Anna. The dynamic of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection status in patients with polytrauma and alcohol withdrawal syndrome complicated by alcohol delirium. *World science*. 2021. No. 11(72). URL: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122021/7729 (date of access: 06.06.2022).

253. Омельченко-Селюкова А. В., Дубівська С. Активність метаболітів вуглеводного обміну пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. *Медицина неотложных состояний*. 2022. Т. 18, № 1. С. 63–68.

254. Волкова Ю.В., Дубівська С.С., Омельченко-Селюкова А.В., Білецький О. В. Динаміка показників нейроспецифічних аутоімунних порушень та когнітивних функцій у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2021, 25(4): 605-609 Доступно на: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-16](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-16)

255. Омельченко-Селюкова А. В., Доценко Т. В. Порівняльна характеристика когнітивного дефіциту у пацієнтів з алкогольним делірієм при політравмі з різною початковою оцінкою об'єктивного статусу. «Хист», *Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених*. 2017. № 19. С. 47. URL: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/05/ХИСТ-2017.pdf>

256. Omelchenko-Seliukova A. The comparison of cognitive deficiency in patients with alcoholic delirium and polytrauma with different primary assessment of the objective status. Collection of abstracts of international scientific-practical conference of students and young scientists «science and medicine: a modern view of youth : матеріали

Міжнародної наукової конференції, Almaty, 20–21 April 2017. Almaty, 2017. P. 118–119.

257. Omelchenko-Seliukova A. The comparison of cognitive deficiency in patients with alcoholic delirium and polytrauma with different primary objective status assessment. «Медицина третього тисячоліття». Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів : матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 22–23 Січень 2018. Харків, 2018. P. 131–132.

258. Omelchenko-Seliukova A. V., Dubivska S. S., Volkova Y. V. Study of dexmedetomidine use in intensive therapy of aliphol delirium in patients with polytrauma. Bulletin of problems biology and medicine. 2021. Vol. 4, no. 1. P. 149. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-149-154> (date of access: 06.06.2022).

259. Омельченко-Селюкова, А. В. Використання дексмедетомідину в комплексній терапії хронічної алкогольної інтоксикації у пацієнтів з полісистемною травмою. Актуальні питання сучасної науки (частина I): матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції м. Київ, 20-21 квітня 2019 року. – Київ: МЦНД, 2019.–68 с., 35.

260. Омельченко-Селюкова А.В., Волкова Ю.В. Вплив методу седації при інтенсивній терапії делірію у пацієнтів з політравмою на строки лікування. Матеріали Британо-українського симпозиуму (бус-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії», Київ 21-24 квітня 2021. С. 42-43.

261. Омельченко-Селюкова АВ, Дубівська СС. Показники нейроспецифічних аутоімунних порушень та когнітивних функцій у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. У: матеріали Конгресу анестезіологів України 25–26 листопада 2022 року; Україна. Київ: Громадська організація "Асоціація анестезіологів України" та Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2022. с. 50-51.

262. Omelchenko-Seliukova A. V., Dubivska S. S., Volkova Y. V. Study of dexmedetomidine use in intensive therapy of aliphol delirium in patients with polytrauma.

Bulletin of problems biology and medicine. 2021. Vol. 4, no. 1. P. 149. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-149-154> (date of access: 06.06.2022).

263. Омельченко-Селюкова, А. В. Використання дексмететомідину в комплексній терапії хронічної алкогольної інтоксикації у пацієнтів з полісистемною травмою. Актуальні питання сучасної науки (частина I): матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції м. Київ, 20-21 квітня 2019 року. – Київ: МЦНД, 2019.–68 с., 35.

264. Samohalska OY, Shmanko OV, Lobanets NV. Особливості перебігу алкогольного цирозу печінки в поєднанні з хронічним панкреатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини [Інтернет]. 21 жовт. 2019 [цитовано 23 листоп. 2022];(3):129-32. Доступно на: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10506>

265. Митник З.М., Головач І.Ю. Прямий і опосередкований негативний вплив алкоголю на кісткову тканину і печінку та механізми розвитку алкогольіндукованого остеопорозу. Сучасна гастроентерологія. 2010; 3(53): 5-11

266. Кліщ І. М., Нестерук С. О. Вплив хронічної етанолової інтоксикації на репродуктивну систему. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020; 3(5): 161-166.

