

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***CORELAȚII BIOCHIMICE ȘI
TERAPEUTICE LA PACIENȚII
POLITRAUMATIZAȚI CU FRACTURI
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. MARIA GREABU**

**Student-doctorand:
DORIANA LUPESCU**

2018

CUPRINS

Introducere.....	pag.1
I. Partea generală.....	pag.7
1 Politraumatisme- principii.....	pag.7
1.1 Definiția politraumatismului. Scorurile traumatice.....	pag.7
1.2 Elemente de fiziopatologie în politraumatisme.....	pag.11
1. Mecanisme pro- si anti-inflamatorii.....	pag.11
2. Coagulopatia acuta post-traumatica.....	pag.18
2. Markeri biochimici cu semnificatie clinica in politraumatisme.....	pag.25
3. Impactul profilului biochimic asupra tratamentului la politraumatizatii cu fracturi- metodele de Damage Control.....	pag.49
II. Contributia personala	
4. Ipoteza de lucru si obiectivele generale	pag.65
5. Metodologia generala a cercetarii.....	pag.70
6. Studiul 1- Descrierea profilului fracturilor la politraumatizati din punct de vedere al semnificatiei markerilor biochimici.....	pag.72
6.1. Introducere.....	pag.72
6.2. Material și metodă	pag.72
6.3. Rezultate.....	pag.73
6.4. Discutii.....	pag.77
6.5. Concluzii de etapa.....	pag.78
7. Studiul 2 - Descrierea profilului biochimic al pacientilor politraumatizati cu fracturi de bazin pentru identificarea unor markeri biochimici cu semnificatie terapeutica.....	pag.79
7.1. Introducere.....	pag.79
7.2. Material și metodă	pag.79
7.3. Rezultate.....	pag.84
7.4. Discutii.....	pag.106
7.5. Concluzii de etapa.....	pag.106

8. Studiul 3 - Descrierea profilului biochimic al pacientilor politraumatizati cu fracturi de diafiza femurala pentru identificarea unor markeri biochimici cu semnificatie terapeutica.....	pag.109
8.1.Introducere.....	pag.109
8.2.Material și metodă.....	pag.109
8.3.Rezultate.....	pag.112
8.4. Discutii.....	pag.129
8.5. Concluzii de etapa.....	pag.130
9. Cazuri clinice demonstrative.....	pag.132
10. Concluzii si contributii personale	pag.192
Lista abrevierilor.....	pag.198
Bibliografie.....	pag.200
Anexe	

REZUMATUL TEZEI

Una dintre caracteristicile medicinei moderne este reprezentată de schimbări majore în domeniul traumatologiei, determinate de creșterea numărului de traumatisme cu energie înaltă, cauzate atât de calamitățile naturale, cât și de accidente rutiere, de muncă, conflictele inter-umane și activitățile teroriste. Toate acestea au în comun leziuni severe ce afectează organe multiple, cele mai grave fiind politraumatismele, care pun în pericol viața pacienților atât imediat după accident, cât și la distanță, din cauza anumitor particularități fiziopatologice.

Mortalitatea și morbiditatea semnificativă, afectarea pacienților tineri, incidența considerabilă a complicațiilor și sechelelor, necesitatea unor spitalizări de lungă durată, cu multiple intervenții chirurgicale și îngrijiri complexe, toate acestea sunt aspecte pentru care tratamentul politraumelor este de o importanță majoră în medicina modernă.

În acest context se desfășoară o activitate susținută de cercetare în care sunt angrenați atât clinicieni, cât și specialiști din cercetarea clinică, de laborator și fundamentală, având în vedere multiplele aspecte încă neelucidate în acest domeniu. Deși nu s-a ajuns la un consens asupra definiției politraumei, profilul fiziopatologic al acesteia este abordat într-o manieră unitară de către literatura de specialitate. Cu toate acestea, există un aspect fundamental care suscită interesul, nefiind pe deplin clarificat, și anume stabilirea unor repere obiective individuale pe baza cărora să se delimiteze etapele terapeutice în politraumă; ghidurile de tratament existente oferă o serie de reguli generale, dar fără a indica repere în funcție de care să se stabilească, în cazul fiecărui pacient, indicația terapeutică într-un anumit moment evolutiv, aspecte cărora li se adresează prezenta lucrare de cercetare.

Motivația alegerii temei prezentei lucrări de cercetare constă în necesitatea identificării unor potențiale criterii individuale obiective pe baza cărora să se desfășoare diferitele etape terapeutice, având în vedere faptul că specialitatea de anestezie și terapie intensivă (ATI) este implicată activ în tratamentul politraumatismelor, în toate etapele acestora. Rolul medicului ATI este acela de a evalua permanent acești pacienți în ansamblul lor lezional și de a stabili, în cadrul echipei pluridisciplinare, magnitudinea impactului asupra organismului a fiecărui eveniment (fie el traumatic sau terapeutic) în așa fel încât pentru pacient acesta să reprezinte un beneficiu.

În acest context, studiind fiziopatologia politraumatismelor, importanța prezentei cercetări doctorale constă în faptul că, bazându-se pe elemente de cercetare fundamentală, își propune să abordeze aspecte cu profundă importanță practică, acestea putându-se ulterior reflecta în scăderea mortalității și morbidității la politraumă. Având în vedere caracteristicile epidemiologice, așa cum se va arăta în prezenta teză, tema este deosebit de actuală pentru toate sistemele de sănătate și asistență socială, și se încadrează în preocupările internaționale, europene și mondiale - nu întâmplător, ultimele manifestări științifice ale societăților de traumă și chirurgie de urgență au stabilit această temă ca fiind prioritară, iar Societatea Europeană de Traumă și Chirurgie de Urgență (ESTES - European Society of Trauma and Emergency Surgery) are o secțiune dedicată politraumatismelor; la acestea se adaugă particularitățile naționale și locale, iar Spitalul Clinic de Urgență (a cărui cazuistică a fost studiată) reprezintă una dintre unitățile etalon în tratamentul politraumei, al cărui colectiv este interesat de toate aspectele care vizează îmbunătățirea tratamentului acestor pacienți.

Problema majoră de cercetare abordată este reprezentată de *integrarea profilului biochimic în algoritmurile de diagnostic și tratament ale pacienților politraumatizați cu fracturi*, referitor la tipul de tratament în urgență și stadializarea tratamentului ulterior, pentru scăderea mortalității și incidenței complicațiilor. Aceasta a fost realizată printr-un studiu prospectiv al pacienților politraumatizați cu fracturi internați în Spitalul Clinic de Urgență București în perioada 01.12.2014 - 01.12.2017, cazurile fiind analizate în conformitate cu normele de etică medicală, din punct de vedere al unor criterii complexe: demografice, de scoruri traumatice, stabilitatea inițială (stabil, borderline, instabil, *in extremis*), tipul de tratament inițial al fracturii respectiv Early Total Care (ETC) sau Damage Control Surgery (DCS), profilul biochimic de inflamație acută și complicațiile sistemice, mergând până la deces.

În conformitate cu Metodologia de redactare stabilită în cadrul Școlii Doctorale a Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București, prezenta lucrare de doctorat are două părți: partea generală și cea specială. În partea generală este prezentată starea actuală a temei cercetate, pe baza unei documentări laborioase.

În Capitolul 1 sunt prezentate principiile ce guvernează definirea și tratamentul politraumei. Subcapitolul 1.1 prezintă aspectele relevante pentru prezenta lucrare de cercetare privind **Definiția politraumatismului și Scorurile traumatice**; astfel, pentru evaluarea severității traumelor, în scop prognostic și terapeutic, au fost descrise scalele și

scorurile traumatiche; cea mai folosită este scala AIS, numită *Abbreviated Injury Scale*; această scală descrie severitatea afectării diferitelor părți ale corpului, organe și sisteme, pe o scală între 1-6, și este corelată cu probabilitatea de deces. Pe baza AIS se construiește ISS (*Injury Severity Score*), care reprezintă suma pătratelor celor mai ridicate valori ale AIS în cele mai afectate trei regiuni ale corpului, politrauma fiind caracterizată de asocierea a *cel puțin două combinate cu potențial vital SAU un ISS mai mare sau egal cu 16*.

În Subcapitolul 1.2 sunt prezentate **Elementele de fiziopatologie** a politraumei relevante pentru prezenta cercetare doctorală și anume: Mecanismele pro- și anti-inflamatorii, și Coagulopatia acută post-traumatică.

