



Білецький О.В.

ПРОБЛЕМА ЦЕНТРОГЕННОЇ ЛИХОМАНКИ У ПОСТТРАВМАТИЧНИХ НА ПОЄДНАНУ ТРАВМУ ТА ОДИН ІЗ ШЛЯХІВ ЇЇ ВИРІШЕННЯ В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ

КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова»

В 60 постраждалих на поєднану травму, одним з компонентів якої була тяжка черепно-мозкова травма протягом 10 діб досліджували ефективність усунення центральної лихоманки за допомогою трьох схем корекції. Пацієнти першої групи, числом 20, отримували на добу 3000 мг парацетамолу. Пацієнтам другої групи, також числом 20, застосовувався комбінований препарат, що містить янтарну кислоту, нікотинамід, інозин та рибовлавін. Препарат вводився внутрішньовенно в кількості 25 мл на добу. Разом з ним пацієнти отримували на добу 250 мг тіаміну. Пацієнти третьої групи, числом 20, окрім зазначених заходів для покращення тканинного дихання отримували на добу 600 мг антиоксиданта N-ацетилцистеїну. Знайдено достовірну перевагу усунення центральної лихоманки за допомогою заходів для покращення тканинного дихання. Найбільш ефективно виявилася схема лікування, що містила N-ацетилцистеїн.

Ключові слова: центральної лихоманка, поєднана травма, тяжка черепно-мозкова травма, тканинне дихання, янтарна кислота, антиоксидантна терапія.

ВСТУП

Роль лихоманки у виживанні постраждалих на тяжку поєднану травму ще й досі залишається чітко не визначеною. Як тривалі високі показники температури тіла, так і відсутність лихоманки асоційовані із зростанням кількості ускладнень та зменшенням виживаності [1, 2]. Механізми виникнення та тривання лихоманки надзвичайно численні. Лихоманка розвивається у відповідь на синтез і звільнення цитокінів та простагландинів білими клітинами крові, та внаслідок прямої дії екзогенних пірогенів та продуктів їх руйнування на центр терморегуляції, що знаходиться в гіпоталамусі [3-5]. Значна кількість випадків лихоманки зумовлена зміщенням «установочної точки» в гіпоталамусі, внаслідок чого змінюється співвідношення між інтенсивністю продукції та віддавання тепла тканинами організму [6]. При бактеріальних та вірусних інфекціях лихоманка є частковим наслідком функціонування Toll-рецепторів, які є ключовими рецепторами вродженої імунної системи [3, 7]. Важливим механізмом формування лихоманки є порушення сполучення (coupling) між процесами окислювального фосфорилування в мітохондріях, що веде до зменшення накопичення енергії у вигляді

аденозинтрифосфату та вільному її розповсюдженні в організмі в якості тепла (uncoupling) [3, 8, 9].

Вельми актуальну проблему в інтенсивній терапії являє усунення стійкої лихоманки у пацієнтів з тяжкою патологією головного мозку різноманітної етіології. Центральної лихоманка дуже складно піддається усуненню за допомогою нестероїдних протизапальних заходів та асоційована із високим ризиком негативного результату травми або захворювання [10, 11]. Одним з напрямів у вирішенні зазначеної проблеми є застосування заходів для покращення функціонування мітохондрій, завдяки чому досягається укріплення сполучення між окисленням та фосфорилуванням, збільшення енергетичної продукції та припинення нецільових енергетичних втрат [12]. Проте в складі такої терапії часто застосовуються заходи, що активують окислювальні процеси, разом з чим відбувається підвищення генерації вільних радикалів, які також беруть участь у порушенні сполучення між окисленням та фосфорилуванням [13, 14]. Розірвати це порочне коло – означає добитися успіху в усуненні лихоманки та відновленні мозку.