267. Павлова ОС. Ключові протеїни обміну тіаміну та функціональний стан нервових клітин за різної забезпеченості організму вітаміном В1 [дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук]. Київ: НАН України, Ін-т біохімії ім. О.В. Палладіна; 2019. 141 с.

268 Tsermpini EE, Plemenitaš Ilješ A, Dolžan V. Alcohol-Induced Oxidative Stress and the Role of Antioxidants in Alcohol Use Disorder: A Systematic Review. *Antioxidants*. 2022; 11(7):1374. <https://doi.org/10.3390/antiox11071374>

269. Bianchini K., Wright P. A. Hypoxia delays hematopoiesis: Retention of embryonic hemoglobin and erythrocytes in larval rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, during chronic hypoxia exposure. *Journal of Experimental Biology*. 2013; 216(23): 4415–4425

270. Baskevich O. V. Condition of erythrocyte membranes in people with mental and behavioural disorders caused by alcohol consumption // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(2). С.111-117.

271. Харченко О., Гавриш Л., Остапченко Л. Токсична дія етанолу та його продуктів на організм. *Вісн. НАН України*. 2006; (3): 57-64.

272. Maes, M., Brinholi, F. F., Michelin, A. P., Matsumoto, A. K., de Oliveira Semeão, L., Almulla, A. F., ... & Barbosa, D. S. In Mild and Moderate Acute Ischemic Stroke, Increased Lipid Peroxidation and Lowered Antioxidant Defenses Are Strongly Associated with Disabilities and Final Stroke Core Volume. *Antioxidants*, 2023; 12(1): 188.

273. Barry Halliwell, Chung Yung J.Lee. Using Isoprostanes as Biomarkers of Oxidative stress: Some Rarely Considered Issues. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010; 13(2): 145-156. <http://doi.org/10.1089/ars.2009.2934>

274. Pannala, V. R., Vinnakota, K. C., Rawls, K. D., Estes, S. K., O'Brien, T. P., Printz, R. L., .Wallqvist, A. Mechanistic identification of biofluid metabolite changes as markers of acetaminophen-induced liver toxicity in rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 2019; 372: 19-32.

275. Tkachenko, Anton, and Anatolii Onishchenko. "Casein kinase 1 α mediates eryptosis: a review." *Apoptosis*. 2022; 1-19..

276. Liu C, Zhang K, Shen H, Yao X, Sun Q, Chen G. Necroptosis: A novel manner of cell death, associated with stroke (Review). *Int J Mol Med*. 2018 Feb;41(2):624-630. doi: 10.3892/ijmm.2017.3279. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29207014.

278. Marcovina SM, Crea F, Davignon J, Kaski JC, Koenig W, Landmesser U, Pieri PL, Schulz-Menger J, Shaw LJ, Sobesky J. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J Intern Med*. 2007 Mar;261(3):214-34. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01734.x. PMID: 17305644..

279. Siman R, Giovannone N, Toraskar N, Frangos S, Stein SC, Levine JM, Kumar MA. Evidence that a panel of neurodegeneration biomarkers predicts vasospasm, infarction, and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*.

2011;6(12):e28938. doi: 10.1371/journal.pone.0028938. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22174930; PMCID: PMC3235169.

280. Mrozek S., Dumurgier J., Citerio G., Mebazaa A., Geeraerts T. Biomarkers and acute brain injuries: Interest and limits. *Crit. Care.* 2014;18:220. doi: 10.1186/cc13841.