Traumatismul declanșează o reacție neuro-endocrino-umorală numită *Reacție Sistemică Post-Agresivă (RSPA)*, a cărei amploare depinde de interacțiunea dintre energia agentului traumatic și rezistența organismului. În situația fracturilor diafizare izolate, acestea pot genera fie un impact sistemic minor, fie unul major (dezechilibru sistemic, mergând până la punerea în pericol a vieții pacientului, de exemplu fracturile de femur, fracturile instabile de bazin, traumele complexe).

Elementul fiziopatologic ce determină gravitatea politraumelor este reprezentat de apariția unui *Sindrom de Răspuns Inflamator Sistemic (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome)*, ce nu reprezintă o însumare a RSPA individuale, ci este rezultatul interacțiunii acestor reacții, ce se potențează reciproc; SIRS poate afecta organe și sisteme care nu sunt afectate de trauma inițială, ci suferă numai prin această verigă fiziopatologică, specifică politraumei, dar afectarea este atât de puternică încât poate conduce la insuficiență organică multiplă (MSOF - Multiple System Organ Failure), cu decesul pacientului.

Opuându-se fenomenelor din cadrul SIRS, apare ceea ce literatura denumește Sindrom de Răspuns Antiinflamator Compensator (CARS - Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome), care cuprinde totalitatea fenomenelor prin care organismul tentează restabilirea homeostaziei. În evoluția politraumei, nu există o demarcație foarte clară din punct de vedere temporal între SIRS și CARS întrucât ele nu se succed, ci coexistă, și raportul dintre ele variază, fiind de obicei complementare; în acest context, pot surveni interferențe care să agraveze tulburările deja generate de traumă, care agravează SIRS, și care sunt denumite generic “second hit”.

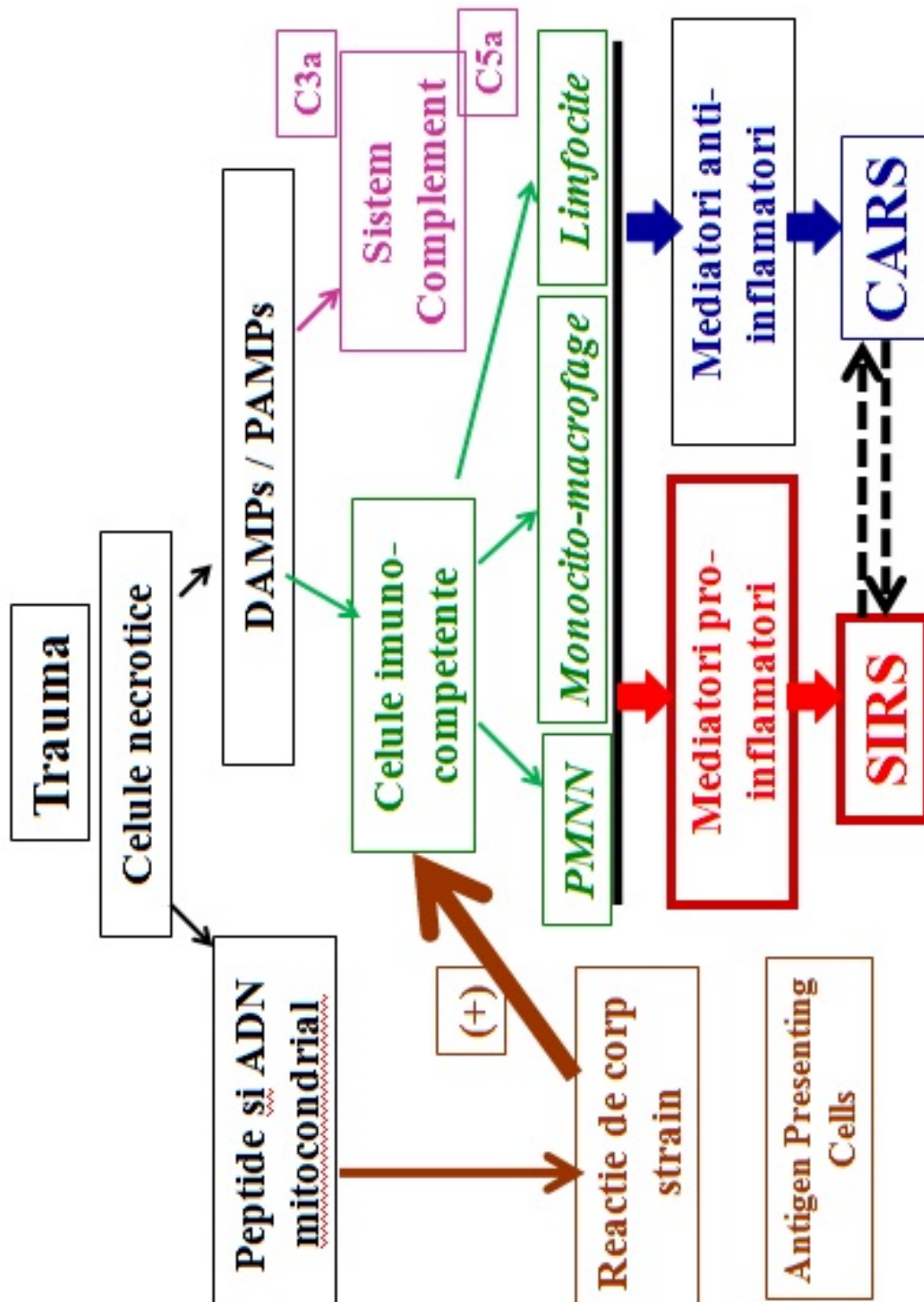


Figura 1 - Mecanisme fiziopatologice în politraumă

În contextul evidențierii stadiului cunoașterii actuale, prezenta cercetare doctorală trece în revistă **Markerii biochimici** ai răspunsului sistemic pro-inflamator, ce pot fi didactic clasificați în:

I. *proteine de fază acută* (APP – acute phase proteins) : PCR – Proteina C Reactivă, procalcitonina, fibrinogenul, LBP – lipopolysaccharide-binding protein, A1-anti-tripsina, ceruloplasmina, protrombina.

II. *citokine*, principalii mediatori implicați în răspunsul pro-inflamator care, din punct de vedere al momentului când acționează, sunt:

- Citokine de fază supra-acută - Tumoral Necrosis Factor α (TNF α) și Interleukina 1 β (IL-1 β);
- Citokine de fază subacută - care acționează în următoarele ore: Interleukina 6 (IL-6), Interleukina 8 (IL-8), Macrophage Migratory Factor (MMF), Neutrophil Activating Peptide (NAP), High Motility Group Protein 1 (HMG-1);
- Citokine de fază secundară: IL-12, IL-18, Interferon- γ (IFN- γ) Modulating Cytokines.

III. *fosfolipidele*, generate consecutiv activării fosfolipazelor A2 (PLA2) și (PLC), care duc la eliberarea și metabolizarea acidului arahidonic, în Prostaglandina E2 (PGE2), leucotriena B4 (LTB4), tromboxan.

Deși reacția inflamatorie constituie răspunsul normal la agresiune, în politraumă elementul de patogenitate este *intensitatea* acesteia, concretizată prin apariția SIRS. Definiția standard a SIRS, așa cum este prezentată în literatura de specialitate, se referă la existența a cel puțin doi parametri dintre următorii:

1. Tahicardie, cu ritm (alură ventriculară AV) $> 90/\text{min}$;
2. Tahipnee, cu alură respiratorie (AR) $> 20\text{ min}$, hiperventilație cu diminuarea presiunii parțiale arteriale a CO₂ (PaCO₂) sub 32 mmHg;
3. Temperatura corporală $>38\text{ grd C}$ sau $<35\text{ grd C}$;
4. Leucocitoză $>12.000/\text{mm}^3$ sau leucopenie $< 4.000/\text{mm}^3$, sau granulocite neutrofile (forma tânără) $\geq 10\%$.

Fenomenul opus SIRS, hipo-inflamația, CARS se realizează pe baza următoarelor componente: sinteza de mediatori anti-inflamatori (IL-4, IL-10, TGF- β , inhibitori naturali ai receptorilor TNF, IL-1 și IL-13), fenomenul de “toleranță endotoxinică” și depleția limfocitară.

Coagulopatia acută post-traumatică este descrisă în Subcapitolul 1.2.2, fiind relevantă pentru abordarea politraumei, având în vedere faptul că 30-40% din decesele post-traumatice seunt cauzate de sângerări, și că la baza a peste 50% din aceste decese se află coagulopatia, termenul consacrat în literatură fiind de “Acute Traumatic Coagulopathy” (ATC); lucrarea prezintă cauzele și fazele evolutive ale ATC, dar și interrelația cu SIRS și CARS, subliniind faptul că mecanismele responsabile de deces sunt: consumarea factorilor de coagulare (coagulopatia de consum), cu apariția statusului hipocoagulant, și activarea fibrinolizei. La baza acestora stau:

I. Disfuncția mecanismelor anticoagulante naturale - sistemul trombină - trombomodulină-proteina C, autoheparinizarea endogenă (prin dezorganizarea glicocalixului), activarea trombinei, cu consumarea factorilor coagulării;

II. Disfuncția plachetară, cu scăderea contribuției plachetare la stabilitatea cheagului, demonstrată prin trombelastometria rotațională (ROTEM), constând în afectarea agregării plachetare, și defecte ale metabolismului energetic referitoare la producerea de ATP și activarea adenilat-ciclazei;

III. Consumarea fibrinogenului și hiperfibrinoliza care, conform studiilor actuale, reprezintă mecanismul esențial al CTI, mortalitatea post-traumatică fiind direct asociată cu liza cheagului.

În concluzie, post-traumatic se produce o alterare a echilibrului fluido-coagulant, cu atât mai evidentă în cazul politraumatismelor, cu cât severitatea leziunilor este mai mare, și care poate evolua de la anti-coagulant (până la a pune în pericol viața pacientului prin sângerare) la pro-coagulant (generând un status trombo-embolic ce poate fi, la rândul său, fatal), motiv pentru care, în cadrul prezentei cercetări doctorală, o serie dintre markerii ce vor fi analizați se adresează și echilibrului fluido-coagulant la pacienții politraumatizați cu fracturi.

Al doilea capitol al lucrării se referă la **Markerii biochimici cu semnificație clinică în politraumatisme**, prezența referitor la aspectele relevante pentru ipotezele de lucru, adică din punct de vedere al semnificației de monitorizare sau predictiv-evolutive, în cazul acestor pacienți. Având în vedere complexitatea și pleiomorfismul acțiunilor acestor compuși, sunt analizate principalele caracteristici ale următorilor markeri:

- *Interleukina 1 β (IL-1 β)*, care are acțiune pro-inflamatorie producând: creșterea permeabilității capilare, stimularea hematopoiezei, activarea limfocitelor și macrofagelor și stimularea producerii de TNF- α , împreună cu care acționează sinergic inducând: febră,

hipotensiune arterială, creșterea adezivității celulare endoteliale, a chemotaxis-ului și diapedezei PMN și macrofagelor ;

- *IL-1ra*: Nivelurile de IL-1ra anti-inflamator alveolar sunt semnificativ crescute la pacienții cu risc înalt de ARDS, comparativ cu pacienții cu risc scăzut;

- *Interleukina 6 (IL-6)*, are efect dual, atât pro-, cât și anti-inflamator, iar concentrațiile sale serice se corelează cu ISS, cu incidența MODS, ARDS sau sepsis, și cu evoluția. Studiile actuale au arătat că nivelul IL-6 la internare și în ziua 1 post-operator se corelează puternic atât cu ISS (scorul de severitate a leziunilor) cât și cu necesarul de tratament în terapie intensivă, cu gravitatea leziunilor suferite, iar creșterea aceasta este accentuată de intervenții chirurgicale și complicații, fiind parțial responsabilă pentru sindromul de răspuns inflamator sistemic exagerat manifestat ca ARDS și MODS, observate uneori după traumă;

- *Proteina C Reactivă (PCR)* este considerată o “proteină de fază acută”, indicator al reacției la stimulii reprezentați de infecție, inflamație sau distrugerii tisulare (caracteristice traumatismelor). În traumă, PCR crește progresiv, atingând peak-ul în zilele 3-6, după care scade progresiv, atingând 80% din valoarea de peak în ziua 14, fiind un indicator evolutiv potențial util;

- *Lactatul seric*: indicator al hipoperfuziei tisulare, lactatul seric este considerat drept un marker pentru evoluția politraumatizaților, mai ales după descrierea noțiunii de POH (Persistent Occult Hypoperfusion), considerată a fi un factor de risc pentru o evoluție nefavorabilă;

- *Acidul arahidonic* – provine din fosfolipidele membranare, sub acțiunea fosfolipazei (stimulată în inflamație), și are semnificație biologică prin intermediul metaboliților săi, rezultați din următoarele căi metabolice:

- A. Calea ciclooxygenazei, din care rezultă prostaglandinele D_2 (PGD_2), PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 - vasodilatator care inhibă agregarea plachetară și leucocitară și tromboxanul - vasoconstrictor și unul dintre cei mai puternici agreganți plachetari, dar și leucocitari (Figura 2);

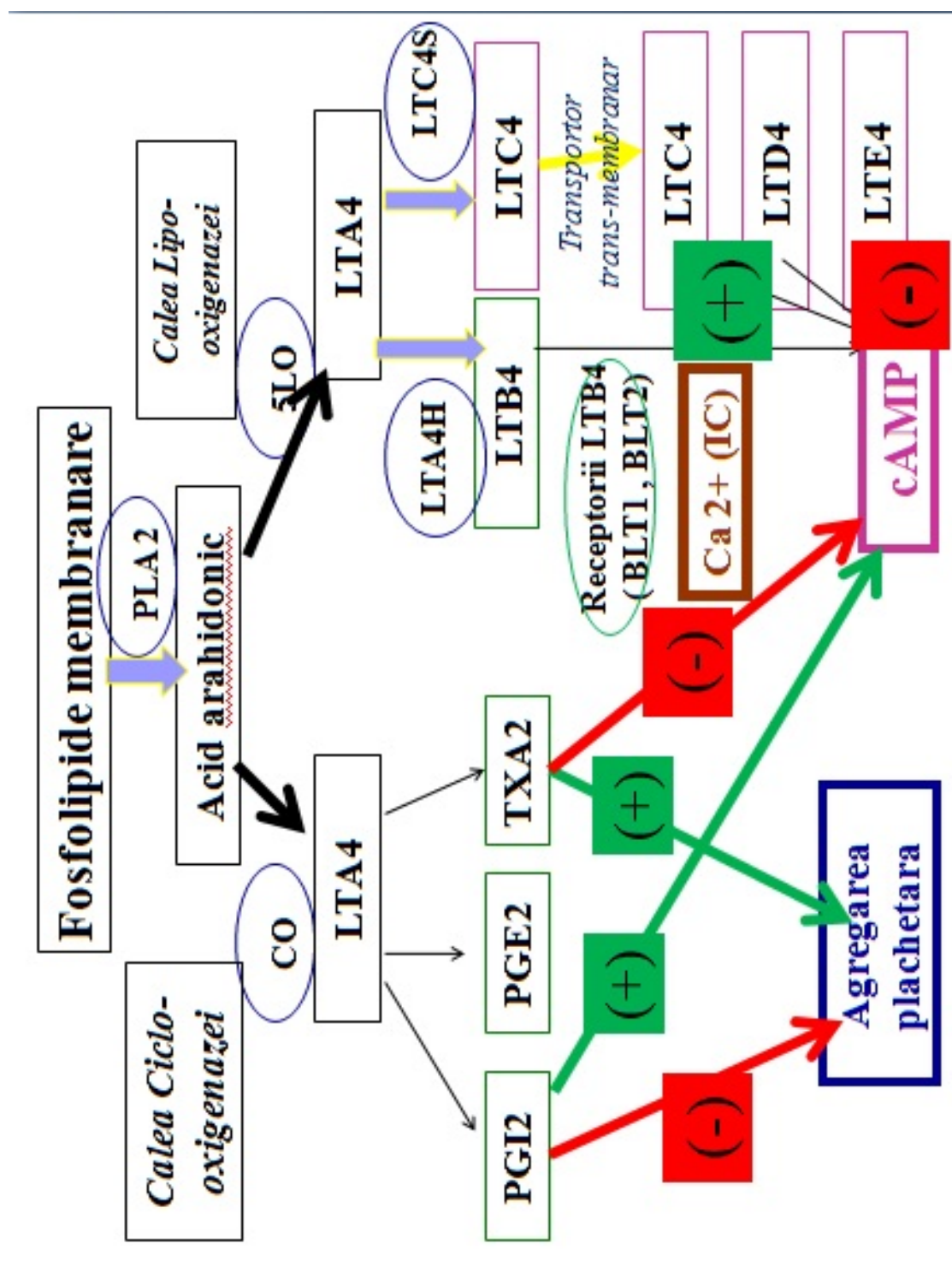


Figura 2 - Principalele căi metabolice ale acidului arahidonic

B. Calea lipooxigenazei, din care rezultă leucotrienele, cea mai importantă fiind Leucotriena B₄ (LTB₄) mediator lipidic puternic pro- inflamator ce crește la politraumatizații cu ARDS;

