**Лисенко Віктор Йосипович. Особливості патогенезу та інтенсивної терапії токсикогіпоксичних і метаболічних порушень в критичних станах при отруєннях нейротропними речовинами (клініко-експериментальне дослідження) : дис... д-ра мед. наук: 14.01.30 / Дніпропетровська держ. медична академія. - Д., 2006**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Лисенко В.Й. Особливості патогенезу та інтенсивної терапії токсикогіпоксичних і метаболічних порушень в критичних станах при отруєннях нейротропними речовинами (клініко-експериментальне дослідження). – Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – Дніпропетровська державна медична академія, м. Дніпропетровськ, 2005.Дисертація присвячена актуальній медичній проблемі – підвищенню клінічної ефективності інтенсивної терапії тяжких отруєнь психолептиками та фосфорорганічними сполуками.Експериментальні дослідження виконані на 132 щурах (22 серії), клінічні – на 185 хворих (2 групи).Експериментально досліджені функціонально-метаболічні порушення і ультраструктурні ушкодження гепатоцитів при отруєннях фенобарбіталом та хлорофосом, показано їх роль в патогенезі шоку і встановлено вплив фармпрепаратів (цитохрому С, оксибутирату Na, сукцинату Na та бемітилу) на структурно-метаболічні порушення та виживання тварин.В клініці виконано поглиблене дослідження порушень кисневого режиму, церебрального кровотоку, активності мітохондріальних дегідрогеназ, пероксидазних процесів та функціонально-метаболічних порушень при екзотоксичному шоку і визначено 5 категорій порушень енергокисневого статусу (ЕКС) на основі чого розроблена концепція його відновлення та запроваджено принцип упереджувальної інтенсивної терапії. Відповідно до стадії шоку, виду отруєння та категорії порушень ЕКС розроблено 4 варіанти програм фармакометаболічної корекції, застосування яких зменшило тривалість коматозного стану, кількість легеневих ускладнень, забезпечило виключення летальності при компенсованому шоку і зниження на 22,9% при декомпенсованому шоку. |