281. Relja, B., Yang, B., Bundkirchen, K., Xu, B., Kohler, K., & Neunaber, C. (2020). Different experimental multiple trauma models induce comparable inflammation and organ injury. *Sci Rep.*, 10(1), 20185. doi: 10.1038/s41598-020-76499-z

282. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000594

283. Huang R, Chen Y, Yu AC, Hertz L. Dexmedetomidine-induced stimulation of glutamine oxidation in astrocytes: a possible mechanism for its neuroprotective activity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000 Jun;20(6):895-8. DOI: 10.1097/00004647-200006000-00001

284. Chail A, Dubey A, Singh YM, Jahan N. Adjunctive dexmedetomidine for treatment of delirium tremens: Case report and brief review. *Ind Psychiatry J.* 2019;28(2):321-324. DOI: 10.4103/ipj.ipj_118_20.

285. Woods AD, Giometti R, Weeks SM. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2015 Jan;13(1):224-52. DOI: 10.11124/jbisrir-2015-1602

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Omelchenko-Seliukova A.V., Dubivska S.S., Volkova Y.V. Study of dexmedetomidine use in intensive therapy of alcohol delirium in patients with polytrauma. Bulletin of problems biology and medicine. 2021. Vol. 4, no. 1. P. 149. Доступно на: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-149-154> (date of access: 06.06.2022).

2. Omelchenko-Seliukova AV, Dubivska SS, Volkova YV. Character and frequency of complications in patients with polytrauma and chronic alcohol intoxication. Art of medicine. 30, Грудень 2021; (№4 (20):60-4. Доступно на: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.60>.

3. Волкова Ю.В., Дубівська С.С., Омельченко-Селюкова А.В., Білецький О. В. Динаміка показників нейроспецифічних аутоімунних порушень та когнітивних функцій у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2021, 25(4): 605-609 Доступно на: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-16](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-16)

4. Омельченко-Селюкова А. В. Генерація активних форм кисню в еритроцитах пацієнтів із політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. Ukrainian medical journal. 2022. Т. 147. Доступно на: URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.147.227755> (дата звернення: 06.06.2022).

5. Омельченко-Селюкова А.В., Дубівська С.С. Активність метаболітів вуглеводного обміну пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. Медицина невідкладних станів. 2022. 18(1): 63–68.

Опубліковані праці апробаційного характеру

6. Омельченко-Селюкова А. В., Доценко Т. В. Порівняльна характеристика когнітивного дефіциту у пацієнтів з алкогольним делірієм при політравмі з різною

початковою оцінкою об'єктивного статусу. «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. 2017. 19: 47. Доступно на: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/05/ХИСТ-2017.pdf> (дата звернення: 06.06.2022).

7. Omelchenko-Seliukova A. The comparison of cognitive deficiency in patients with alcoholic delirium and polytrauma with different primary assessment of the objective status. Collection of abstracts of international scientific-practical conference of students and young scientists «science and medicine: a modern view of youth : матеріали Міжнародної наукової конференції, Almaty, 20–21 April 2017. Almaty, 2017. P. 118–119.

8. Омельченко-Селюкова А. В. Закономірності перебігу травматичної хвороби та характер ускладнень у пацієнтів з політравмою та хронічною алкогольною інтоксикацією. Збірник науково-практичної конференції «Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини» : матеріали науково-практ. конф., м. Харків, 14 квіт. 2017 р. Харків, 2017. С. 153–154

9. Omelchenko-Seliukova A. The comparison of cognitive deficiency in patients with alcoholic delirium and polytrauma with different primary objective status assessment. «Медицина третього тисячоліття». Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів : матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 22–23 Січня 2018. Харків, 2018. P. 131–132.

10. Омельченко-Селюкова, А. В. Використання дексмететомідину в комплексній терапії хронічної алкогольної інтоксикації у пацієнтів з полісистемною травмою. Актуальні питання сучасної науки (частина I): матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції м. Київ, 20-21 квітня 2019 року.– Київ: МЦНД, 2019.–68 с., 35.

11. Омельченко-Селюкова А.В., Волкова Ю.В. Вплив методу седації при інтенсивній терапії делірію у пацієнтів з політравмою на строки лікування. Матеріали Британо-українського симпозиуму (БУС-ХІІІ) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії», Київ 21-24 квітня 2021. С. 42-43

12. Омельченко-Селюкова АВ, Дубівська СС. Показники нейроспецифічних аутоімунних порушень та когнітивних функцій у пацієнтів з політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм. У: матеріали Конгресу анестезіологів України 25–26 листопада 2022 року; Україна. Київ: Громадська організація "Асоціація анестезіологів України" та Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2022. с. 50-51.