Активують фосфорилування окислення α-токоферол, тіамін, рибофлавін, ціанокоба-

ламін, убіхінон, карнозин, глутатіон, ацетилхолін, похідні аденозину, коензим А, іони калію, магнію, марганцю. До роз'єднувачів окислення і фосфорилування відносять продукти перетворення адреналіну (адренохром), паратгормон, прогестерон, соматотропін та аргінін-вазопресин, аскорбінову кислоту, довголанцюгові жирні кислоти, білірубін, іони гідроксонію, цинку й міді, а також вільні радикали. Класичними інгібіторами (традиційно використовуються в експериментальних моделях) окисного фосфорилування є ротенон, амітал, антимицин А, ціаніди, монооксид вуглецю, оцтовий альдегід, азид, 2-4-динітрофенол, пентахлорфенол та олігоміцин [12].

МЕТА

Вивчити ефективність усунення центральної лихоманки за допомогою заходів, що сприяють покращенню тканинного дихання й містять активатори окислювальних процесів, та порівняти результати зазначеної методики із додаванням до неї антиоксидантів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження включено 60 пацієнтів з синдромом гострої церебральної недостатності, що сформувався на тлі тяжкої черепно-мозкової травми ТЧМТ (n = 42) та геморагічного мозкового інсульту (n=18). У цих хворих в процесі спостереження і лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) виявлені ознаки центральної лихоманки. Інфекційне походження лихоманки було виключено, в основному, за допомогою рентгенографічного дослідження органів грудної клітини, при якому не було виявлено ознак інфільтрації легеневої тканини. При оцінці стану нирок і сечовивідних шляхів включалася наявність піурії. З першої доби надходження у ВІТ пацієнтам призначалася антибактеріальна терапія цефтріаксоном в дозі 4 грами на добу, проводилася щоденна санація трахеї, бронхів і порожнини рота, промивання сечового міхура розчинами антисептиків. Надалі проводилися дослідження гемокультури. Центрогенна лихоманка виявлялася вже в перші 48 годин після початку захворювання з урахуванням вказівок рідних і близьких пацієнтів, а також лікарів екстреної медичної допомоги. Пацієнти перебували на лікуванні у ВІТ загального профілю і у ВІТ відділення політравми. В останньому обстежувалися і лікувалися пацієнти, у яких домінуючим пошкодженням була ТЧМТ.

Із 60 хворих сформовано 3 групи дослідження. Пацієнти 1-шої групи числом 20, отримували інтенсивну терапію згідно рекомендацій експертів Brain Trauma Foundation (2016) (для постраждалих на ТЧМТ) та згідно Наказу №275 (2014) МОЗ України «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома,

аневризмальний субарахноїдальний крововилив)» [15, 16].

Пацієнтам 2-гої групи (також числом 20) окрім заходів інтенсивної терапії, що рекомендовані авторитетними протоколами, внутрішньовенно крапельно щоденно вводили 25 мл комбінованого препарату для покращення процесів тканинного дихання, в 10 мл якого міститься 1000 мг янтарної кислоти (сукцинату), 100 мг нікотинаміду, 200 мг інозину та 20 мг рибофлавіну. В нашому першому дослідженні ми застосовували зазначений препарат в дозі 20 мл на добу [12]. Проте в зв'язку із позитивним ефектом препарату, відсутністю побічних ефектів та появою в зарубіжній літературі повідомлень, що підтверджують доцільність застосування при пошкодженні головного мозку янтарної кислоти, ми підвищили дозу препарату на 25% на добу [13]. Окрім цього, пацієнтам 2-гої групи щоденно внутрішньовенно на 200 мл фізіологічного розчину вводилося 250 мг тіаміну, який разом з нікотинамідом суттєво покращує функціонування першого дихального мітохондріального комплексу [12, 17]. Прицільної антиокислювальної терапії пацієнти перших двох груп не отримували. У пацієнтів 3-ої групи, у відповідній кількості в 20 осіб, терапія відрізнялася тим, що разом з препаратами для покращення процесів тканинного дихання, основним компонентом яких був стимулятор мітохондріального окислення сукцинат, для профілактики негативного впливу підвищення активності вільнорадикальних реакцій щоденно застосовувався антиоксидант N-ацетилцистеїн.

N-ацетилцистеїн розглядається в якості потужного антиоксиданта, що сприяє зростанню рівня відновленого глутатіону. N-ацетилцистеїн виявляє не тільки нейропротекторний, а ще ангіопротекторний та гепатопротекторний ефекти. Препарат часто використовується в інтенсивній терапії для стимуляції продукції легеневого сурфактанту та покращення дренажування трахеобронхіального дерева через оптимізацію реології мокротиння, в зв'язку з чим призначається хворим з пневмоніями та трахеобронхітами, особливо при проведенні тривалої штучної вентиляції легень (ШВЛ). Клінічні дослідження підтверджують покращення результатів лікування постраждалих з ТЧМТ. Позитивний ефект N-ацетилцистеїну проявляється в покращенні стану когнітивних функцій. Із всього арсеналу антиокислювальних заходів, що вже тривалий час використовуються в експериментах та клінічній практиці, сучасні науковці вважають його найбільш ефективним [18, 19]. Пацієнтам 3-ої групи N-ацетилцистеїн вводили в дозі 600 мг на добу, в той час як хворі перших двох груп для

покращення дренажу бронхів отримували амброксол.

Для пацієнтів всіх груп дослідження для боротьби з центрогенною лихоманкою використовувався парацетамол, що проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Парацетамол застосовувався внутрішньовенно тричі на добу в дозі 1000 мг (1000 мгЧЗ рази на добу) [20]. При проведенні ШВЛ пентоталову кому не створювали. Адже барбітурати істотно негативно впливають на процеси нейронального мітохондріального окислення [12]. Нейровегетативний захист створювався за допомогою натрію оксibuтирату та наркотичних анальгетиків (морфіну гідрохлориду).

Моніторинг температури тіла проводився протягом 10 діб. Представлені результати розрахунку середньодобової температури тіла. Для перевірки розподілення на нормальність використовувався критерій Шапіро-Уїлка та критерій χ^2 -квадрат. При нормальному розподілі використовувався дисперсійний аналіз з параметричним критерієм множинних порівнянь Шеффе. При відсутності нормальності розподілу використовувалися непараметричні критерії множинних порівнянь Данна та Крускала-Уолліса. Наявність достовірних відмін констатували при значенні вірогідності збігу подій p , що менше 0,05. Результати дослідження оброблені за допомогою визначених методів сучасної математичної статистики з використанням програми «MedStat» (Україна, №10858) і представлені у вигляді $M \pm u$ (значення середньої статистичної величини \pm стандартне відхилення).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наглядно результати дослідження представлено на графіках, що відбивають динаміку

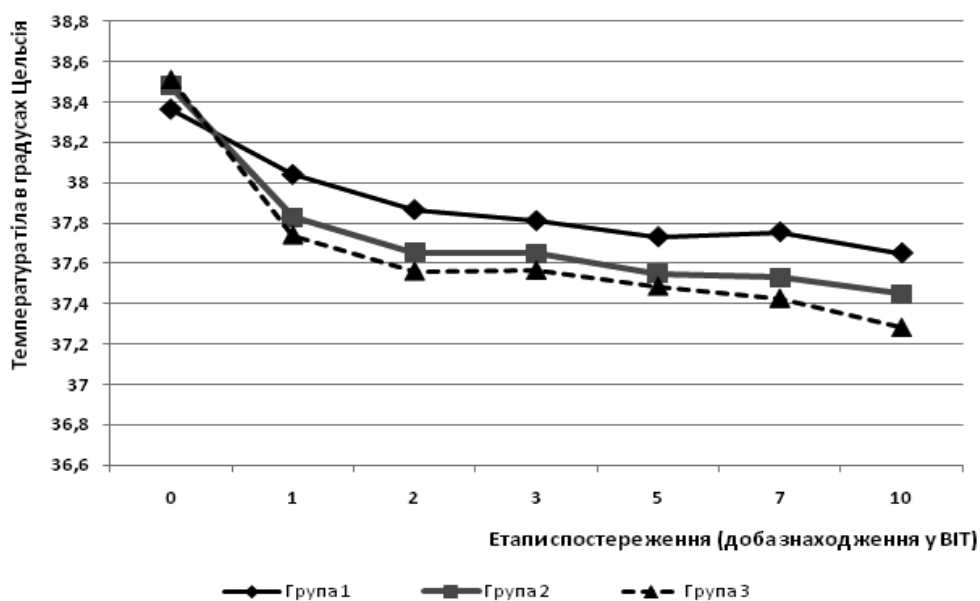


Рис.1. Динаміка середньої температури тіла в групах дослідження.

середньої температури тіла в постраждалих на ТЧМТ протягом 10 діб після надходження пацієнтів до реанімаційної зали клініки.

Більш докладно результати дослідження з порівнянням показників між групами за допомогою множинних критеріїв представлено в таблиці 1.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дослідження показало, що усунення центрогенної лихоманки у постраждалих на поєднану травму, одним з компонентів якої була ТЧМТ, за допомогою нестероїдних протизапальних заходів ефективним не було. А отже стан хворих протягом тривалого часу залишався вкрай тяжким. Адже в умовах неефективної енергетичної продукції сповільнюється відновлення організму при будь-якій патології. Нестача енергії призводить до порушення функціонування іонних насосів, внаслідок чого порушується функціонування клітинних мембран, зокрема мембран нейронів кори головного мозку, які відповідають за функцію свідомості. Тривала висока лихоманка асоційована із підвищенням інтенсивності катаболічних процесів: руйнуванням протеїнів, розвитком гіпопротеїнемії, внаслідок чого погіршується утримування рідини в судинах на утруднюються процеси кровообігу. Недостатність системного кровообігу впливає на об'ємний церебральний кровообіг та об'ємний кровообіг в інших органах, наприклад, у стінці кишківника, нирках та печінці, внаслідок чого посилюється інтоксикація та знижується ефективність ентєрального зондового харчування [1-3].

Включення до схеми інтенсивної терапії заходів для покращення тканинного дихання достовірно прискорює усунення центрогенної лихоманки. Адже при збільшенні сполучення

Таблиця 1. Порівняння змін середньої температури тіла в групах дослідження у постраждалих на ТЧМТ

Група/ доба	Доба	0	1	2	3	5	7	10
1 гр. t° тіла	М	38,37	38,04	37,87	37,81	37,73	37,76	37,65
	σ	0,24	0,2	0,17	0,14	0,2	0,17	0,17
2 гр. t° тіла	М	38,48	37,83	37,66	37,65	37,55	37,53	37,45
	σ	0,31	0,25	0,18	0,11	0,09	0,09	0,09
3 гр. t° тіла	М	38,51	37,74	37,56	37,57	37,49	37,43	37,28
	σ	0,33	0,27	0,13	0,14	0,09	0,13	0,13
p	1–2	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p	1–3	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p	2–3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

між мітохондріальним окисленням та фосфорилюванням відбувається накопичення енергії з меншими її тепловими втратами. Додавання до активаторів мітохондріального окислення (сукцинату) антиоксидантів покращувало температурний стан пацієнтів з ТЧМТ. У постраждалих 3-ої групи та 7-му та 10-ту добу середня температура тіла виявилася достовірно меншою (ближчою до нормальної) не тільки в порівнянні з хворими 1-ої групи, а й у порівнянні із пацієнтами 2-ої групи, яким такий потужний антиоксидант, як N-ацетилцистеїн, не застосовували. Отже шлях корекції процесів обміну в постраждалих на поєднану травму, що містить заходи для активації тканинного дихання та одночасно антиокислювальні коректори, має в інтенсивній терапії безсумнівні перспективи [12, 13].

ВИСНОВОК

Усунення центрогенної лихоманки у постраждалих на поєднану травму, одним з компонентів якої є ТЧМТ, являє складну та актуальну проблему інтенсивної терапії. Ефект застосування нестероїдних протизапальних заходів для усунення центрогенної лихоманки є явно недостатнім. Значне та достовірне збільшення ефективності нормалізації температури тіла досягається завдяки використанню в складі інтенсивної терапії заходів для покращення тканинного мітохондріального дихання. Зазначена терапія може включати щоденне введення 20-25 мл препарату, що містить янтарну кислоту, нікотинамід, інозин та рибофлавін. До цього комплексу заходів обов'язково додається тіамін. Ефективність такої терапії зростає при одночасному призначенні антиоксиданта N-ацетилцистеїну.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення ефекту використання комплексу заходів для покращення тканинного дихання та антиокислювальної терапії на динаміку кон-

центрації маркерів активності процесів вільно-радикального окислення та маркерів потужності антиокислювальної системи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Fever in Trauma Patients: Evaluation of Risk Factors, Including Traumatic Brain Injury* / V.Bengualid, G.Talari, D.Rubin [et al] // *American Journal of Critical Care*. – 2015. – Vol.24, №2. – e1-e5.
2. *Fever in Trauma Patients: Friend or Foe?* / Y.Mizushima, M.Ueno, K.Ishikawa [et al] // *Journal of Trauma*. – 2009. – Vol.67, №5. – P.1062-1065.
3. *The Pathophysiological Basis and Consequences of Fever* / E.J.Walter, S.Hanna-Jumma, M.Carraretto [et al] // *Critical Care*. – 2016. – Vol.20. – R.200.
4. *Guidelines for Evaluation of New Fever in Critically Ill Adult Patients: 2008 Update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America* / N.P.O'Grady, P.S.Barie, J.G.Bartlett [et al] // *Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol.36, №4. – P.1330-1349.
5. *Circiumaru B. A Prospective Study of Fever in the Intensive Care Unit* / B.Circiumaru, G.Baldock, J.Cohen // *Intensive Care Medicine*. – 1999. – Vol.25, №7. – P.668-673.
6. *Tansey E.A. Recent Advances in Thermoregulation* / E.A.Tansey, Ch.D.Johnson // *Advances in Physiology Education*. 2015. – Vol. 39, №3. – P.139-148.
7. *Role of Toll-Like Receptors in Bacterial and Viral Diseases – A systemic approach* / A.Das, P.Guha, D.Sen [et al] // *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. – 2017. – Vol.18, №4. – P.373-379.
8. *Nsiah-Sefaa A. Combined Defects in Oxidative Phosphorylation and Fatty Acid ω -Oxidation in Mitochondrial Disease* / A. Nsiah-Sefaa, M. McKenzie // *Bioscience Reports*. – 2016. – Vol.36, №2. – e 00313.
9. *Temperature Controls Oxidative Phosphorylation and Reactive Oxygen Species Production through Uncoupling in Rat Skeletal Muscle Mitochondria* / W. Jarmuszkiewicz, A.Woyda-Ploszczyca, A.Koziel [et al] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2015. – Vol.83. – P.12-20.
10. *Zawadzka M. Thermoregulation Disorders of Central Origin – how to Diagnose and Treat* / M.Zawadzka, M.Szmuda, M.Mazurkiewicz-Beldzinska // *Anaesthesiology Intensive Therapy*. – 2017. – Vol.49, №3. – P.227-234.
11. *Central Fever in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Predicting Factors and Impact on Outcome* / A.Honig, S.Michael, R.Eliahou [et al] // *BMC Neurology*. – 2015. – Vol.15 – P.6.
12. *Лечение пациентов с центрогенной лихорадкой с применением препаратов для устранения митохондриальной дисфункции* / В.В.Никонов, С.В.Курсов, А.В.Белецкий [и др.] // *Медицина неотложных состояний*. – 2016. – № 7(78). С. 51-55.
13. *Focally Perfused Succinate Potentiates Brain Metabolism in Head Injury Patients* / I.Jalloh, A.Helmy, D.J.Howe [et al] //

- Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* – 2017. – Vol.37, №7. – P.2626-2638.
14. *Effects of Excess Succinate on Cardiomyocyte Mitochondrial H2O2 Production and Cell Death / A.M.Williams, J.Olson, Y.Yan [et al] // The FASEB Journal.* – 2016. – Vol.30, №1. – Suppl. 1279.7
 15. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition / N.Carney, A.M.Totten, C.O'Reilly [et al] // Neurosurgery.* – 2017. – Vol.80, №1. – P.6-15.
 16. Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив) Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної / спеціалізованої, третинної / високо-спеціалізованої медичної допомоги та медичної реабілітації // Журнал неврології імені Б.М. Маньковського. – 2015. – №2. – С.71-90.
 17. *McLure K.G. NAD+ Modulates p53 DNA Binding Specificity and Function / K.G.McLure, M.Takagi, M.B.Kastan // Molecular & Cellular Biology.* – 2004. – Vol.24, №22. – P.9958-9967.
 18. *Efficacy of N-Acetyl Cysteine in Traumatic Brain Injury / K. Eakin, R.Baratz-Goldstein, C.G. Pick [et al] // PLoS One.* 2014. Vol.9, №4. e 90617.
 19. *Amelioration of Acute Sequelae of Blast Induced Mild Traumatic Brain Injury by N-acetyl cysteine: a Double-Blind, Placebo Controlled Study / M.E.Hoffer, C.Balaban, M.D.Slade [et al] // PLoS One.* 2013. Vol.8, №1. e54163.
 20. Курсов С.В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола (аналитический обзор) / С.В.Курсов, В.В.Никонов // Медицина невідкладних станів. – 2016. – №5(76). – С.27-35.

Белецкий А. В.

ПРОБЛЕМА ЦЕНТРОГЕННОЙ ЛИХОРАДКИ У ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ И ОДИН ИЗ ПУТЕЙ ЕЕ РЕШЕНИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

КУОЗ «Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи имени профессора А.И.Мещанинова»

Резюме. У 60 пострадавших с сочетанной травмой, одним из компонентов которой была тяжелая черепно-мозговая травма, в течение 10 дней исследовали эффективность устранения центрогенной лихорадки с помощью трех схем коррекции. Пациенты первой группы, числом 20, получали в сутки 3000 мг парацетамола. Пациентам второй группы, также числом 20 применялся комбинированный препарат, содержащий янтарную кислоту, никотинамид, инозин и рибофлавин. Препарат вводился внутривенно в количестве 25 мл в сутки. Вместе с ним пациенты получали в сутки 250 мг тиамин. Пациенты третьей группы, числом 20, кроме указанных мероприятий для улучшения тканевого дыхания получали в сутки 600 мг антиоксиданта N-ацетилцистеина. Обнаружено достоверное преимущество устранения центрогенной лихорадки с помощью средств для улучшения тканевого дыхания. Наиболее эффективной оказалась схема лечения, которая содержала N-ацетилцистеин.

Ключевые слова: центрогенная лихорадка, сочетанная травма, тяжелая черепно-мозговая травма, тканевое дыхание, янтарная кислота, антиоксидантная терапия.

Biletskiy O.V.

THE PROBLEM OF CENTRAL FEVER IN VICTIMS WITH A COMBINED TRAUMA AND ONE OF THE WAYS TO RESOLVE IT IN INTENSIVE CARE

Kharkiv City Clinical Hospital of Emergency Aid Named by Prof. O.I. Meshchaninov

Abstract. In 60 patients with a combined trauma, one of the components of which was a severe traumatic brain injury, within 10 days, the effectiveness of eliminating central fever with the help of three correction schemes has investigated. Patients of the first group, 20 in number, received 3000 mg of paracetamol per day. Patients of the second group, also number 20, used a combined preparation containing succinic acid, nicotinamide, inosine and riboflavin. The drugs administered intravenously in an amount of 25 ml per day. Together with him, patients received 250 mg of thiamine per day. Patients of the third group, 20, in addition to these measures to improve tissue respiration received on the day 600 mg of the antioxidant N-acetylcysteine. A significant advantage of eliminating central fever with the help of means for improving tissue respiration was found. The most effective treatment regimen, which contained N-acetylcysteine.

Key words: central fever, combined trauma, severe traumatic brain injury, tissue respiration, succinic acid, antioxidant therapy.