 |
|

|  |
| --- |
| У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми – лікування гострих тяжких отруєнь нейротропними речовинами, що дозволило розробити новий концептуальний підхід до відновлення енергокисневого статусу та запобіганню його порушень. Цей підхід виявляється в розкритті механізмів формування метаболічних наслідків токсикогіпоксичного стану, як патогенетичної бази розвитку критичного стану. Проведено комплексне дослідження значення порушень кисневого режиму, церебрального кровотоку, активності мітохондріальних дегідрогеназ лімфоцитів, пероксидазних процесів та інтенсивності метаболізму в патогенезі клітинного енергодефіциту та структурно-функціональних ушкоджень. Визначено роль цілеспрямованої фармакокорекції токсикометаболічних порушень в комплексі інтенсивної терапії; розроблені, в залежності від виду отруєння, тяжкості стану та категорії порушень енергокисневого статусу патогенетично обгрунтовані програми інтенсивної терапії, що дозволило поліпшити результати лікування хворих з гострими тяжкими отруєннями психолептиками та фосфорорганічними сполуками.1. Гострі отруєння ПЛП та ФОІ, ускладнені екзотоксичним шоком, супроводжуються розвитком біоенергетичної гіпоксії, головними чинниками якої є низька продуктивність серця, артеріальна гіпоксемія, пригнічення ключових мітохондріальних дегідрогеназ та порушення тканинної утилізації кисню. Екстракція кисню при отруєннях ПЛ залишається достовірно зниженою до виходу з критичного стану, в той час як при отруєннях ФОІ, в порівнянні, достовірно підвищеною при компенсованому шоку і недостовірно зниженою при декомпенсованому. Загальне споживання кисню залишається патологічно низьким і зростає пропорційно зі збільшенням транспортування кисню в діапазоні від 280 до 650 мл/хв/м2. Гострі ОНР мають гемоглобінінактивуючу дію і знижують кисневу ємкість крові (КЄК) на 10–16 %, яка посилюється легеневою, гемодинамічною та тканинною гіпоксією. Істинну КЄК віддзеркалюють прямі методи визначення кількісного вмісту кисню в крові.2. Токсикогіпоксичний стан спричиняє часову послідовність розвитку функціонально-метаболічних порушень у клітинах, які розпочинаються достовірною активацією ключових мітохондріальних дегідрогеназ лімфоцитів в перші 6-12 годин, а продовження та (або) посилення тяжкості стану призводить до достовірного зниження (на 51%) активності мітохондріально-ферментного комплексу і біоенергетичної гіпоксії II ступеня при декомпенсованому екзотоксичному шоку.3. У хворих із компенсованою стадією шоку в перші 6-12 годин, при активації ПОЛ, достовірно зростає концентрація токоферолу (ТФ) та каталази, що підтримує рівновагу в системі ПОЛ/АОС. При декомпенсованому шоку в наступні 12-24 години достовірно знижується концентрація ТФ (на 20 %) і активність каталази (на 35 %) при переважному зростанні малонового діальдегиду (в 2 рази) і зменшенні концентрації дієнових кон’югатів (в 1,9 разів), що на фоні порушення окисно-відновних процесів не може забезпечити утилізації кінцевих продуктів ПОЛ ані в оксигеназних, ані в оксидазних процесах і вказує на стадію декомпенсації біоенергетичної гіпоксії та передумову розвитку “оксидазного стресу”.4. Гострі отруєння ПЛП, ускладнені токсичною комою I-II ст. у 82,5% обстежених хворих супроводжуються зниженням у 1,8 разів об’ємної швидкості мозкового кровотоку і в 15% - підвищенням; дисоціацією тонусу артеріального та венозного русел мозку з погіршенням венозного відтоку крові, активною його гіперемією та клітинною гіпоксією у всіх обстежених. Застосування нейрометаболічної корекції в програмі інтенсивної терапії сприяє більш ранньому відновленню церебрального кровотоку, зменшує тривалість коматозного стану (на 21%) і недостатність ЕКС трансформується в дисфункцію.5. Критичність порушень енергетичного статусу при отруєннях ПЛП у стадії компенсації шоку становить 36,8±4,0 % і 56,0±5,6 % при декомпенсованому; при отруєннях ФОІ відповідно 22,5±6,1 % та 48,7±6,3 %. Визначено 5 категорій порушень ЕКС при ОНР в залежності від стадії шоку. Виражена дисфункція енергокисневого статусу (ЕКС) при компенсованому шоку ускладнюється біоенергетичною гіпоксією I ступеня, а недостатність ЕКС при декомпенсованому шоку – біоенергетичною гіпоксією II ступеня. При досягненні стадії резистентності загального адаптаційного синдрому усувається гіпоергоз і ефективні рівні енергокисневого забезпечення достовірно не відрізняються.6.Смертельні отруєння щурів хлорофосом чи фенобарбіталом супроводжуються значним порушенням киснезабезпечення тканин, активацією цитолітичних процесів і ушкодженням ультраструктури мітохондрій гепатоцитів, розвитком гіпобіотичного стану. Застосування метаболічних антигіпоксантів та переносників електронів дихального ланцюжка мітохондрій (цитохрому С, ГОМК, сукцинату натрія, бемітилу) забезпечує більш сприятливий перебіг інтоксикації, знижує тяжкість функціонально-метаболічних порушень, збільшує тривалість життя та виживання тварин і вказує на доцільність їх використання в клінічній практиці.7. Вірогідно значимий лікувальний ефект при отруєннях психолептиками проявляє цитохром С, а при отруєннях ФОІ –оксибутират натрію. Захисна дія застосованих препаратів обумовлена зниженням тяжкості токсикометаболічних порушень та клітинних пошкоджень. Отримані дані доповнюють уявлення про здатність послаблювати метаболічні наслідки токсикогіпоксичного стану шляхом підтримки енергопродукції в системі мітохондріального окисного фосфорилювання.8. Головною ланкою у формуванні метаболічної адаптивно-компенсаторної реакції на гостру хімічну травму є інтенсивність та спряженість енергокисневого обміну. Досягнення відповідності між кисневою потребою і надходженням кисню до клітин забезпечує адекватний енергетичний обмін і спряженість прооксидантних і антиоксидантних процесів на етапах адаптаційної структурно-метаболічної перебудови. Перфузійно-екстрактивні показники (ІТО2, ІспО2, КУО2) є основними критеріями у визначенні спрямованості та формуванні метаболічної адаптації.9. Ефективними рівнями кисневого забезпечення, досягнення яких необхідно в перші 6–12 годин інтенсивної терапії для подальшого відновлення енергокисневого статусу і трансформації в стадію резистентності, являються: іСпО2>156мл/хв/м2; іТО2>575мл/хв/м2; АВРО2>41мл/л ; КУО2>0,25 ; СvО2>115 мл/л; СаО2>156мл/л. Достовірна та прогностично значуща різниця показників кисневого балансу серед хворих основної та контрольної груп спостерігається в динаміці через 18-24 години з початку проведення інтенсивної терапії. Найбільш інформативними є іТО2, ІСпО2, КУО2, ІСТТО2.10. Головним механізмом компенсації редукованого ТО2 на етапі протишокової терапії залишається підвищення серцевого викиду та оксигенації крові в легенях. Протишокова терапія вважається ефективною, коли збільшення ТО2 достатньо для досягнення максимального, незалежного від ТО2, споживання кисню. Диференційоване застосування програм фармакометаболічної корекції в умовах нормалізації транспортування кисню забезпечує відновлення його утилізації (достовірно зростає СпО2, КУО2, АВРО2), зниження інтенсивності ПОЛ, підвищення рівня токоферолу та активності каталази і веде до зниження тяжкості метаболічних наслідків токсикогіпоксичного стану. Ефективність терапії забезпечується реактивацією окисно-відновних процесів та ліквідацією клітинного енергодефіциту з переходом структурно-функціональних систем до нового стаціонарного стану, який розширює межі резистентності до гострої хімічної травми.11. Реалізація розроблених програм фармакометаболічної корекції зменшує в 1,5 рази тривалість коматозного стану, кількість легеневих ускладнень на 21 %, забезпечує виключення летальності при компенсованому шоку і зниження на 22,9% при декомпенсованому шоку. |

 |