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

13. Omelchenko-Seliukova Anna. The dynamic of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection status in patients with polytrauma and alcohol withdrawal syndrome complicated by alcohol delirium. World science. 2021. 11(72). Доступно на: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122021/7729 (date of access: 06.06.2022).

ДОДАТОК Б

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор
КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

Ярош В.А.

2019 року


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ¹

1. **Найменування пропозиції для впровадження**² – застосування церулоплазміну у добовому дозуванні 5 мг/кг, розведеному у 200 мл 5% розчину глюкози із швидкістю 30 крапель за хвилину внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів у хворих з алкогольним анамнезом при політравмі.
2. **Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів:** Харківський національний медичний університет: 61022, м. Харків, проспект Леніна, 4; Омельченко-Селюкова А.В., Волкова Ю.В., Кудінова О.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 інтенсивної терапії з ліжками загального і гострого отруєння (токсикологічного профілю) КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня».
5. **Строки впровадження** „1” листопада 2018 р. по „10” квітня 2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень** - 44.
7. **Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)** 70%.
8. **Зауваження, пропозиції** немає

| Показники ⁴ | За даними | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| | розробників ² | впроваджуючої організації ⁴ |
| Зменшення: | | |
| - часу перебування у ВІТ | на 4 доби | на 4,3 доби |
| - летальності | на 22% | на 20,4% |

«23» травня 2019 р.

Зав. відділенням інтенсивної терапії
з ліжками загального і гострого отруєння
(токсикологічного профілю), к.мед.н.

Лобойко К.М.

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.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП «МКЛШНМД
ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР




Ковальова О. О.
2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження**² - застосування подовженої внутрішньовенної інфузії дексмедетомідину у дозі 0,2-1,0 мкг/кг/год. з цільовим рівнем седації за RASS від 0 до -2 балів для седації пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм.
- Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів:** Харківський національний медичний університет: 61022, м. Харків, проспект Науки, 4; Омельченко-Селокова А.В., Дубівська С.С., Кучерявченко В.В.
- Джерело інформації:** Rahman A, Paul M. Delirium Tremens. 2022 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Місце впровадження:** відділення анестезіології на 12 ліжок для інтенсивної терапії хворих зі сполученою травмою стаціонару КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР.
- Строки впровадження:** 2 листопада 2022 р. по 27 квітня 2023 р.
- Загальна кількість спостережень** - 40.
- Ефективність впровадження, згідно з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)** 65%
- Зауваження, пропозиції** Немає

| Показники ⁴ | За даними | |
|------------------------------------|----------------------------------|--|
| | розробників ² | впроваджувальна організація ⁴ |
| Зменшення часу перебування у ВІТ | На 38,2% | На 27,9% |
| Зниження ризику переведення на ШВЛ | У 7,5 разів (95% CI 2.70; 20.42) | У 8,2 разів (95% CI 1.86; 38.82) |

« 05 » 04 2023 р.

Зав. відділенням анестезіології на
12 ліжок для інтенсивної терапії
для хворих зі сполученою травмою, д.мед.н., доцент  Кучерявченко В.В.

- 1-Узагальнені акти впровадження: затверджує заступник управління охорони здоров'я в області.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється організацією, що впроваджує розробку.
4. До акту вносять лише ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:56:30 20.09.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація-Омельченко-Селюкова.pdf
Розмір файлу з підписом: 3.4 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Дисертація-Омельченко-Селюкова.pdf
Розмір файлу без підпису: 3.3 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ОМЕЛЬЧЕНКО-СЕЛЮКОВА АННА ВАЛЕРІЇВНА
П.І.Б.: ОМЕЛЬЧЕНКО-СЕЛЮКОВА АННА ВАЛЕРІЇВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 3334503383
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:56:25
20.09.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000DBAF1E01BE9E6804
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований