## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО**

# карпенко ЄВГЕНІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

### УДК 616.379–008.64–085–07:616.831–008.9

# ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА КИСНЕВОГО БЮДЖЕТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ З ДЕКОМПЕНСОВАНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ЙОГО ПАТОГЕНЕТИЧНА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Донецьк – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Звєрєв В‘ячеслав Васильович**,

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Курапов Євген Петрович**,

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, професор кафедри хірургічних хвороб стоматологічного факультету, анестезіо-логії та реаніматології.

доктор медичних наук, професор

**Хижняк Анатолій Антонович**,

Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри медицини невідкладних станів і анестезіології.

Захист відбудеться « 26 » березня 2008 р. о 11 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.04 в аудиторії науково-дослідного інституту травматології і ортопедії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (83048, м. Донецьк, вул.. Артема, 106).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Донецького національного медичного університету за адресою: 83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16.

Автореферат розісланий « 25 » лютого 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради, кандидат медичних наук Колесников А.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Лікування цукрового діабету та його ускладнень є однією з найважливіших проблем сучасної медицини. У розвинених країнах частота цукрового діабету становить 3-6%, поширеність в Україні - близько 1700 чоловік на 100000 населення, при цьому вважається, що реальна чисельність хворих більш ніж в 3 рази перевищує це число за рахунок недіагностованих випадків [Тронько Н.Д., 2000].

Діабетична кома являє собою критичний стан, що ускладнює плин цукрового діабету (ЦД) при його декомпенсації [Черний В.И. и др., 1995]. На частку хворих, госпіталізованих з приводу діабетичної коми, доводиться 4-6% від числа госпіталізованих з приводу цукрового діабету [Белецкая О.М. и др., 1987]. Приблизно в третини пацієнтів кома є первинною маніфестацією захворювання [Усенко Л.В., 2000; Kirby Robert R. et al, 1997]. Летальність при діабетичній комі, незважаючи на досягнуті успіхи в комплексній інтенсивній терапії, залишається високою й становить за даними різних авторів 10-40% [Маньковский Б.Н., 2004].

Ураження центральної нервової системи у хворих в стані діабетичної коми відбувається завжди та характеризується поступовим прогресуючим пригніченням свідомості. Церебральна недостатність, що виникає при декомпенсації цукрового діабету, є вторинною та обумовлена діфузними структурними та функціональними порушеннями нейронів внаслідок впливу продуктів порушеного обміну речовин і ряду інших причин [Самуэльс М., 1997]. Серед найбільш важливих патогенетичних факторів при розвитку критичних станів у хворих з цукровим діабетом є гіперосмолярність, метаболічний ацидоз, церебральна гіпоперфузия, ушкоджуюча дія кетонових тіл, гіпоксія та ниркова недостатність [Дривотинов Б.В., Клебанов М.З., 1989; Шанин В.Ю., 2002, Курапов Е.П. и др., 2004].

У літературі більшою мерою описані клініко-неврологічні прояви коматозних станів при цукровому діабеті й дане їх патофізіологічне обґрунтування [Дривотинов Б.В., Клебанов М.З., 1989; Усенко Л.В., 2000]. Втім, роль ЦНС в пато - і танатогенезі захворювання залишається остаточно невизначеною. З'ясування цієї ролі є особливо важливим через те, що ураження головного мозку відбувається на існуючій патоанатомічній і патофізіологічній основі – діабетичній енцефалопатії. При цьому одним з немаловажних аспектів комплексного лікування хворих даної категорії є відновлення вуглеводного метаболізму організму й головного мозку зокрема: використання мілдронату, вітамінів групи В, альфа-ліпоєвої кислоти [Баранцевич, 2000].

За даними Паньківа В.І. (2006), позитивний вплив на вуглеводний метаболізм головного мозку має тіоцетам (комбінований препарат тіотріазоліну й пірацетаму). Ряд авторів вказує на поліпшення вуглеводного й кисневого метаболізму нервових клітин у хворих із проявами діабетичної енцефалопатії під час лікування актовегіном та інстеноном [Маньковский Б.Н., 1999; Румянцева С.А. и др.., 2002].

Однак, розвиток хронічної поліорганної недостатності з ураженням ЦНС та життєвоважливих органів у хворих з декомпенсованим діабетом (діабетичною комою) вимагає вишукування і застосування препаратів з більш широкою фармакометаболічною дією. Так, препарат бурштинової кислоти – реамберин оказує антигіпоксічний, антирадікальний і енергопротекторний ефекти при коматозних станах різного ґенезу [Афанасьев В.В., 2005]. Разом з тим, відомостей про вплив реамберину на вуглеводний метаболізм, кислотно-лужний стан та кисневий бюджет головного мозку у хворих цукровим діабетом в доступній літературі нами не встановлено, незважаючи на очевидну перспективність досліджень у цьому напрямку.

Таким чином, одним з можливих шляхів покращення результатів лікування хворих у коматозних станах, обумовлених декомпенсацією ЦД, може бути застосування метаболічних нейропротекторів. Одним з найбільш перспективних препаратів цього класу є реамберин, однак дослідження у цьому напрямку на теперішній час не проводилися.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є ініціативною роботою, що виконана відповідно до плану, теоретичному та методичному напрямкам науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти і складається із фрагментів робіт, які дисертант самостійно виконав у рамках НДР “Стан церебрального метаболізму у хворих з гострими екзотоксикозами (№ державної реєстрації 0104U002513)”.

**Мета дослідження.** Покращення результатів інтенсивної терапії у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом шляхом удосконалення її нейропротекторної ланки за рахунок використання антиоксиданту реамберину.

**Задачі дослідження:**

1. Уточнити особливості загального стану організму на основі дослідження системної гемодинаміки, дихання та функції нирок у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом в умовах стандартної терапії та при застосуванні у комплексі ІТ реамберину.
2. Встановити закономірності змін кисневого бюджету та кислотно-лужного стану головного мозку у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом та ефективність їх корекції під впливом стандартної терапії та при застосуванні у комплексі ІТ реамберину.
3. Виявити особливості змін вуглеводного метаболізму головного мозку у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом в умовах стандартної інтенсивної терапії та при застосуванні реамберину.
4. Виявити особливості системних та церебральних порушень кисневого бюджету, кислотно-лужного стану та вуглеводного метаболізму у хворих цукровим діабетом у термінальному стані та їх зміни під впливом стандартної терапії та при застосуванні у комплексі ІТ реамберину.
5. Провести порівняльну клінічну оцінку ефективності стандартної та оптимізованої інтенсивної терапії щодо динаміки неврологічного статусу пацієнтів.

**Об'єктдослідження**: хворі цукровим діабетом у стадії декомпенсації в стані прекоми і коми.

**Предмет дослідження:** стан центральної нервової системи на підставі клініко-неврологічних даних, вивчення біоенергетики головного мозку в ході інтенсивної терапії.

**Методи дослідження**: оцінка ступеня компенсації функції дихання, серцево-судинної системи та нирок за класифікацією В.В.Чаленка (1998), оцінка неврологічного дефіциту за класифікаціями, А.Н.Коновалова (1982), Глазго-Пітсбург; показники кисневого транспорту та кислотно-лужного стану у артеріальній та югулярній крові (сатурація гемоглобіну киснем, вміст кисню, коефіцієнт утилізації кисню, pO2, pH, pCO2, HCO3, TCO2, BE, SB); вивчення показників вуглеводного обміну головного мозку (концентрації глюкози, лактату, пірувату; обчислення відповідних артеріоюгулярних різниць) у артеріальній і югулярній крові; моніторинг системної і центральної гемодинаміки неінвазивним методом (АТ, ЧСС, УОС, ХОС, СІ); клінічні та біохімічні дослідження крові.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено порівнювальне дослідження показників системного та церебрального кисневого бюджету, кислотно-лужного балансу та вуглеводного метаболізму у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом в умовах загальновизнаної інтенсивної терапії та при застосуванні у комплексі ІТ нейропротектору з антиоксидантною дією – реамберину.

На підставі дослідження вперше встановлена залежність показників системного та церебрального гомеостазу від важкості клінічного перебігу захворювання. Виявлений розвиток компенсованої біоенергетичної гіпоксії головного мозку у пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом без важких порушень функцій життєво важливих органів, декомпенсованої оборотної біоенергетичної гіпоксії – у пацієнтів із супутньою нефропатією та декомпенсованої необоротної біоенергетичної гіпоксії клітин головного мозку у хворих в термінальному стані.

Встановлено, що застосування реамберину у комплексі інтенсивної терапії призводить до більш ефективного та швидкого покращення показників системного та церебрального гомеостазу (кислотно-лужного стану, вмісту лактату та пірувату) незалежно від наявності супутньої нефропатії.

Вперше встановлено, що у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом та супутньою нефропатією використання реамберину у комплексі інтенсивної терапії призводить до швидкого (протягом 4-5 діб) зниження показників азотемії.

На підставі проведених досліджень доведено статистично вірогідне покращення клініко-неврологічного статусу в динаміці інтенсивної терапії з реамберином.

Дістала подальшого розвитку концепція нейропротекції у хворих з важкими енцефалопатіями, обумовленими декомпенсацією цукрового діабету.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі проведених досліджень встановлено, що у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом відбувається ряд змін системного та церебрального гомеостазу, що потребують фармакометаболічної корекції. Проведений порівняльний аналіз ефективності загальновизнаної інтенсивної терапії та ІТ із застосуванням нейропротектору з антиоксидантною дією – реамберину. Доведений більший позитивний вплив ІТ із застосуванням реамберину на найбільш важливі біохімічні показники системних та церебральних порушень та клінічний перебіг енцефалопатії у порівнянні з традиційною ІТ.

Показано, що використання реамберину призводить до більш ефективного регресу неврологічної симптоматики з покращенням стану ЦНС порівняно з традиційною терапією.

Також доведено, що застосування у комплексній терапії реамберину обумовлює значне зниження показників азотемії протягом 4-5 діб у хворих із супутньою нефропатією.

На основі результатів проведених досліджень запропонований ефективний метод корекції біоенергетики мозку із застосуванням антиоксиданту реамберину. Це дозволило істотно підвищити ефективність інтенсивної терапії по стабілізації вуглеводного обміну і метаболізму мозку, виведенню хворих зі стану діабетичної коми і біоенергетичної гіпоксії головного мозку.

Запропонована методика лікування хворих цукровим діабетом у стадії декомпенсації впроваджена в клінічну практику і використовується в МКЛ №2 (акти впровадження від 9.04.2007р., 25.05.2007р., 4.06.2007р), МКЛ №18 (акт впровадження від 18.09.2007р.), МКБЛ №25 (акт впровадження від 8.10.2007р.) м. Харкова.

Основні теоретичні положення, отримані в результаті проведеного дослідження, використовуються в складі лекцій і практичних занять по інтенсивній терапії цукрового діабету в стадії декомпенсації на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії ХМАПО.

**Особистий внесок здобувача.** Дослідженнябуло проведенона клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ХМАПО у МКЛ №2 м. Харкова. Ідею роботи висунув науковий керівник д.мед.н. проф. В.В.Звєрєв. Дизайн роботи розроблявся спільно з науковим керівником. Здобувач брав безпосередню участь у клінічному обстеженні та лікуванні пацієнтів, здійснював забір артеріальної та югулярної крові для проведення біохімічних та інших досліджень. Розрахунки клінічних та біохімічних показників, а також статистичну обробку отриманих даних автор виконував особисто. У надрукованих наукових працях використано фактичний матеріал досліджень автора.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертаційної роботи докладалися та обговорювалися на науково-практичній конференції молодих учених ХМАПО ”Нові технології в медицині“ (Харків, 2005 р.); науково-практичній конференції ”Актуальні питання невідкладної хірургії“ (Харків, 2007 р.); науково-практичній конференції, присвяченій 50-річчю кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО (Київ, 2007 р.), міжкафедральному засіданні співробітників кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, травматології, вертебрології та анестезіології та дитячої анестезіології та інтенсивної терапії ХМАПО (Харків, 2007 р.), на апробаційному семінарі за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія в Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького МОЗ України.

**Публікації.** За темоюдисертації опубліковано 8 робіт, із яких 6 статей у фахових журналах, що увійшли до переліку, який затверджено ВАК України, 3 роботи ввійшли до збірників матеріалів наукових конференцій, 3 статті одноосібно.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 149 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення досліджень; висновків; практичних рекомендацій, списку використаної літератури з 173 джерела, з яких 85 надруковано кирилицею та 88 англомовних. Робота ілюстрована 60 таблицями і 2 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Проведене клініко-неврологічне, лабораторне дослідження та лікування 84 пацієнтів з декомпенсованим ЦД у стані прекоми і коми. Хворі були розділені на 7 клінічних груп на підставі функціонального стану дихальної, серцево-судинної та сечовидільної системи (задовільна функція, компенсована або декомпенсована недостатність, неспроможність), характеру фармакометаболічної інтенсивної терапії (традиційна ІТ, сполучення її з реамберином і проведення реанімаційних заходів у пацієнтів у термінальному стані): 1-а група – 13 хворих з компенсованою серцево-легеневою недостатністю без нефропатії, яким проводилася традиційна ІТ; 2-га - 10 пацієнтів з компенсованою серцево-легеневою недостатністю без нефропатії, яким до складу лікування, окрім традиційної ІТ, був включений реамберин; 3-я - 23 хворих із ХНН II ст. із традиційною ІТ; 4-а - 21 пацієнт із ХНН II ст., яким проводилася ІТ з реамберином; 5-а - 6 хворих, що вмерли в першу добу з моменту надходження; 6-а - 7 пацієнтів, що вмерли на протязі перших 5 діб, яким проводилася традиційна ІТ; 7-а - 4 хворих, що вмерли протягом перших 5 діб, яким здійснювалася ІТ з реамберином (табл. 1).

Всім хворим проводилася традиційна ІТ, спрямована на усунення декомпенсації захворювання та стабілізацію стану пацієнтів. Основними напрямками лікування при цьому були корекція водно-електролітних і кислотно-лужних порушень, інсулінотерапія в режимі малих доз, заходи щодо нормалізації доставки кисню, фармакометаболічна корекція та нейропротекція, виявлення і усунення причини декомпенсації захворювання із застосуванням у ряду пацієнтів реанімаційних заходів (ШВЛ, краніоцеребральна гіпотермія, кардіальна ІТ).

У хворих 2,4,7-ї груп поряд із традиційною ІТ у комплексі заходів щодо фармакометаболічної корекції та нейропротекції призначався реамберин у дозі 100мг/кг на добу.

Стан центральної нервової системи в пацієнтів з декомпенсованим ЦД вивчався на підставі клініко-неврологічного обстеження і комплексу лабораторних методів. Для вивчення особливостей кисневого режиму організму і головного мозку визначали концентрацію гемоглобіну (Hb), ступінь насичення гемоглобіну киснем в артеріальній і югулярній крові (SaО2, SjО2), показники газового складу і кислотно-лужного стану (paO2, pjO2, paH, pjH, pаCO2, pjCO2, TaCO2, TjCO2,BEa, BEj, SBa, SBj), гемодинамічні показники. Вуглеводний метаболізм клітин головного мозку досліджувався на підставі визначення концентрацій глюкози, лактату, пірувату в пробах югулярної і артеріальної крові.

*Таблиця 1*

**Клінічна характеристика хворих з декомпенсованим цукровим діабетом**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи хворих | Функціональні порушення  життєво важливих органів | | | Характер інтенсивної терапії |
| Дихання | Серця | Нирок |
| 1 (n=13) | Компенсована недостатність | | Задовільна функція | Традиційна ІТ |
| 2 (n=10) | Компенсована недостатність | | Задовільна функція | ІТ з реамберином |
| 3 (n=23) | Компенсована недостатність | | | Традиційна ІТ |
| 4 (n=21) | Компенсована недостатність | | | ІТ з реамберином |
| 5 (n=6) | Декомпенсована недостатність - неспроможність | | | Традиційна ІТ, реанімаційні заходи |
| 6 (n=7) | Декомпенсована недостатність - неспроможність | | | Традиційна ІТ, реанімаційні заходи |
| 7 (n=4) | Декомпенсована недостатність - неспроможність | | | ІТ з реамберином, реанімаційні заходи |

Для контролю була обстежена група здорових осіб відповідного віку (8 чоловік), що перебували в ясній свідомості, при стабільних показниках гемодинаміки, дихання, функції печінки і нирок, отримані нормальні значення досліджуваних показників.

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою пакета програм Statistica 6.0 for Windows. Перевірку нульових гіпотез проводили за допомогою методів параметричної й непараметричної статистики. Кількісні признаки, що розподілялися нормально, порівнювали за допомогою критерію t Стьюдента. Для визначення статистичної значимості розходжень признаків, розподіл яких не відповідав нормальному, використалися непараметричні методи Вілкоксона і Манна-Уітні. Різницю між долями оцінювали за допомогою критерію F Фішера для кутового перетворення долей.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Стан компенсаторно-пристосувальних реакцій організму у хворих з декомпенсованим ЦД у стадії прекоми і коми без супутньої нефропатії віддзеркалював важку декомпенсацію обміну речовин. Серед 13 чоловік 1-ї групи 9 надійшли в стадії прекоми і 4 - у стадії коми, з 10 пацієнтів 2-ї групи 6 перебували в стані прекоми і 4 - у стані коми.

Функціональні зміни на системному рівні характеризувалися розвитком тахіпное (ЧД – 23,8±3,7 та 25,3±4,6 хв-1), артеріальної гіпоксемії I ступеня (SaO2 – 92,8±2,6%; 91,0±3,6%), декомпенсованого метаболічного ацидозу (рНа – 7,27±0,03; 7,23±0,04; ВЕа – -15,4±1,9 и -17,7±2,1ммоль/л відповідно) та помірної гіпердинамії серцевої діяльності.

Вихідний стан кисневого бюджету і КЛС головного мозку в умовах декомпенсації вуглеводного та інших видів обміну в пацієнтів 1-ї і 2-ї груп свідчив про розвиток гіпоксії ЦНС. Гіпоксія головного мозку при декомпенсації діабету носила змішаний характер і була обумовлена порушенням всіх ланок доставки кисню. Відзначалося зниження сатурації (64,0±8,8% та 58,6±9,4%), об'ємного вмісту (106,3±18,8мл/л та 102,7±15,3мл/л) і парціального тиску кисню в югулярній крові (34,3±4,6мм.рт.ст. та 29,4±5,7мм.рт.ст.), розвиток декомпенсованого метаболічного ацидозу (ВЕ – -14,7±2,6ммоль/л та -17,1±2,3ммоль/л). Підвищення коефіцієнта утилізації кисню до 35,5±11,1% у хворих 2-ї групи відбивало компенсаторну напруженість у системі доставки кисню, спрямовану на усунення гіпоксії клітин головного мозку.

У ході проведення традиційної ІТ у пацієнтів 1-ї групи відбувалася деяка стабілізація процесу дихання (ЧД – 20,7±3,3 хв-1) при збереженні артеріальної гіпоксемії I ступеня. Поліпшувалися показники КЛС (рНа – 7,40±0,06; ВЕа – -3,9±5,7ммоль/л) та гемодинаміки (ХОС – 5,2±1,0 л/хв). При цьому показники насичення гемоглобіну киснем, об'ємного вмісту кисню і парціального тиску кисню у югулярній крові протягом 4-5-ти діб статистично відповідали вихідним величинам і компенсувалися підвищенням утилізації (36,2±6,0%). Порушення кислотно-лужного статусу головного мозку у вигляді декомпенсованого метаболічного ацидозу зберігалися і на 2-3-ю добу зі зниженням pHj (7,29±0,04), і дефіцитом основ (-11,3±2,4ммоль/л). У ході проведення традиційної ІТ на 4-5-у добу відзначено зменшення ступеня ацидозу з відновленням ряду показників до норми – pjCO2 (40,1±2,9мм.рт.ст.), pHj (7,35±0,05), BEj (-2,5±4,9ммоль/л). Однак у частини пацієнтів не відбувалося повної компенсації КЛС (табл. 2).

У пацієнтів 2-ї групи при проведенні ІТ із застосуванням реамберину відзначалося відновлення нормального ритму та частоти подиху, нормалізація сатурації артеріальної крові киснем на 2-3-ю добу, поліпшення показників раО2.

*Таблица 2*

**Динаміка показників кисневого бюджету, кислотно-лужного стану та вуглеводного метаболізму головного мозку у хворих 1-ї і 2-ї груп**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ  ник | Норма  **()** | Гру  па | 1-а доба | | 2-3-я доба | | 4-5-а доба | |
|  | Ме |  | Ме |  | Ме |
| SjО2, % | 67,3±4,1 | 1 | 64,0±8,8 | 62,0 | 60,0±17,4 | 68,0 | 59,1±6,6 | 60,0\* |
| 2 | 58,6±9,4 | 62,0\* | 60,7±11,6 | 62,0 | 64,3±5,7 | 62,5 |
| СjО2, мл/л | 133,7±8,7 | 1 | 106,3±18,8 | 101,6\* | 95,4±27,5 | 92,0\* | 96,6±20,6 | 101,7\* |
| 2 | 102,7±15,3 | 100,3\*\*\* | 100,5±22,3 | 102,3\*\*\* | 119,0±19,1 | 114,4\*\* |
| O2ER, % | 30,0±4,0 | 1 | 29,0±10,4 | 32,6 | 30,8±19,9 | 22,6 | 36,2±6,0 | 36,2\* |
| 2 | 35,5±11,1 | 35,5\*\*\* | 33,5±13,5 | 29,4\*\*\* | 30,8±5,1 | 32,5 |
| VO2, мл/хв∙м2 | 179,4±24,7 | 1 | 132,0±50,3 | 102,7\*\* | 126,1±46,0 | 132,8\* | 164,2±63,2 | 139,0\* |
| 2 | 163,6±28,8 | 162,4\*\*\* | 158,8±82,6 | 143,3\*\*\* | 176,5±29,7 | 179,6 |
| pjО2, мм.рт.ст. | 38,0±1,3 | 1 | 34,3±4,6 | 34,5 | 29,7±7,6 | 33,0\* | 30,7±3,5 | 31,0\* |
| 2 | 29,4±5,7 | 30,0\*\* | 37,3±4,3 | 38,5 | 34,7±6,1 | 36,0 |
| pjCO2, мм.рт.ст. | 46,4±1,2 | 1 | 28,1±2,2 | 27,7\*\* | 32,0±2,7 | 33,2\* | 40,1±2,9 | 41,2\* |
| 2 | 26,8±1,6 | 26,8\*\* | 38,8±3,6 | 38,6\*\*† | 47,0±3,0 | 46,1† |
| pHj | 7,37±0,01 | 1 | 7,22±0,04 | 7,23\*\* | 7,29±0,04 | 7,28\* | 7,35±0,05 | 7,37 |
| 2 | 7,19±0,04 | 7,18\*\* | 7,36±0,04 | 7,36 | 7,37±0,01 | 7,37 |
| BEj, ммоль/л | 0,5±1,5 | 1 | -14,7±2,6 | -14,4\*\* | -11,3±2,4 | -10,3\* | -2,5±4,9 | 0,3 |
| 2 | -17,1±2,3 | -17,5\*\* | -3,3±4,7 | -3,8† | 2,5±0,6 | 2,5† |
| Lj, ммоль/л | 1,1±0,2 | 1 | 2,1±0,5 | 2,3\*\* | 2,1±0,3 | 2,3\* | 2,0±0,1 | 2,0\* |
| 2 | 2,4±0,5 | 2,4\*\*\* | 2,4±0,7 | 2,3\*\* | 1,7±0,6 | 1,7 |
| Pj, ммоль/л | 0,1±0,03 | 1 | 0,3±0,19 | 0,24\*\* | 0,29±0,04 | 0,29\* | 0,21±0,1 | 0,24\* |
| 2 | 0,32±0,17 | 0,28\*\* | 0,21±0,05 | 0,21\*\* | 0,17±0,03 | 0,17\* |

Примітки:

1. \* - рівень значимості розходжень із значеннями норми при р < 0,05; \*\* - при р < 0,01; \*\*\* - при р < 0,001 (по U)

2. † - рівень значимості розходжень у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи при р < 0,05 (по U)

Несуттєве зниження ХОС в межах фізіологічних відхилень на 4-5-у добу лікування до 4,3±0,2 л/хв, можливо, пов’язане зі змінами судинного тонусу або з вихідними дистрофічними змінами в міокарді.

Встановлена чітка стабілізація показників кисневого бюджету головного мозку без тенденції до виникнення негативної динаміки, що підтверджувалося нормалізацією показника утилізації кисню (30,8±5,1%). Відбувалося відновлення показників КЛС до норми на 2-3-ю і 4-5-у добу, обумовлене поліпшенням гемодинаміки, кисневого режиму мозку і як наслідок - церебрального енергетичного метаболізму

Вихідні зміни вуглеводного метаболізму головного мозку у хворих 1-ї і 2-ї груп характеризували розвиток біоенергетичної гіпоксії головного мозку. Вони відповідали змінам системних показників кисневого бюджету, кислотно-лужного статусу, гемодинаміки та полягали в порушенні утилізації глюкози нервовими клітинами, що проявлялося негативною артеріо-югулярною різницею по глюкозі (АЮР) у всіх хворих 1-ї групи (-1,5±0,6ммоль/л) і в 85,7% спостережень в пацієнтів 2-ї групи (-1,2±0,6ммоль/л) та збільшенні концентрацій проміжних метаболітів – лактату і пірувату (табл. 2).

Як в 1-й, так і в 2-й групах спостерігалося підвищення концентрації піровиноградної кислоти в 2-3 рази, що свідчило про порушення процесу перетворення пірувату в ацетил - КоА. Імовірними причинами порушення включення проміжних метаболітів у цикл трикарбонових кислот є надлишкове нагромадження ацетил - КоА при β - окислюванні жирних кислот і недостатність активності піруватдегідрогеназного комплексу в умовах біоенергетичної гіпоксії.

Певна спрямованість процесів окислювання глюкози убік анаеробного гліколізу при декомпенсації ЦД носить компенсаторний характер і обумовлює зменшення енергодефіциту нейронів. Однак дана реакція не усуває дефіцит енергоутворювання, оскільки супроводжується нагромадженням молочної кислоти, розвитком метаболічного ацидозу й погіршенням процесів проміжного обміну. Концентрація лактату у пацієнтів 1-ї групи у вихідному стані становила 1,9±0,4ммоль/л в артеріальній і 2,1±0,5ммоль/л у югулярній крові; 2,0±0,5ммоль/л в артеріальній і 2,4±0,5ммоль/л у югулярній крові у пацієнтів 2-ї групи.

В умовах традиційної ІТ у пацієнтів 1-ї групи не встановлено істотного зниження концентрації молочної кислоти (на 4-5-у добу - 1,6±0,4ммоль/л в артеріальній і 2,0±0,1ммоль/л у югулярній крові). Виявлено незначне зменшення концентрації піровиноградної кислоти до 0,21±0,1ммоль/л в артеріальній і югулярній крові, що свідчить про залишкові порушення енергетичних процесів у клітинах головного мозку (табл. 2). Підтвердженням цьому є відсутність нормалізації АЮР по глюкозі, що вказує на значну анаеробну спрямованість реакцій проміжного обміну вуглеводів і порушення її утилізації.

У хворих 2-ї групи із включенням до складу лікування реамберину стан церебрального вуглеводного метаболізму характеризувалося більш виразною тенденцією до поліпшення процесів проміжного обміну в нейронах. При цьому відзначене виражене зниження концентрацій лактату до нормальних значень в артеріальній (1,4±0,5ммоль/л) і в югулярній крові до 1,7±0,6ммоль/л на 4-5-у добу. Концентрація пірувату зменшувалася до 0,17±0,1ммоль/л в артеріальній і 0,17±0,03ммоль/л в югулярній крові, тобто майже в 1,5-2 рази в порівнянні з вихідними величинами (табл. 2). Позитивні зміни вуглеводного обміну нейронів були обумовлені, очевидно, поліпшенням аеробної утилізації глюкози і включенням пірувату через ацетил - КоА в циклі Кребса. Поліпшення процесу утилізації глюкози характеризувалося позитивною АЮР по глюкозі у всіх обстежених пацієнтів на 4-5-у добу (1,28±0,5ммоль/л).

При проведенні традиційного лікування із застосуванням реамберину відзначене істотне поліпшення клініко-неврологічної симптоматики у хворих ЦД без супутньої нефропатії в стані прекоми і коми. На 4-5-у добу двоє хворих 1-ї групи перебували в стані оглушення (15,4%), в 6-ти пацієнтів виявлені симптоми діабетичної енцефалопатії (ДЕП) (46,1%), 5 перебували в ясній свідомості (38,5%). З пацієнтів 2-ї групи на 4-5-у добу 1 хворий перебував у стані оглушення (10%), 3 хворих мали ознаки ДЕП (30%), 6 пацієнтів були в ясній свідомості (60%).

При оцінці динаміки відновлення свідомості у хворих 1-ї та 2-ї груп встановлено, що при застосуванні реамберину відбувається вірогідне більш швидке покращення неврологічного статусу за шкалою Глазго-Пітсбург. Якщо вихідні зміни в обох групах відповідали розвитку сопору та помірної коми (26,2±1,2 та 25,8±1,3 балів), на 3-ю добу 30,9±0,5 балів у пацієнтів 1-ї групи та 33,0±0,4 бали у пацієнтів 2-ї групи (р < 0,05) та на 5-ту добу – 32,8±0,5 та 34,4±0,3 в 1-й та 2-й групі відповідно.

При розвитку декомпенсації захворювання у пацієнтів 3-ї і 4-ї груп із супутньою нефропатією (азотемічна стадія ХНН) вихідні показники SaO2, paO2, ЧД та КЛС у хворих 3-ї та 4-ї груп відповідали показникам пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Відмічався стабільний рівень системної гемодинаміки з розвитком на тлі тахікардії помірного гіпердинамічного режиму серцевої діяльності. В 3-й групі (23 чоловіки) в 17 пацієнтів неврологічний дефіцит розцінений як прекома, в 6 - як кома; з 21 хворих 4-ї групи в стані прекоми надійшли у відділення 13 пацієнтів і в коматозному стані - 8 пацієнтів.

Під впливом патогенетичної ІТ у хворих обох груп відбувалося поліпшення показників газообміну та кислотно-лужного статусу на фоні стабільної системної гемодинаміки. При цьому позитивні зміни КЛС були встановлені більшою мірою у пацієнтів 4-ї групи при сполученні ІТ з реамберином.

Наявність ХНН з гіперазотемією негативно позначалося на перебігу захворювання і збільшувало метаболічні та функціональні порушення головного мозку. Тільки у пацієнтів 4-ї групи при призначенні реамберину суттєво знижувалися показники азотистого обміну (креатинин – на 51,7%; сечовина – на 42,6%; залишковий азот – на 29,9%), що можна пояснити антиоксидантною, антигіпоксантною активністю та поліпшенням обмінних процесів в нефронах та на системному рівні.

При вивченні церебральної біоенергетики у хворих з декомпенсованим ЦД із супутньою нефропатією виявлені порушення кисневого бюджету мозку та більш суттєві зрушення вуглеводного метаболізму, ніж у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп. Вихідні зміни кисневого бюджету головного мозку у хворих 3-ї і 4-ї груп свідчили про розвиток гіпоксії мозку зі зниженням югулярної сатурації (56,6±10,4%, 60,6±10,7%) і вмісту кисню (90,0±26,7мл/л та 118,2±31,7мл/л) на тлі артеріальної гіпоксемії I-II ступеня респіраторного і гемічного ґенезу. Не виключено, що однією із причин югулярної десатурації крові можуть бути гемодинамічні порушення, пов'язані з розладами мікроциркуляції. При цьому спостерігалося підвищення утилізації кисню нейронами, що досягає в пацієнтів 3-ї групи 38,6±9,7% на тлі підвищеної активності його споживання, що свідчить про катаболічну гіперактивність окислювально-відновних процесів у ЦНС.

У процесі проведення традиційної ІТ у хворих 3-ї групи показники кисневого бюджету в динаміці відповідали вихідним величинам. Компенсаторним механізмом на тлі зниженої доставки кисню було підвищення коефіцієнта утилізації кисню (38,1±7,5% на 2-3-ю добу і 37,5±11,2% на 4-5-у добу). Не відзначено виразної тенденції до нормалізації кислотно-лужного статусу: на 4-5-у добу pHj склало 7,28±0,06, дефіцит основ – -9,6±6,5ммоль/л. Слід зазначити, що розвиток гіпоксії з порушеннями проміжного обміну і нагромадженням органічних кислот у клітинах головного мозку пов'язаний із супутньою нефропатією та ХНН із порушенням виведення кислот і зниженням активності бікарбонатної буферної системи.

Показники кисневого бюджету головного мозку у хворих 4-ї групи при включенні до складу ІТ реамберину характеризувалися нормальним рівнем споживання кисню нейронами (від 183,7±21,2 до 181,1±39,5мл/хв∙м2) і стабільними показниками вмісту і парціального тиску кисню (35,5±6,5мм.рт.ст.) у югулярній крові. Встановлено істотне зниження метаболічного ацидозу в порівнянні із хворими 3-ї групи, що проявлялося нормалізацією рН у крові, що відтікає від мозку і зменшенням дефіциту буферних основ з коливаннями ВЕ в межах -2,0±2,0ммоль/л (табл. 3).

Таким чином, у хворих 4-ї групи відзначалася стабільність показників кисневого режиму головного мозку, що свідчило про адекватність заходів ІТ по забезпеченню доставки і споживання кисню з використанням сукцинату натрію.

Істотні зміни церебрального вуглеводного метаболізму в пацієнтів 3-ї і 4-ї груп із супутньою нефропатією були обумовлені порушеннями гемодинаміки, функції дихання і нирковою недостатністю.

При цьому гноблення процесів аеробної утилізації вуглеводів більш ніж в 80% пацієнтів 3-ї і 4-ї груп характеризувалося негативною АЮР по глюкозі (-1,4±0,4ммоль/л і -0,7±0,3ммоль/л відповідно).

*Таблица 3*

**Динаміка показників кисневого бюджету, кислотно-лужного стану та вуглеводного метаболізму головного мозку у хворих 3-ї і 4-ї груп**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ  ник | Норма  **()** | Гру  па | 1-а доба | | 2-3-я доба | | 4-5-а доба | |
|  | Ме |  | Ме |  | Ме |
| SjО2, % | 67,3±4,1 | 3 | 56,6±10,4 | 57,5\*\* | 58,3±7,7 | 57,0\* | 61,1±11,9 | 62,0 |
| 4 | 60,6±10,7 | 60,0 | 61,8±12,8 | 63,0 | 60,9±5,3 | 62,0\* |
| СjО2, мл/л | 133,7±8,7 | 3 | 90,0±26,7 | 92,7\*\*\* | 88,2±21,5 | 89,8\*\*\* | 91,5±22,7 | 101,8\*\*\* |
| 4 | 118,2±31,7 | 119,3 | 108,2±21,2 | 111,2\*\* | 106,0±21,7 | 104,4\*\* |
| O2ER, % | 30,0±4,0 | 3 | 38,6±9,7 | 36,7\*\* | 38,1±7,5 | 39,4\*\*\* | 37,5±11,2 | 36,3\*\* |
| 4 | 33,9±11,4 | 35,1 | 33,6±13,9 | 34,0 | 35,6±5,0 | 35,4 |
| VO2, мл/хв∙м2 | 179,4±24,7 | 3 | 183,4±87,1 | 172,6 | 146,3±46,7 | 124,9\*\*\* | 139,2±54,7 | 104,3\*\*\*† |
| 4 | 183,7±21,2 | 184,2 | 194,1±90,7 | 184,8 | 181,1±39,5 | 194,6 |
| pjО2, мм.рт.ст. | 38,0±1,3 | 3 | 24,3±4,0 | 23,0\*\* | 31,7±2,5 | 32,0\* | 29,8±5,1 | 30,5\*\* |
| 4 | 31,5±4,3 | 31,0\*\* | 35,5±3,4 | 36,5† | 35,5±6,5 | 38,0 |
| pjCO2, мм.рт.ст. | 46,4±1,2 | 3 | 28,9±6,0 | 27,2\*\* | 29,0±3,7 | 30,2\* | 34,7±6,6 | 31,9\* |
| 4 | 27,6±2,8 | 26,2\*\* | 30,1±2,9 | 30,8\*\*† | 36,4±2,8 | 36,0\*\* |
| pHj | 7,37±0,01 | 3 | 7,14±0,2 | 7,17\*\* | 7,19±0,03 | 7,18\* | 7,28±0,06 | 7,26 |
| 4 | 7,28±0,1 | 7,28 | 7,35±0,07 | 7,34†‡ | 7,40±0,05 | 7,39 |
| BEj, ммоль/л | 0,5±1,5 | 3 | -14,3±9,9 | -16,4 | -15,7±1,7 | -16,2\* | -9,6±6,5 | -12,6\* |
| 4 | -12,1±6,3 | -12,0\*\* | -8,4±3,7 | -8,7\*\*†‡ | -2,0±2,0 | -2,5\* |
| Lj, ммоль/л | 1,1±0,2 | 3 | 3,7±0,8 | 3,7\*\*\* | 2,7±0,8 | 2,9\*\*\*†† | 2,6±0,7 | 2,8\*\*† |
| 4 | 3,8±1,8 | 3,5\*\*\* | 2,2±0,4 | 2,2\*\*\*† | 1,8±0,4 | 1,8\*\*†‡ |
| Pj, ммоль/л | 0,1±0,03 | 3 | 0,34±0,13 | 0,37\*\*\* | 0,28±0,13 | 0,24\*\*\* | 0,33±0,11 | 0,33\*\* |
| 4 | 0,31±0,11 | 0,28\*\*\* | 0,26±0,08 | 0,24\*\*\*† | 0,21±0,07 | 0,2\*\*† |

Примітки:

1. \* - рівень значимості розходжень із значеннями норми при р < 0,05; \*\* - при р < 0,01; \*\*\* - при р < 0,001(по U)

2. † - рівень значимості розходжень із вихідними даними при р < 0,05; †† - при р < 0,01 (по W)

3.‡ - рівень значимості розходжень у порівнянні з пацієнтами 3-ї групи при р < 0,05 (по U)

Порушення в системі проміжного обміну в даної категорії пацієнтів характеризувалися високим рівнем піровиноградної кислоти і концентрації лактату в 3-4 рази у зв'язку із впливом гіпоксичного фактору з одного боку, імовірної інгибіції піруватдегідрогеназної активності та порушенням аеробного гліколізу - з іншого (табл. 3). У пацієнтів 3-ї групи вміст лактату в плазмі становив 3,1±0,6ммоль/л в артеріальній і 3,7±0,8ммоль/л у югулярній крові; у хворих 4-ї групи - 3,4±1,7ммоль/л в артеріальній і 3,8±1,8ммоль/л у югулярній крові, що достовірно відрізнялось від пацієнтів 1-ї та 2-ї груп (табл. 3). Слід зазначити активний вплив на катаболізм у пацієнтів супутньої нефропатії та ХНН, що погіршують процес виведення лактату та інших органічних кислот нирками.

В умовах традиційної ІТ у пацієнтів 3-ї групи відзначалася деяка тенденція до зниження рівня лактату, що склав до 4-5-ї доби 2,4±0,5ммоль/л в артеріальній і 2,6±0,7ммоль/л в югулярній крові. Вміст пірувату при цьому практично не змінювався і залишався підвищеним щодо норми в 2-3 рази. Негативна АЮР по глюкозі спостерігалася в більшості пацієнтів (83,3%), що свідчило об порушення її утилізації нейронами головного мозку.

При проведенні ІТ у сполученні з реамберином у хворих 4-ї групи встановлена позитивна динаміка церебрального вуглеводного метаболізму. Відзначено істотне зниження вмісту лактату і пірувату в артеріальній і югулярній крові. У динаміці на 4-5-у добу спостерігалося зниження концентрації лактату до 1,8±0,5ммоль/л в артеріальній і 1,8±0,4ммоль/л в югулярній крові (р < 0,05 в порівнянні з 3-ю групою) (табл. 3). Помірне підвищення концентрації піровиноградної кислоти в артеріальній і югулярній крові, незважаючи на зниження їх показників у динаміці, треба думати, пов'язане з недостатньою активністю піруватдегідрогеназного комплексу на тлі існуючого клітинного енергодефіциту. Однак, у цілому зазначені зміни характеризують позитивну динаміку вуглеводного обміну нейронів зі значним зниженням анаеробного гліколізу.

Відсутність негативної АЮР по глюкозі в 60% хворих (0,6±0,7ммоль/л) є свідченням поліпшення метаболізму головного мозку, показником ефективної утилізації глюкози у зв'язку із включенням до складу ІТ реамберину.

Поряд з лабораторними даними, що свідчать про ефективність антиоксидантної терапії, у пацієнтів 4-ї групи виявлене поліпшення неврологічної симптоматики на 4-5-у добу: 1 пацієнт перебував в стадії оглушення (4,8%), 7 хворих - з ознаками ДЕП (33,3%) і 13 чоловік - у ясній свідомості (61,9%). У пацієнтів же 3-ї групи із застосуванням традиційної ІТ 1 хворий продовжував перебувати в стані коми (4,4%), 2 - у стадії оглушення (8,7%), в 18 - спостерігалися виражені прояви ДЕП (78,1%) і тільки в 2 пацієнтів відновилася ясна свідомість (8,8%).

При аналізі динаміки відновлення свідомості за шкалою Глазго-Пітсбург у хворих 3-ї та 4-ї груп також встановлено, що при застосуванні реамберину відбувається вірогідне покращення неврологічного статусу. Вихідні зміни в обох групах відповідали розвитку сопору та помірної коми (27,2±0,9 та 25,7±1,1 балів). На 3-ю добу стан ЦНС був 30,3±0,6 балів, на 5-у добу 32,2±0,5 балів у пацієнтів 3-ї групи та 32,2±0,3; 34,3±0,2 бали у пацієнтів 4-ї групи (р < 0,05).

У хворих, що перебували в термінальному стані (5-7-а групи) тривалість процесу вмирання в умовах ІТ і реанімації до настання летального результату становила від 1 до 5 і більше діб. При цьому протягом першої доби з моменту надходження вмерло 6 хворих, у більш пізній термін - 11 хворих. Клінічно термінальний стан характеризувався глибоким гальмуванням ЦНС (позамежна кома) з порушенням рефлекторної та рухової активності, порушенням мозкової регуляції життєво важливих функцій і розвитком патологічних ритмів подиху, неефективної серцевої діяльності.

При гострих порушеннях гемодинаміки, які проявлялися у вигляді різко вираженої гіпотензії, що не усувалася інфузією колоїдних розчинів і застосуванням інотропних препаратів, установлені наступні зміни кисневого бюджету організму і кислотно-лужного стану: артеріальна гіпоксемія II-III ступеня (SaО2 – 82,5±9,0%), зниження вмісту і парціальної напруги кисню в артеріальній крові (CaО2 – 140,5±37,2мл/л; pаО2 – 47,0±7,0мм.рт.ст.), декомпенсований метаболічний ацидоз III (pHa – 7,15±0,19, paCO2 – 35,5±5,6мм.рт.ст, 89%; BEa – -13,7±4,1ммоль/л).

Стан кисневого бюджету і КЛС головного мозку у хворих з декомпенсованим ЦД у термінальному стані відображав прогресування біоенергетичної гіпоксії нейронів з явищами дезінтеграції та деградації в умовах поліорганної недостатності. Більш виражені порушення кисневого обміну і КЛС головного мозку спостерігалися у хворих, що вмерли в першу добу з моменту надходження в стаціонар (5-а група). На відміну від пацієнтів 1-4-х груп з успішним результатом лікування відзначено важку гіпоксію головного мозку (позамежну кому) зі зниженням насичення гемоглобіну киснем у югулярній крові до 32,0±8,3%, об'ємного вмісту кисню до 55,9±19,6мл/л і pjО2 до 21,7±4,2мм.рт.ст. Значне підвищення коефіцієнта утилізації кисню головним мозком до 61,5±7,9% вказує на високу напруженість гемодинаміки та всієї системи транспорту кисню у хворих у термінальному стані. Спостерігався декомпенсований метаболічний ацидоз ЦНС (pHj – 7,10±0,18, дефіцит основ ВЕ − -14,2±8,7ммоль/л).

У пацієнтів з більш тривалим перебуванням у термінальному стані (6-а і 7-а групи) в умовах комплексної ІТ і ШВЛ показники церебрального метаболізму мали певну тенденцію до поліпшення з тимчасовою активацією компенсаторних механізмів і подальшим їх зниженням до кінця процесу вмирання. У всіх хворих спостерігалося зниження насичення гемоглобіну киснем до 49,5±6,2% і 53,9±10,9%, об'ємного вмісту і парціального тиску кисню в югулярній крові (25,6±5,4мм.рт.ст. і 23,0±4,8мм.рт.ст.), що є ознаками важкого кисневого голодування нервових клітин. При цьому підвищення коефіцієнта утилізації кисню головним мозком до 39,4±12,7% у пацієнтів 6-ї групи і 46,0±6,8% у хворих 7-ї групи свідчило про невідповідність доставки кисню реальним потребам нейронів, мабуть, на тлі мікроциркуляторних порушень головного мозку. Показники кислотно-лужного статусу відбивали стан декомпенсованого метаболічного ацидозу III ступеня, що обумовлено катаболічними процесами і нагромадженням недоокислених продуктів метаболізму.

При проведенні традиційної ІТ у пацієнтів 6-ї групи не відзначено істотної динаміки досліджуваних показників. Торпидність показників кисневого бюджету і КЛС і відсутність позитивної динаміки, незважаючи на проведене лікування, пов'язане із крайнім ступенем важкості порушень життєво важливих функцій у хворих у термінальному стані. Розвиток біоенергетичної гіпоксії головного мозку з порушенням центральної регуляції дихання й кровообігу в даної групи пацієнтів збільшував процеси неузгодженості життєво важливих функцій з наступним летальним результатом.

У хворих 7-ї групи при проведенні ІТ із включенням до складу лікування реамберину відзначені деякі зміни кисневого бюджету, що дозволяють судити про тимчасову стабілізацію церебрального метаболізму. Встановлено тенденцію до стабілізації показника парціального тиску кисню в крові, що відтікає від головного мозку. Крім того, дещо покращилися показники КЛС, які відповідали розвитку компенсованого метаболічного ацидозу на 4-5-у добу після проведення патогенетичної ІТ (табл. 4).

Зміни церебрального вуглеводного метаболізму у хворих з декомпенсованим ЦД, що перебували у термінальному стані, відбивали крайній ступінь порушень гомеостазу, стан біологічної неспроможності організму. У всіх пацієнтів відзначалася анаеробна спрямованість обмінних процесів, що характеризувалася виразною тенденцією розвитку негативної АЮР по глюкозі й підвищенням концентрацій молочної та піровиноградної кислот. Рівень лактатемії у пацієнтів, що вмерли в першу добу з моменту надходження достовірно відрізнявся від показників 1-4-х груп і склав 4,2±0,6ммоль/л в артеріальній і 4,5±0,7ммоль/л в югулярній крові. Певною мірою це пов'язано з наявністю ниркової недостатності, однак основним фактором у порушенні вуглеводного обміну є тканьова гіпоксія. Збільшення вмісту піровиноградної кислоти до 0,3±0,1ммоль/л в артеріальній і 0,27±0,1ммоль/л в югулярній крові свідчило про порушення аеробної утилізації глюкози в циклі Кребса і розвиток енергодефіциту головного мозку.

При проведенні традиційної ІТ у пацієнтів 6-ї групи, із прогресуванням коматозного стану і поліорганної недостатності, відзначена відсутність позитивної динаміки метаболізму глюкози і проміжних метаболітів вуглеводного обміну у зв'язку з дисфункцією гемодинаміки, диханя та розвитком тканьової гіпоксії.

*Таблица 4*

**Динаміка показників кисневого бюджету, кислотно-лужного стану та вуглеводного метаболізму головного мозку у хворих 6-ї і 7-ї груп**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ  ник | Норма  **()** | Гру  па | 1-а доба | | 2-3-я доба | | 4-5-а доба | |
|  | Ме |  | Ме |  | Ме |
| SjО2, % | 67,3±4,1 | 6 | 53,9±10,9 | 56,0\*\* | 56,8±13,7 | 60,0\* | 53,2±11,1 | 57,0\*\* |
| 7 | 49,5±6,2 | 50,5\*\* | 52,3±12,9 | 55,5\* | 53,0±12,1 | 55,0\* |
| СjО2, мл/л | 133,7±8,7 | 6 | 78,3±27,8 | 90,1\*\*\* | 84,6±23,1 | 94,5\*\*\* | 72,4±23,1 | 76,7\*\*\* |
| 7 | 68,0±12,0 | 71,1\*\* | 71,2±12,1 | 72,3\*\* | 71,3±22,6 | 81,2\* |
| O2ER, % | 30,0±4,0 | 6 | 39,4±12,7 | 34,9\* | 36,2±14,7 | 31,3 | 37,6±9,6 | 34,5 |
| 7 | 46,0±6,8 | 44,0\*\* | 40,5±14,2 | 33,9 | 42,6±13,1 | 40,9 |
| pjО2, мм.рт.ст. | 38,0±1,3 | 6 | 25,6±5,4 | 26,0\*\* | 28,2±7,9 | 31,0\*\* | 24,8±8,5 | 27,0\*\* |
| 7 | 23,0±4,8 | 23,0\*\* | 26,0±4,7 | 25,5\*\* | 30,0±8,0 | 30,0 |
| pjCO2, мм.рт.ст. | 46,4±1,2 | 6 | 37,0±1,4 | 36,8\*\* | 36,5±1,8 | 35,8\*\* | 36,6±2,7 | 36,4\*\* |
| 7 | 31,5±6,4 | 31,8\*\* | 32,8±6,5 | 33,4\*\* | 39,6±1,8 | 40,0\* |
| pHj | 7,37±0,01 | 6 | 7,13±0,09 | 7,12\*\* | 7,14±0,1 | 7,16\*\* | 7,13±0,1 | 7,16\*\* |
| 7 | 7,19±0,08 | 7,17\*\* | 7,21±0,05 | 7,2\*\* | 7,31±0,05 | 7,31\* |
| BEj, ммоль/л | 0,5±1,5 | 6 | -16,6±4,2 | -17,8\*\* | -16,5±5,1 | -16,2\*\* | -16,4±7,0 | -15,9\*\* |
| 7 | -16,3±5,0 | -17,9\*\* | -14,8±4,9 | -15,0\*\* | -6,5±3,8 | -6,6\* |
| Lj, ммоль/л | 1,1±0,2 | 6 | 3,3±0,9 | 3,1\*\*\* | 3,1±1,4 | 3,0\*\* | 3,3±0,5 | 3,3\*\* |
| 7 | 3,7±0,5 | 3,8\*\* | 3,1±0,6 | 3,0\*\* | 1,9±0,1 | 1,9\*† |
| Pj, ммоль/л | 0,1±0,03 | 6 | 0,24±0,1 | 0,25\* | 0,22±0,06 | 0,24\* | 0,19±0,04 | 0,17\*\* |
| 7 | 0,24±0,11 | 0,21\* | 0,2±0,05 | 0,21\* | 0,15±0,03 | 0,14 |

Примітки:

1. \* - рівень значимості розходжень із значеннями норми при р < 0,05; \*\* - при р < 0,01; \*\*\* - при р < 0,001 (по U)

2. † - рівень значимості розходжень з показниками у хворих 6-ї групи при р < 0,05 (по U)

Встановлена негативна АЮР по глюкозі на тлі підвищеного в 3-4 рази рівня молочної кислоти. Зберігався підвищений рівень вмісту піровиноградної кислоти в плазмі крові, що свідчило про розвиток вираженого енерго-структурного дефіциту нейронів з порушенням процесів окисного фосфорилювання в клітинах головного мозку.

При вивченні показників вуглеводного метаболізму головного мозку у хворих 7-ї групи, у зв'язку з ІТ у комплексі з реамберином, відзначена певна динаміка досліджуваних показників: спостерігалася тенденція до нормалізації АЮР по глюкозі, зниження рівня лактату на 2-3-ю добу і більш істотно - на 4-5-у добу (1,9±0,1ммоль/л) та пірувату (0,15±0,03ммоль/л) під впливом ІТ з реамберином (табл. 4).

Однак, незважаючи на тимчасову стабілізацію вуглеводного метаболізму головного мозку в умовах реанімації та інтенсивної фармакометаболічної терапії із застосуванням антиоксиданту реамберину, клінічний плин захворювання в досліджуваної категорії пацієнтів продовжував залишатися вкрай важким. Хворі перебували в термінальному стані з розвитком позамежної коми, патологічних ритмів подиху, неефективної серцевої діяльності, олігоанурії, усунути які не представлялося можливим. Прогресування поліорганної неспроможності сприяло настанню летального результату.

Таким чином, одним із головних синдромів декомпенсації є церебральна недостатність з порушенням вуглеводного метаболізму і кисневого бюджету головного мозку, що значною мірою визначає розвиток критичних і термінальних станів. По мірі прогресування клініки захворювання і декомпенсації доцільно виділити 3 групи пацієнтів:

- хворі з компенсованою недостатністю серцевої діяльності, дихання і задовільною функцією нирок, у яких має місце компенсована біоенергетична гіпоксія нейронів головного мозку;

- хворі з компенсованою недостатністю функції серця, легенів і нирок, у яких спостерігається декомпенсована оборотна і частково оборотна біоенергетична гіпоксія нервових клітин;

- хворі з декомпенсованою недостатністю - неспроможністю всіх функцій організму з декомпенсованою необоротною біоенергетичною гіпоксією клітин головного мозку.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі на підставі виявлених порушень вуглеводного метаболізму та кисневого бюджету головного мозку зроблено висновок про суттєве значення церебральної недостатності при розвитку критичних станів у хворих на цукровий діабет та позитивну роль нейропротекторної терапії з застосуванням реамберину на процес відновлення свідомості та виходу зі стану декомпенсації.

1. Фактором, що сприяє розвитку пре- та коматозних станів при декомпенсації цукрового діабету на фоні помірного гіпердинамічного режиму кровообігу, дихальної недостатності, декомпенсованого метаболічного ацидозу та патології нирок є розвиток біоенергетичної гіпоксії головного мозку.
2. Застосування реамберину в комплексі інтенсивної терапії у пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом, як з супутньою нефропатією, так і без неї, не призводило до значущих розходжень СІ, АТср, ЧСС, ЧД, SaO2 і paO2 у порівнянні зі стандартною терапією, що свідчить про схожі результати корекції стану гемодинаміки, дихання та кисневого статусу.
3. Включення реамберину до складу інтенсивної терапії дозволило скоріше отримати позитивну динаміку ВЕa у пацієнтів як з проявами нефропатії, так і без неї (2 та 4 групи), що свідчить про більш ефективну корекцію метаболічного ацидозу. Разом з тим, у пацієнтів без нефропатії цей ефект був стійкий (ВЕa був вищий при застосуванні реамберину, ніж при стандартній терапії на 4-5 добу) та супроводжувався статистично значущим більш високим paCO2. Це свідчить про зменшення напруження респіраторної компенсації. У пацієнтів з супутньою нефропатією показники КЛС на 4-5 добу значимо не відрізнялися при використанні реамберину та при стандартній терапії.
4. Використання реамберину у комплексі ІТ хворих з декомпенсованим ЦД та супутньою нефропатією призводить до швидкого (протягом 4-5 діб) зниження показників азотемії (креатинин – на 51,7%; сечовина – на 42,6%; залишковий азот – на 29,9%) на відміну від стандартної ІТ, яка суттєво не впливає на рівень азотемії.
5. У хворих з декомпенсованим цукровим діабетом в стані пре- та коми, що вижили, як з супутньою нефропатією, так і без неї, виявлено значне та статистично значиме зниження показників pHj та BEj, що є свідченням розвитку декомпенсованого метаболічного ацидозу головного мозку, а також суттєве та достовірне підвищення концентрації пірувату в югулярній крові та зменшення pjO2, що свідчить про глибоку гіпоксію мозку.
6. При застосуванні реамберину в комплексі інтенсивної терапії показники кислотно-лужного статусу югулярної крові у пацієнтів в стані діабетичної пре- та коми змінюються так само, як в артеріальній крові: у пацієнтів без нефропатії BEj на 2-3 та 4-5 добу був статистично вищим, ніж при стандартній терапії; при супутній нефропатії використання реамберину супроводжується достовірно більш високим BEj на 2-3 добу, в той час як на 4-5 добу статистичних розходжень не виявлено.
7. При декомпенсації цукрового діабету у хворих виявлені тяжкі порушення вуглеводного метаболізму головного мозку з порушенням утилізації глюкози (негативна АЮР по глюкозі більш ніж у 80% хворих), так і її обміну (підвищення Lj та Pj в 2-4 рази). У пацієнтів з супутньою нефропатією концентрація лактату та пірувату в артеріальній та югулярній крові були достовірно вищою, що свідчить про більш глибокі порушення вуглеводного метаболізму.
8. При застосуванні реамберину в комплексі інтенсивної терапії декомпенсованого цукрового діабету частота негативної артеріо-югулярної різниці за глюкозою з 2-3 доби не відрізнялась від такої у здорових людей, в той час як при стандартній інтенсивній терапії частота негативної артеріо-югулярної різниці за глюкозою була достовірно вищою за здорових людей на 2-3 та 4-5 добу лікування. Встановлена статистично більш низька концентрація лактату в югулярній крові на 4-5 добу інтенсивної терапії у хворих з супутньою нефропатією при використанні реамберину.
9. У хворих в термінальному стані (позамежна кома) спостерігалися глибокі поліорганні розлади з вірогідним (в порівнянні з пацієнтами, що вижили) зниженням SaO2 та більш високим рівнем paCO2 у зв’язку з розвитком дихальної недостатності, гемодинамічних порушень та декомпенсованого метаболічного ацидозу. Порушення церебральної біоенергетики у хворих в термінальному стані характеризувалися статистично значимим зниженням Sj
10. O2 в порівнянні з хворими, що вижили, підвищенням утилізації кисню та високими рівнями лактату в артеріальній і югулярній крові.
11. При більш тривалому періоді вмирання спостерігалося поступове збільшення глибини коми з відсутністю позитивної динаміки досліджуваних показників в умовах стандартної інтенсивної терапії. При застосуванні реамберину спостерігалось тимчасова стабілізація зі зниженням рівню лактату в артеріальній та югулярній крові на 4-5 добу у порівнянні з хворими, що отримували стандартне лікування, але це не сприяло покращенню стану хворих внаслідок неможливості корекції усіх патогенетичних факторів в умовах поліорганної недостатності.
12. Застосування реамберину у комплексній інтенсивній терапії декомпенсованого цукрового діабету покращує результати лікування за рахунок більш ефективного регресу неврологічної симптоматики порівняно зі стандартною ІТ (рівень свідомості за шкалою Глазго-Пітсбург на 2-3-ю добу у пацієнтів 1-ї групи склав 30,9±0,5 балів, в той час як у пацієнтів 2-ї групи - 33,0±0,4 (р < 0,05); кількість балів за шкалою Глазго-Пітсбург на 2-3-ю добу у хворих 3-ї групи дорівнювала 30,3±0,6; в 4-й - 32,2±0,3 (р < 0,01); на 4-5-у добу у пацієнтів 3-ї групи - 32,2±0,5; в 4-й групі - 34,3±0,2 (р < 0,01)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою більш ефективного та швидкого усунення системних та церебральних порушень кисневого бюджету, кислотно-лужного балансу та вуглеводного метаболізму у хворих з декомпенсацією цукрового діабету доцільно, поряд із загальновизнаною стандартною інтенсивною терапією, застосовувати внутрішньовенне крапельне введення нейропротектору з антиоксидантною дією реамберину в дозі 100мг/кг/добу. Використання реамберину у хворих з важкою енцефалопатією, обумовленою декомпенсацією ЦД, повинне бути спрямоване на відновлення функції ЦНС і скорочення перебування хворих у коматозному стані, орієнтуючись на клініко-неврологічні показники у відповідності зі шкалою Глазго-Пітсбург.

2. Критеріями ефективності ІТ із застосуванням реамберину можуть бути такі показники: позитивна клініко-неврологічна динаміка при виході хворих з коматозного стану та комплекс параметрів церебральних порушень вуглеводного метаболізму та кислотно-лужного статусу.

3. Застосування реамберину (100мг/кг/добу) у комплексі ІТ є доцільним у хворих з декомпенсованим ЦД із супутньою ХНН, оскільки дозволяє протягом 4-5 діб значно знизити рівень азотемії (креатинину – на 51,7%; сечовини – на 42,6%; залишкового азоту – на 29,9%).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Карпенко Е.А. Энергетика головного мозга у больных сахарным диабетом в стадии декомпенсации // Проблеми медичної науки та освіти. – 2006. – № 4. – С. 76-79.
2. Карпенко Е.А. Динамика изменений метаболизма головного мозга у больных с декомпенсированным сахарным диабетом в терминальном состоянии // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 2. – С. 222-224.
3. Звєрєв В.В., Карпенко Є.О. Порушення церебрального вуглеводного метаболізму у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом та їх патогенетична корекція// Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. – 2007. – №4. – С. 58-62. (Здобувачем особисто проведено обстеження хворих, забір матеріалу, аналіз та статистичну обробку результатів дослідження).
4. Зверев В.В., Лысенко В.И., Карпенко Е.А. Метаболизм головного мозга у больных с декомпенсированным сахарным диабетом в терминальном состоянии // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. – № 3(д). – С. 55-57. (Здобувач особисто брав участь у лікуванні та обстеженні хворих на цукровий діабет у термінальному стані, проводив аналіз та статистичну обробку отриманих даних).
5. Звєрєв В.В., Карпенко Е.А. Фармакометаболическая коррекция при диабетической коме// Проблеми ендокринної патології. – 2007. – № 4. – С. 5-10. (Здобувачем особисто проведено обстеження хворих, забір матеріалу, аналіз та статистичну обробку результатів дослідження).
6. Зверев В.В., Карпенко Е.А. Состояние углеводного метаболизма и кислородного бюджета головного мозга у больных с диабетической комой в условиях фармакометаболической терапии и нейропротекции // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 5. – С. 77-80. (Здобувачем особисто проведено обстеження хворих, забір матеріалу, аналіз та статистичну обробку результатів дослідження).
7. Звєрєв В.В., Карпенко Є.О. Біоенергетична гіпоксія головного мозку у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом у стані прекоми та коми // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2007. – Том 3, № 1-2. – С. 66-74. (Здобувачем особисто проведено обстеження хворих, забір матеріалу, аналіз та статистичну обробку результатів дослідження).
8. Карпенко Є.О. Стан церебрального метаболізму у хворих з діабетичною комою // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, 22 листопада 2005 року. – Харків, 2005. – С. 42-43.

АНОТАЦІЯ

Карпенко Є.О. Особливості вуглеводного метаболізму та кисневого бюджету головного мозку у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом та його патогенетична інтенсивна терапія. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30. - анестезіологія та інтенсивна терапія. - Донецький державний медичний університет ім. М.Горького, Донецьк, 2007.

Дисертація присвячена важливій і актуальній медико-соціальній проблемі - підвищенню ефективності лікування хворих цукровим діабетом у стадії декомпенсації в стані прекоми і коми на підставі вивчення стану біоенергетики головного мозку та динаміки показників церебрального метаболізму в умовах традиційної інтенсивної терапії й при сполученні її із препаратом бурштинової кислоти реамберином.

У результаті проведеного дослідження виявлені особливості змін біоенергетики головного мозку (кисневого бюджету і вуглеводного обміну) залежно від важкості клінічного перебігу захворювання і супутньої патології. Встановлено, що в пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом без важких порушень життєво важливих органів і систем має місце компенсована біоенергетична гіпоксія нейронів головного мозку, у пацієнтів із супутньою нефропатією - декомпенсована оборотна і частково оборотна біоенергетична гіпоксія, у хворих у термінальному стані - декомпенсована необоротна біоенергетична гіпоксія клітин головного мозку.

Застосування патогенетичної інтенсивної терапії в комбінації з енергокоректором реамберином у дозі 100мг/кг у добу супроводжувалося виразною позитивною динамікою показників кисневого бюджету і вуглеводного метаболізму головного мозку з поліпшенням клініко-неврологічної симптоматики і більш швидким виходом пацієнтів зі стану декомпенсації з відновленням ясної свідомості.

Внесено науково-обґрунтовані корективи по оптимізації фармакометаболічної нейротропної інтенсивної терапії в пацієнтів з декомпенсованим цукровим діабетом із застосуванням антиоксиданту реамберину.

Ключові слова: декомпенсація цукрового діабету, кома, біоенергетика головного мозку, інтенсивна терапія, реамберин.

АННОТАЦИЯ

Карпенко Е.А. Особенности углеводного метаболизма и кислородного бюджета головного мозга у больных с декомпенсированным сахарным диабетом и его патогенетическая интенсивная терапия. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30. – анестезиология и интенсивная терапия. – Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, 2007.

Диссертация посвящена важной и актуальной медико-социальной проблеме – повышению эффективности лечения больных сахарным диабетом в стадии декомпенсации в состоянии прекомы и комы на основании изучения состояния биоэнергетики головного мозга и динамики показателей церебрального метаболизма в условиях традиционной интенсивной терапии и при сочетании ее с препаратом реамберин.

В результате проведенного исследования выявлены особенности изменений биоэнергетики головного мозга (кислородного бюджета и углеводного обмена) в зависимости от тяжести клинического течения заболевания и сопутствующей патологии. Установлено, что у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом без тяжелых нарушений жизненно важных органов и систем имеет место компенсированная биоэнергетическая гипоксия нейронов головного мозга, у пациентов с сопутствующей нефропатией – декомпенсированная обратимая и частично обратимая биоэнергетическая гипоксия, у больных в терминальном состоянии – декомпенсированная необратимая биоэнергетическая гипоксия клеток головного мозга.

Применение патогенетической интенсивной терапии в комбинации с энергокорректором реамберином в дозе 100мг/кг в сутки сопровождалось отчетливой положительной динамикой показателей кислородного бюджета и углеводного метаболизма головного мозга с улучшением клинико-неврологической симптоматики и более быстрым выходом пациентов из состояния декомпенсации с восстановлением ясного сознания.

Внесены научно-обоснованные коррективы по оптимизации фармакометаболической нейротропной интенсивной терапии у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом с применением антиоксиданта реамберина.

Ключевые слова: декомпенсация сахарного диабета, кома, биоэнергетика головного мозга, интенсивная терапия, реамберин.

SUMMARY

Karpenko E.A. Peculiarities of the cerebral carbohydrate and oxygen metabolism in patients with decompensated diabetes mellitus and its pathogenetic intensive therapy. – Manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.30 – anesthesiology and intensive care. – Donetsk State Medical University named after M.Gorkey, Donetsk, 2007.

The dissertation is devoted to the important and actual problem of improvement in the treatment of patients with decompensated diabetes mellitus at the state of precoma and coma based on study of cerebral bioenergetics and dynamics of the cerebral metabolism in condition of traditional intensive care treatment with involvement of drug – reamberin.

As a result of this investigation, the particular qualitative changes of cerebral bioenergetics (oxygen balance and hydrocabonate exchange) depending on heaviness of clinical condition and accompanying pathology were discovered. We have found that patients with decompensated diabetes mellitus without heavy changes in life important organs and systems have compensated bioenergetic hypoxia of cerebral neurons, patients with accompanying nephropathy – decompensated reversible or partially reversible hypoxia, patients in terminal state – decompensated irreversible bioenergetic hypoxia of cerebral cells.

Involvement of pathogenetic therapy in combination with energetic corrector reamberin in a dose of 100mg/kg per day was followed by clear positive dynamic of oxygen balance of cerebral hydrocabonate exchange with improved clinical neurological symptoms and more faster withdrawal from decompensated condition with recovering consciousness.

Science based corrections in optimization of metabolic neurotropic intensive therapy in patients with decompensated diabetes mellitus with involvement of antioxidant reamberin were introduced.

Key words: decompensation of diabetes mellitus, coma, bioenergetics of the brain, intensive therapy, reamberin.

КАРПЕНКО ЄВГЕНІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

Автореферат на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Відповідальний за випуск Колесніков А.М.

Підписано до друку \_\_\_\_\_\_\_2008. Формат 60х90/16.

Папір офсетний. Друк різографія.

Обл.- вид. арк. 0,90.

Тираж 100 прим. Замовл. №\_\_\_.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Надруковано в типографії ООО «Юго-Восток, ЛТД»

83055, Донецьк, вул.Щорса 17,

тел. 93-50-13

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>