C. Calea citocrom P450 - epo-oxigenazei - în curs de studiere

-*Sistemul Complement (SC)* este parte componentă a sistemului imun nativ care crește capacitatea anticorpilor și fagocitelor de a lega și îndepărta microbii și celulele necrozate, având în același timp funcție de stimulare a inflamației. În acest capitol sunt prezentate căile de activare, componentele SC și acțiunile lor, principalele fiind:

- a. creșterea permeabilității capilare prin intermediul histaminei
- b. chemotactismul neutrofilelor
- c. opsonizarea bacteriilor
- d. activarea plachetară

Consecutiv politraumatismelor, se produce o disfuncție a sistemului Complement, descrisă de literatura de specialitate drept "Complementopatie", și a cărei caracteristică majoră este scăderea capacității hemolitice a complementului (CH₅₀); aceasta fost evidențiată în ziua a 4-a post-traumatic și scade după ziua a 7-a, având o contribuție importantă la producerea dezechilibrului fluido-coagulant. De asemenea există o implicare majoră a SC în generarea răspunsului inflamator, cu importanță majoră în politraume, ce se exercită prin intermediul fragmentelor C_{3a}, C_{4a} și mai ales C_{5a}, care cresc chemotactismul, produc contracția musculaturii netede, cresc permeabilitatea vasculară, element esențial în inflamație, și stimulează sinteza moleculelor de adeziune.

Sistemul complement a fost corelat și cu sistemul DAMP-PAMPs, cu alarminele, cu "heat-shock proteins" (HSPs), annexinele, defensinele, precum și cu proteina S100 și proteina HMGB1. Fără a se dori o prezentare exhaustivă a mecanismelor fiziopatologice responsabile de particularitățile politraumei, acest capitol a scos în evidență faptul că la baza acestora stau procese în primul rând biochimice, unele dintre ele cunoscute în totalitate, marea lor majoritate însă necesitând încă cercetări suplimentare.

Impactul profilului biochimic asupra tratamentului la politraumatizații cu fracturi este prezentat în Capitolul al 3-lea al tezei sub aspectul **Metodelor de Damage Control**. Acest aspect este relevant din multiple motive: primul este cel epidemiologic, datele din literatură citate în lucrare arătând creșterea numărului de traume majore, simultan cu o mortalitate încă semnificativă, chiar dacă în scădere față de perioada 1998-2003 cu aproape 50%; de asemenea, menținerea la un nivel ridicat a incidenței

politraumelor cu fracturi demonstrează importanța temei alese în contextul menținerii sănătății publice.

Mortalitatea în politraumă are o distribuție trimodală:

- Mortalitatea imediată, în primele minute post-traumatic (50% din mortalitatea globală în politraumă), prin leziuni neurologice, viscerale și vasculare incompatibile cu viața;
- Mortalitatea precoce, în primele ore (30% din mortalitatea globală în politraumă), cauzată de hematoamele intracraniene și leziunile toraco-abdominale;
- Mortalitatea tardivă (20% din mortalitatea globală în politraumă) - prin complicații sistemice, de tip MSOF, care devin letale în zile/săptămâni.

Evoluția favorabilă a pacientului este legată, așadar, de intervenția sinergică a mecanismelor de apărare ale organismului și a demersului terapeutic; datorită echilibrului precar între fenomenele nocive și cele de vindecare, orice intervenție care re-înțiază sau exacerbează fenomenele inflamatorii va înclina negativ balanța și va crește riscul de apariție a unei complicații. Acest fenomen, cu semnificație uneori letală în politraumatisme a dus la stabilirea în mod convențional a următoarelor entități:

- “first hit”- este reprezentat de primul stimul nociceptiv, traumatismul însuși;
- “second hit” - acest termen definește orice circumstanță care agravează fenomenele fiziopatologice deja declanșate de traumă, cum sunt:
 - Intervențiile chirurgicale laborioase, cu delabrări tisulare extensive, sângerări considerabile, stări de hipotermie, intervenții chirurgicale tardive după leziuni neglijate, ca manopere invazive;
 - Leziuni de ischemie/reperfuzie sau necrozarea secundară a unor țesuturi sau organe, care inițial nu păreau afectate;
 - Infecțiile.

Referitor la fenomenul de “second hit”, trebuie să identificăm parametrii funcție de care este caracterizată evoluția pacientului, subliniindu-se importanța nivelului seric al citokinelor pro-inflamatorii IL-6 și IL-1, ceea ce a constituit motivul pentru care acestea au fost alese pentru a fi studiate în mod particular în această cercetare doctorală.

La baza tuturor acestor corelații stau caracteristicile fiziopatologice ale politraumei, motiv pentru care orice gest terapeutic la acești pacienți trebuie să fie astfel indicat și executat încât să nu constituie un “second hit”. Acesta este principiul care stă la baza “Damage Control”-ului, constând în efectuarea oricărei manevre diagnostice și de

tratament încât să se asigure supraviețuirea pacientului, și cu impact sistemic minim, urmând ca intervențiile ample să fie efectuate atunci când starea pacientului o permite.

Ghidurile terapeutice stabilesc o serie de etape în tratamentul politraumei, care se efectuează simultan cu procesul de evaluare: etapa de pre-spital, etapa de triaj, evaluarea primară (conform algoritmului ABCDE) și resuscitarea, evaluarea secundară și tratamentul în urgență, monitorizarea după resuscitare și intervențiile de urgență, și tratamentul definitiv (Total Care).

Efectuarea tratamentului în urgența depinde de statusul pacientului, așa cum rezultă din evaluarea primară, pe baza scorurilor traumatice la nivelul aparatelor și sistemelor și a constantelor biologice; în mod curent, se acceptă existența a 4 categorii de pacienți: stabili, borderline, instabili și *in extremis*.

Consecutiv evaluării, din punct de vedere al tratamentului leziunii aparatului locomotor, pacientul trebuie încadrat în una dintre categoriile:

A. Leziunea traumatică scheletică are impact sistemic și necesită intervenție chirurgicală în urgență; tratamentul acestor leziuni face parte din categoria măsurilor „life saving”:

- a. Leziunile de bazin care afectează stabilitatea hemodinamică a pacientului
- b. Sindromul de compartiment al membrelor
- c. Traumele complexe ale membrelor, însoțite de leziuni extensive de părți moi - fracturile deschise severe (de grad III), fracturile / luxațiile asociate cu leziuni vasculare, traumatismele prin strivire
- d. Fracturile de diafiză femurală

B. Leziunea traumatică nu are impact sistemic și nu necesită intervenție chirurgicală imediată - fractura va fi redusă și imobilizată în urgență, urmând ca efectuarea intervenției să se realizeze atunci când pacientul este stabil hemodinamic, astfel încât intervenția să nu reprezinte pentru pacient un “second hit”.

De principiu, atitudinea actuală este încadrată în următoarele reguli: dacă este necesară o intervenție chirurgicală în urgență, atunci se aplică principiul de evaluare a riscurilor și beneficiilor, și de alegere a metodei în care beneficiile exced riscurile, transpunere a principiului hipocratic “Primum non nocere”.

- Dacă pacientul este încadrat în categoria “stabil”, atunci se poate efectua stabilizarea definitivă per primam;

- Dacă pacientul este instabil, se alege metoda cea mai puțin invazivă de stabilizare, adică se folosește o metodă de tip “Damage Control”; aceeași atitudine este recomandată și la pacienții borderline, având în vedere riscul ca aceștia să devină instabili dacă o intervenție laborioasă suprasolicită resursele organismului;

- Dacă pacientul este “*in extremis*”, atunci nu se recomandă efectuarea niciunei intervenții (cu excepția celor de resuscitare imediată) până când acest status nu se ameliorează.

Trebuie subliniat faptul că starea pacientului trebuie reevaluată în repetate rânduri, având în vedere faptul că fenomenele fiziopatologice specifice politraumei pot oricând activa un lanț de reacții sau altul, ceea ce se traduce printr-o potențială modificare a statusului pacientului, cu maximum de probabilitate a se produce după orice intervenție externă sau internă; atât leziunile traumatice în evolutivitatea lor, cât și orice gest terapeutic pot avea acest efect, motiv pentru care unul din elementele cheie la acești pacienți, la care este necesară adaptarea permanentă a tratamentului la statusul lor, este tocmai cunoașterea în permanență a acestui status.

Astfel, se recomandă a fi monitorizați, următorii parametri care, dacă ating valorile critice descrise mai jos, sunt indicatori de risc crescut pentru dezvoltarea MSOF:

- Trombocitopenia sub 90000/mm³
- I/O (balanța hidrică Input/Output) - creșterea peste 5l / primele 6 ore
- Debitul urinar sub 50 ml / oră
- Lactatul seric > 2,5 mmol/L
- Excesul de baze > 8 mmol/L
- Necesarul transfuzional > 3 U/oră
- Pao₂/Fio₂ < 250
- Vârsta peste 55 ani [193]

Tratamentul fracturii de femur la politraumatizați

În ceea ce privește acest aspect, au fost prezentate: impactul sistemic, demonstrat de evoluția markerilor biochimici, ai diferitelor metode de stabilizare: Complexele Trombină-Antitrombină (TAT), t-PA (Tissue plasminogen activator), Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), IL-6, IL-1β și IL-8, IL-10 și TNF-α – nu au prezentat creșteri semnificative după DCS. În ceea ce privește impactul sistemic al metodei de tratament, s-au demonstrat niveluri serice crescute ale IL-6 la stabilizarea intramedulară per primam, în

timp ce la folosirea DC (EF urmată de stabilizare centromedulară), IL-6 seric nu a crescut, dovedind valoarea protectivă a stabilizării secvențiale a DC.

Leziunile de bazin la politraumatizați

Sunt grevate de o mortalitate considerabilă (10% chiar în condițiile aplicării metodelor moderne de tratament), din cauza riscului major de sângerare și a leziunilor visceral asociate. Tratamentul fracturii de bazin la politraumatizați se face în funcție de stabilitatea hemodinamică a pacientului și cea mecanică a leziunii, delimitându-se astfel 4 categorii de pacienți:

a. Stabili hemodinamic, cu fractură stabilă de bazin, la care nu este necesară nici o intervenție chirurgicală;

b. Instabili hemodinamic (incluzând „borderline”), cu fractură stabilă de bazin, la care trebuie căutată sursa instabilității hemodinamice, care nu este reprezentată de leziuni osoase, ci este fie extrapelvină, fie intrapelvină, arterială sau venoasă; în această situație, stabilizarea hemodinamică se face prin manevre adresate sursei (packing, angiografie);

c. Stabili hemodinamic, cu fractură instabilă de bazin, situație în care se poate practica stabilizarea printr-o metoda de ETC, și

- Instabili hemodinamic (incluzând „borderline”), cu fractură instabilă de bazin, situația cea mai complexă în care se poate presupune că sursa instabilității hemodinamice este fractura de bazin, motiv pentru care se practică stabilizarea acesteia printr-o metoda de DC (inițial „pelvic binder” și apoi o metodă chirurgicală), dar trebuiesc identificate și tratate și alte surse de sângerare, intrapelvine (venoase sau arteriale) sau extrapelvine (toraco-abdominale).

În oricare dintre situațiile în care este indicat DCS, o problemă care trebuie analizată este alegerea MOMENTULUI stabilizării definitive, care trebuie să țină seama de faptul că nu există reguli temporale precise, și că starea pacientului este cea care trebuie să dicteze momentul unei noi agresiuni chirurgicale, existând o serie de markeri biochimici folosiți pentru a stabili momentul intervenției definitive.

În activitatea clinică zilnică există o serie de recomandări pentru stabilizarea fracturilor la astfel de pacienți, care să reflecte particularitățile reactive corespunzătoare grupei în care sunt încadrați. Astfel, se apreciază că următoarele condiții trebuiesc îndeplinite pentru a putea practica stabilizarea definitivă:

- Fără semne de infiltrare pulmonară sau de progresie a acesteia 48 ore anterior intervenției
- Balanța fluidelor zero sau negativă 48 ore anterior intervenției
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250 \text{ mmHg}$ 24 ore anterior intervenției
- $\text{PAP} < 24 \text{ mmHg}$
- $\text{PIP (Peak Inspiratory Pressure)} < 35 \text{ cm H}_2\text{O}$
- Trombocite $> 95000/\text{mmc}$
- Leucocite > 2000 sau $< 12.000/\text{mmc}$, fără semne de sepsis
- Presiunea intracraniană $15 \text{ cm H}_2\text{O}$
- CT cerebral stabilizat, fără semne de higromă

Așadar, referitor la prezenta cercetare, se poate concluziona că importanța markerilor biochimici în eșalonarea tratamentului pacientului politraumatizat cu fracturi, așa cum este reflectată în literatura de specialitate, este reprezentată de:

- a. Recunoașterea naturii inflamatorii inițiale a proceselor fiziopatologice din politraumatisme, a căror intensitate influențează semnificativ evoluția pacientului și ghidează tratamentul;
- b. Evaluarea statusului pacientului și încadrarea acestuia în una dintre categoriile: stabil, borderline, instabil, și în extremis;
- c. Aplicarea principiului *Damage Control*- și în alegerea unui anumit tip de stabilizare osoasă la fracturile instabile;
- d. Alegerea momentului în care se poate opta pentru conversia la stabilizarea definitivă.

A doua parte a lucrării conține **Contribuția personală**; Capitolul 4 descrie **Ipoteza de lucru și obiectivele generale**.

Motivația alegerii acestei teme rezidă în următoarele:

1. Creșterea, în ultimii ani, a numărului de traumatisme cu energie înaltă, producând leziuni din ce în ce mai grave, mai ales politraumatisme, aspect responsabil de *creșterea impactului socio-economic și profesional* individual și la scară globală.
2. *Nevoia de standardizare a tratamentului pe baza unor criterii obiective.*
3. Realizarea, la scară națională, a unui *algoritm uniform de diagnostic și tratament* aplicabil serviciilor de traumatologie din țara noastră, structurând etapele de evaluare clinică și paraclinică și tipurile de tratament aplicabil în fiecare dintre etapele evolutive.

Pe baza acestor probleme au fost enunțate următoarele *Ipoteze de lucru*, ce au fost verificate în prezenta cercetare doctorală:

Ipoteza 1. Există parametri biochimici care pot fi *corelați cu evoluția* pacientului politraumatizat

Ipoteza 2. Există parametri biochimici care pot fi folosiți pentru a *conduce tratamentul* politraumatizatăului

Obiectivele prezentei cercetării doctorale sunt:

- Definirea profilului biochimic al politraumatizatăului, constând în parametrii biochimici absolut obligatorii pentru monitorizarea eficientă a pacientului.
- Identificarea markerilor biochimici cu valoare terapeutică, ca fiind acei compuși ce pot indica momentul în care pacientul politraumatizat este apt pentru o anumită etapă de tratament și tipul de tratament, funcție de raportul risc beneficiu, astfel încât să se optimizeze intervenția terapeutică, adică să se poată folosi calea care aduce cele mai mari beneficii cu cele mai mici riscuri pentru pacient.

Metodologia generală a cercetării este prezentată în **Capitolul 5** al Tezei de doctorat. Ipotezele de lucru au fost verificate printr-un studiu prospectiv de tip transversal efectuat asupra politraumatizaților cu fracturi tratați în Clinica de Ortopedie - Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgență București în perioada 01.11.2014 - 01.11.2017, rezultând astfel:

- studiul 1 – Descrierea profilului fracturilor la politraumatizați din punct de vedere al semnificației markerilor biochimici
- studiul 2 - Descrierea profilului biochimic al pacienților politraumatizați cu fracturi de bazin pentru identificarea unor markeri biochimici cu semnificație terapeutică
- studiul 3 - Descrierea profilului biochimic al pacienților politraumatizați cu fracturi de diafiză femurală pentru identificarea unor markeri biochimici ce pot avea semnificație terapeutică.

În lucrare sunt descrise modul de colectare și de analiza statistică a datelor, cu ajutorul suportului tehnic oferit de programul SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences); pe lângă analiza descriptivă a variabilelor, a fost folosit și tabelul încrucișat și testul chi-pătrat. Pragul de semnificație statistică pentru rezultatele testului s-a considerat la $p < 0.005$. Pentru testarea corelațiilor existente între diverși parametri s-au folosit metoda ANOVA, testul Bonferroni și Curba ROC (**R**eceiver **O**perating **C**haracteristics)

Capitolul 6 al tezei prezintă **Studiul 1 - Descrierea profilului fracturilor la politraumatizați din punct de vedere al semnificației markerilor biochimici**, al cărui obiectiv specific a fost evaluarea incidenței și stratificarea diferitelor tipuri de fracturi în contextul politraumatismelor funcție de impactul sistemic. Din totalul acestor pacienți, 310 (55.7%) au avut menționată în diagnostic cel puțin o leziune afectând aparatul locomotor, cu mențiunea că, deoarece unii dintre pacienți au avut mai multe tipuri de fracturi, au fost diagnosticate 460 fracturi; în ceea ce privește tipurile de fracturi întâlnite în lotul studiat, acestea sunt prezentate în Figura 3.

Din această figură se observă faptul că cea mai frecventă leziune a aparatului locomotor în lotul de pacienți politraumatizați studiat este reprezentată de fractura de diafiză femurală, urmată de fracturile de bazin, dar și faptul că fracturile cu impact sistemic major (diafiză femurală, bazin, traume complexe, gambă) au reprezentat 83.7% din totalul fracturilor, fapt ce poate fi explicat prin energia mare ce stă la baza apariției politraumei.

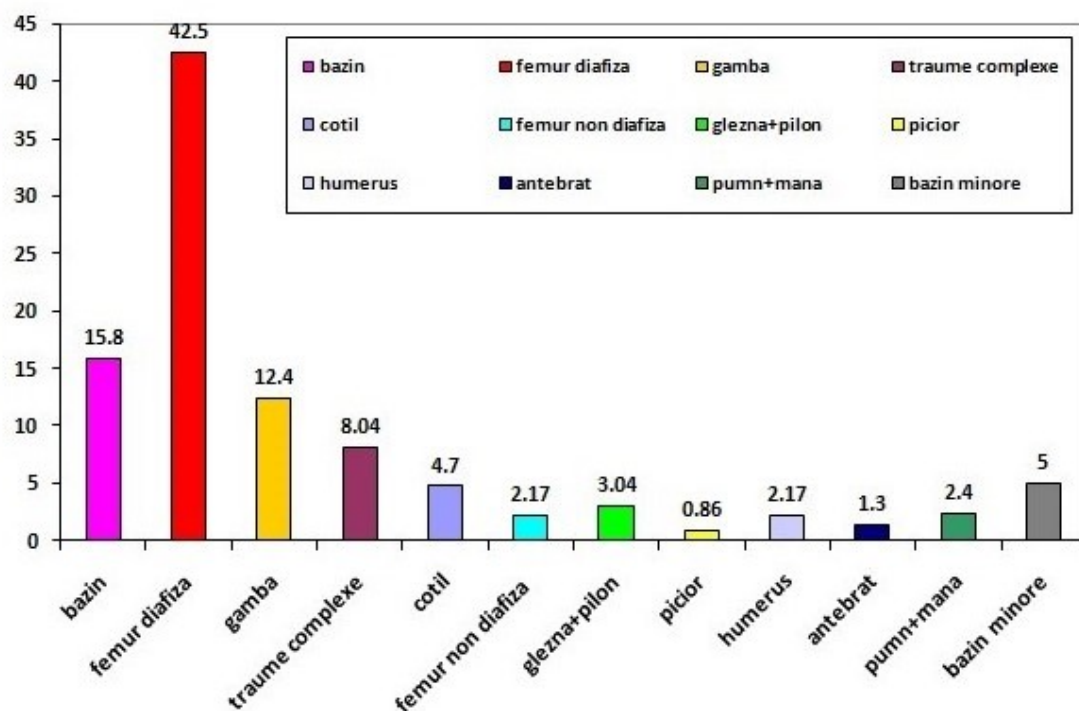


Figura 3 - Tipuri de fracturi decelate în Studiul 1

În ceea ce privește datele furnizate de Studiul 1, trebuie precizat faptul că, deși încadrarea pacienților în categoria politraumatismelor s-a făcut nu pe baza ISS, ci în urma consulturilor clinice interdisciplinare și a evaluărilor paraclinice, concordanța de 100% între diagnosticul de internare, cel de etapă și cel de externare evidențiază corectitudinea abordării diagnostice inițiale și funcționalitatea protocolului de diagnostic al politraumei,

precum și faptul că datele colectate au inclus toți pacienții care îndeplineau criteriile de includere din perioada analizată.

Capitolul 7 al Tezei prezintă rezultatele obținute în cadrul **Studiului 2 - Descrierea profilului biochimic al pacienților politraumatizați cu fracturi de bazin pentru identificarea unor markeri biochimici cu semnificație terapeutică**, având drept obiectiv identificarea acelor markeri ce pot fi incluși în algoritmul terapeutic al fracturilor de bazin la politraumatisme, și care pot indica momentul în care pacientul politraumatizat este apt pentru o anumită etapă de tratament și tipul de tratament la care beneficiile sunt mai mari decât riscurile. Acest studiu a fost efectuat în scopul de a verifica ipotezele de studiu pe grupul particular al fracturilor de pelvis; pe baza criteriilor de includere și excludere au fost analizați 72 pacienți politraumatizați cu fracturi de bazin din următoarele puncte de vedere :

- Demografice: vârstă, sex
- Scoruri traumatice: ISS, AIS
- Stabilitatea inițială (stabil, borderline, instabil, in extremis)
- Tipul de fractură de bazin clasificată după criteriile în vigoare în practica clinică
- Tipul de tratament inițial al fracturii (ETC sau DCS)
- Durata de timp de la stabilizarea inițială la cea definitivă
- Profilul biochimic inflamator, incluzând: valorile leucocitelor, trombocitelor, VSH, Proteina C Reactivă , Lactatul seric , IL-1, IL-6
- Complicațiile sistemice- ARDS, MSOF, deces

La fel ca și în cazul Studiului 1, acest studiu este unul observațional, neexistând interferențe cu protocolul de tratament stabilit de echipa pluridisciplinară care îngrijește pacienții.

Pe baza documentelor medicale s-a stabilit că pacienții au beneficiat de același protocol terapeutic (Figurile 4,5) , în funcție de stabilitatea hemodinamică și mecanică.

În urma aplicării Criteriilor de includere și excludere, din cei 73 pacienți cu fracturi de inel pelvin, au fost analizați 58 pacienți cu leziuni pelvine, structurați în:

- Grup A - 12 pacienți- instabili mecanic, stabili hemodinamic- ETC în 10 cazuri, DCS în 2 cazuri din cauza unor seroame tip Morell-Lavalee;

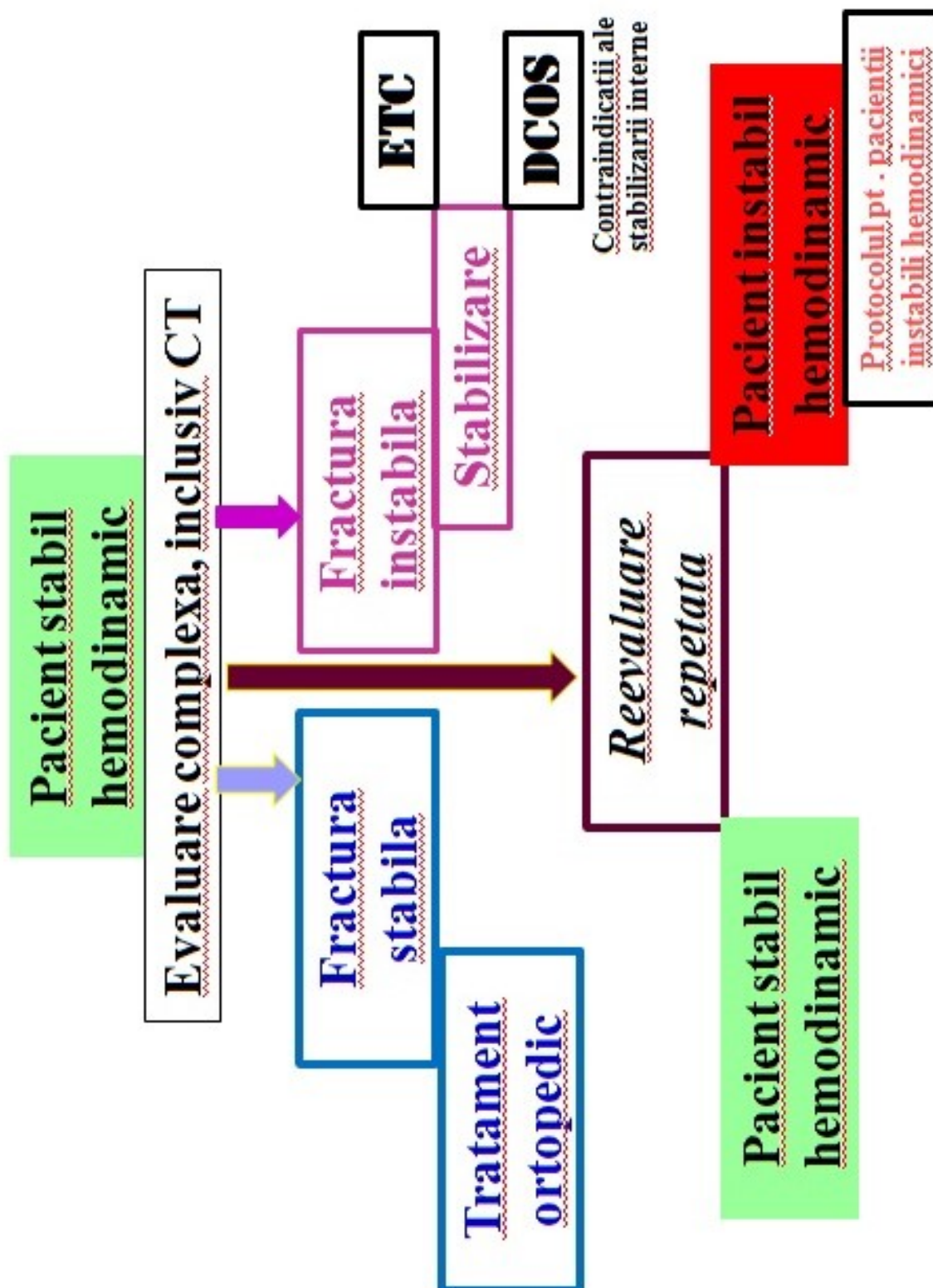


Figura 4 - Algoritmul de tratament al fracturilor de bazin la politraumatizații stabili hemodinamic

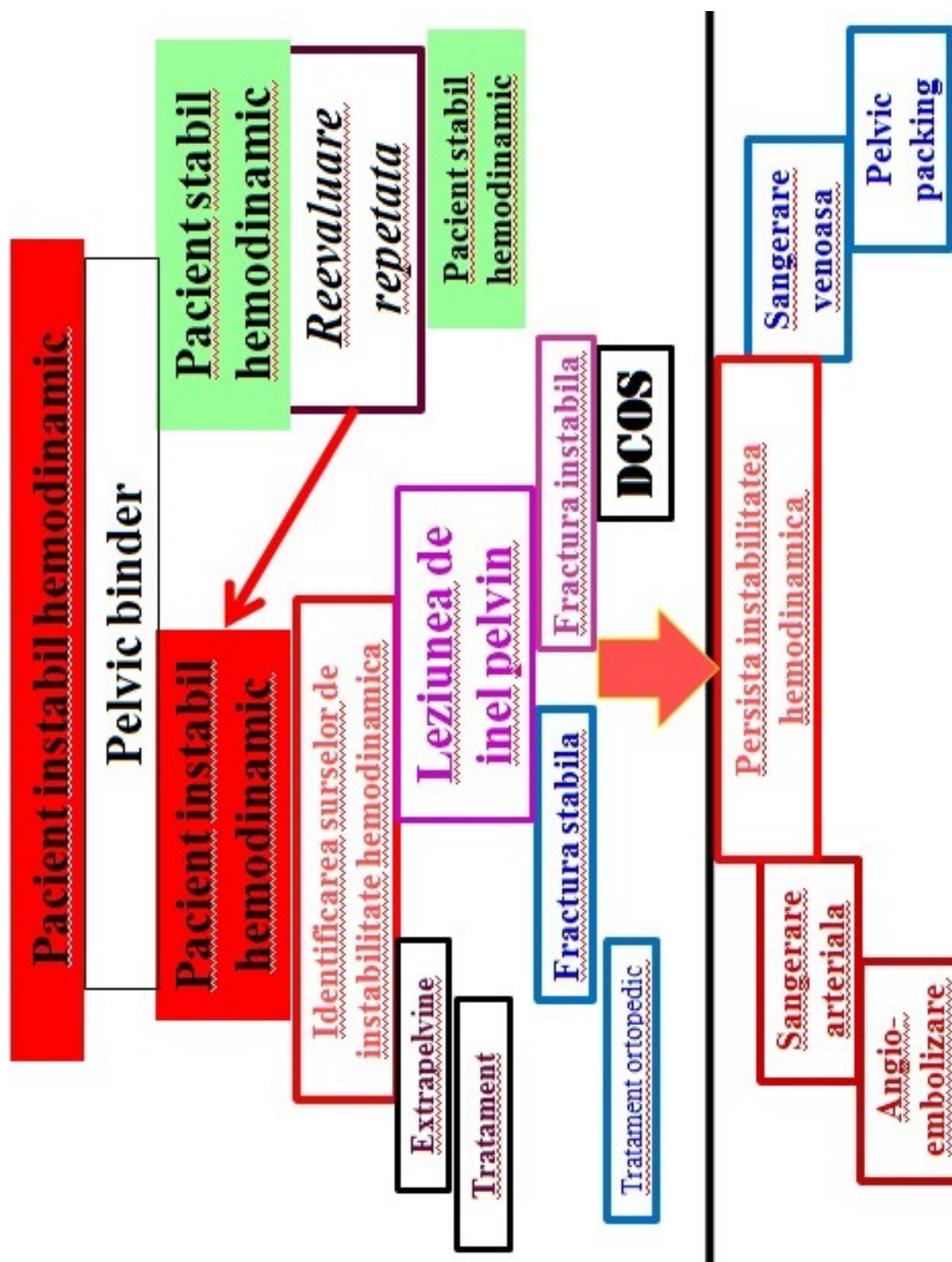


Figura 5 - Algoritmul de tratament al fracturilor de bazin la politraumatizații instabil hemodinamic

- Grup B - 10 pacienți- stabili mecanic, instabili hemodinamic - în 3 situații sursa sângerării era extrapelvină- laparatomie exploratorie (chirurgia generala); în 4 cazuri a fost necesar packing-ul, în 2 cazuri angio-embolizarea, în 2 cazuri fiind necesare ambele proceduri;
- Grup C - 36 pacienți - instabili mecanic, instabili hemodinamic - metodă de DCS - fixarea externă.

Au fost analizate scorurile pentru leziunile toracice și abdominale, durata de timp de la traumă la internare, cea de la internare la intervenția chirurgicală, și evoluțiile pacienților, aceștia fiind structurați în 3 grupuri:

- Grupul I - Pacienți care au supraviețuit fără a dezvolta complicații;
- Grupul II - Pacienți care au supraviețuit dezvoltând complicații generale (MSOF, ARDS, sepsis, complicații trombo-embolice)
- Grupul III- Pacienți care au decedat.

Parametrii analizați au fost : VSH, Proteina C-Reactiva, Valoarea trombocitelor, Lactatul seric, IL-1, IL-6, aspectul în cadrul celor trei grupuri anterior menționate fiind prezentat în Figurile 6-9

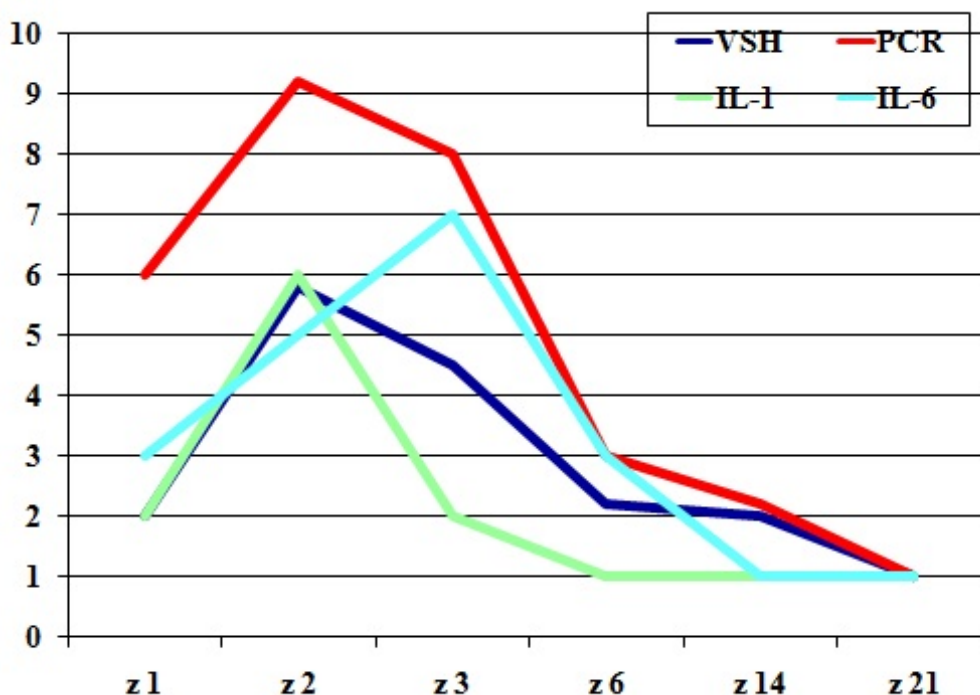


Figura 6 - Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au supraviețuit fără complicații

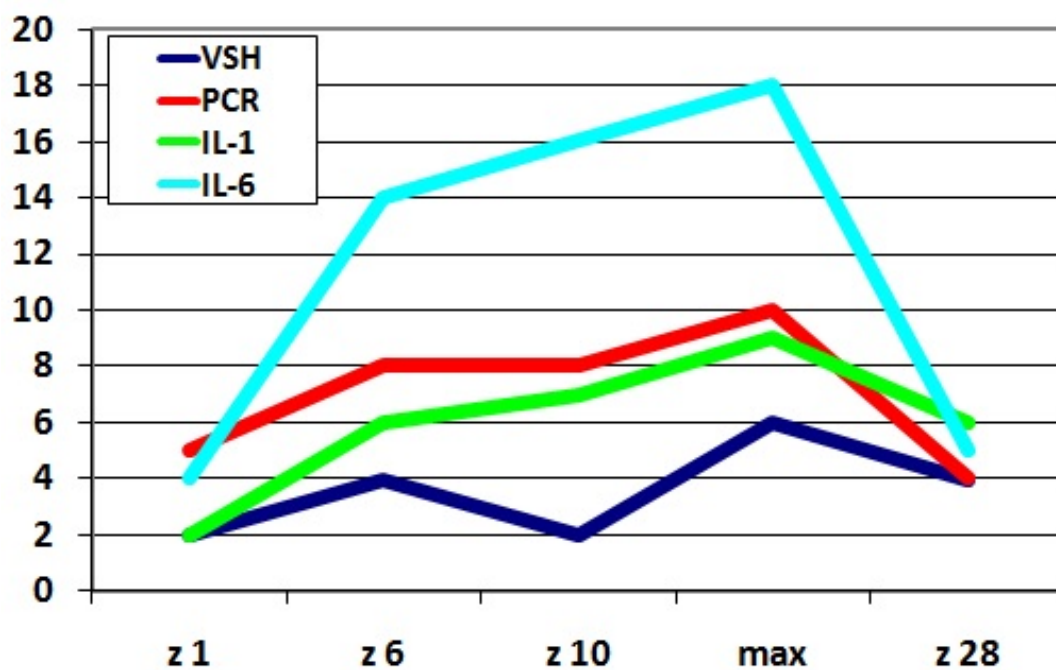


Figura 7 - Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au supraviețuit cu complicații

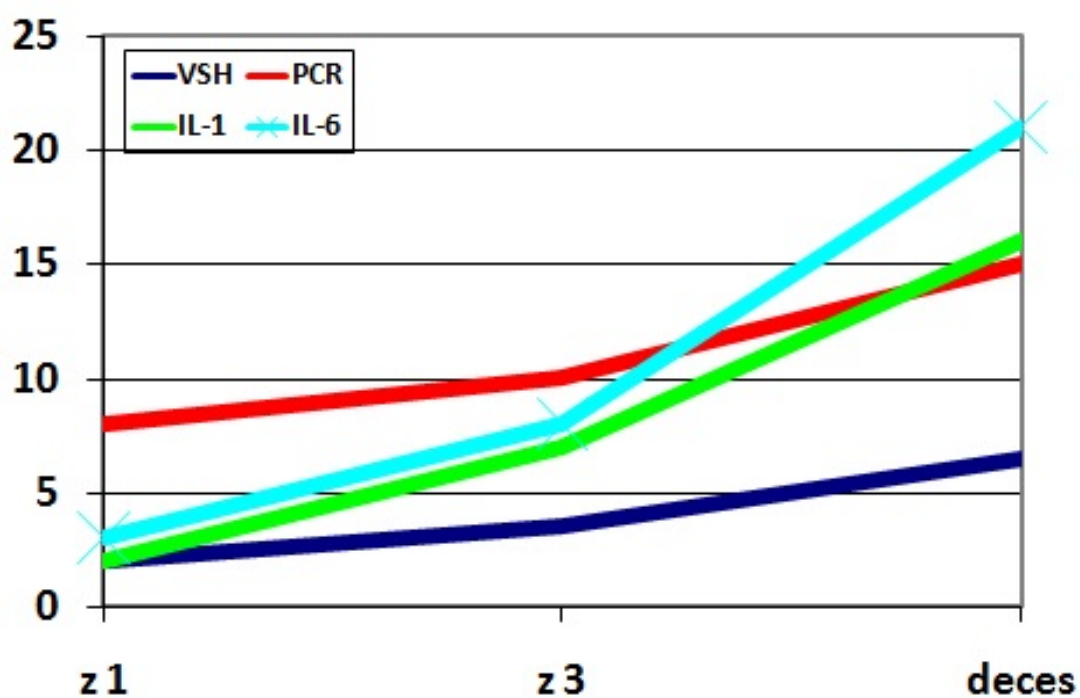


Figura 8 - Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au decedat prin complicații precoce

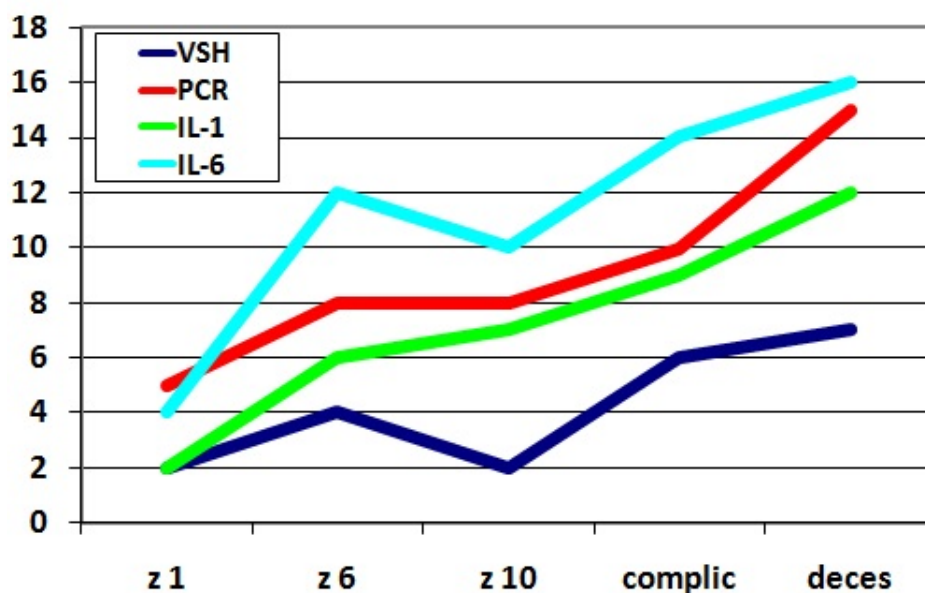


Figura 9 - Evoluția markerilor la pacienții care au decedat după complicații secundare

În ceea ce privește evoluția pacienților, în cadrul Studiului 2, având în vedere fenomenul de “second hit”, a fost verificată ipoteza potrivit căreia markerii biochimici pot fi folosiți în ghidarea tratamentului pacientului, în sensul stabilirii momentului și tipului intervenției chirurgicale.

Din aceste considerente a fost analizată corelația între apariția complicațiilor generale (ARDS, MSOF, deces) și valoarea markerilor inflamatori în momentul efectuării stabilizării definitive a leziunii pelvine, constatându-se următoarele:

- s-a identificat o corelație semnificativă statistic ($p=0.003$) între rata ARDS și MSOF dacă stabilizarea s-a făcut la valori de peste 40 mm/h a VSH (calculată conform curbei ROC);
- s-a identificat o corelație semnificativă statistic între rata ARDS, MSOF și deces dacă stabilizarea s-a făcut la valori ale PCR peste 1.3 mg/dl ($p=0.004$), calculată conform curbei ROC, specificitate 84%;
- s-a identificat o corelație semnificativă statistic între rata ARDS, NSOF și deces dacă stabilizarea pelvină definitivă s-a făcut la valori ale IL-6 peste 8 pg/ml ($p=0.0025$), specificitate 83% (Figura 10).

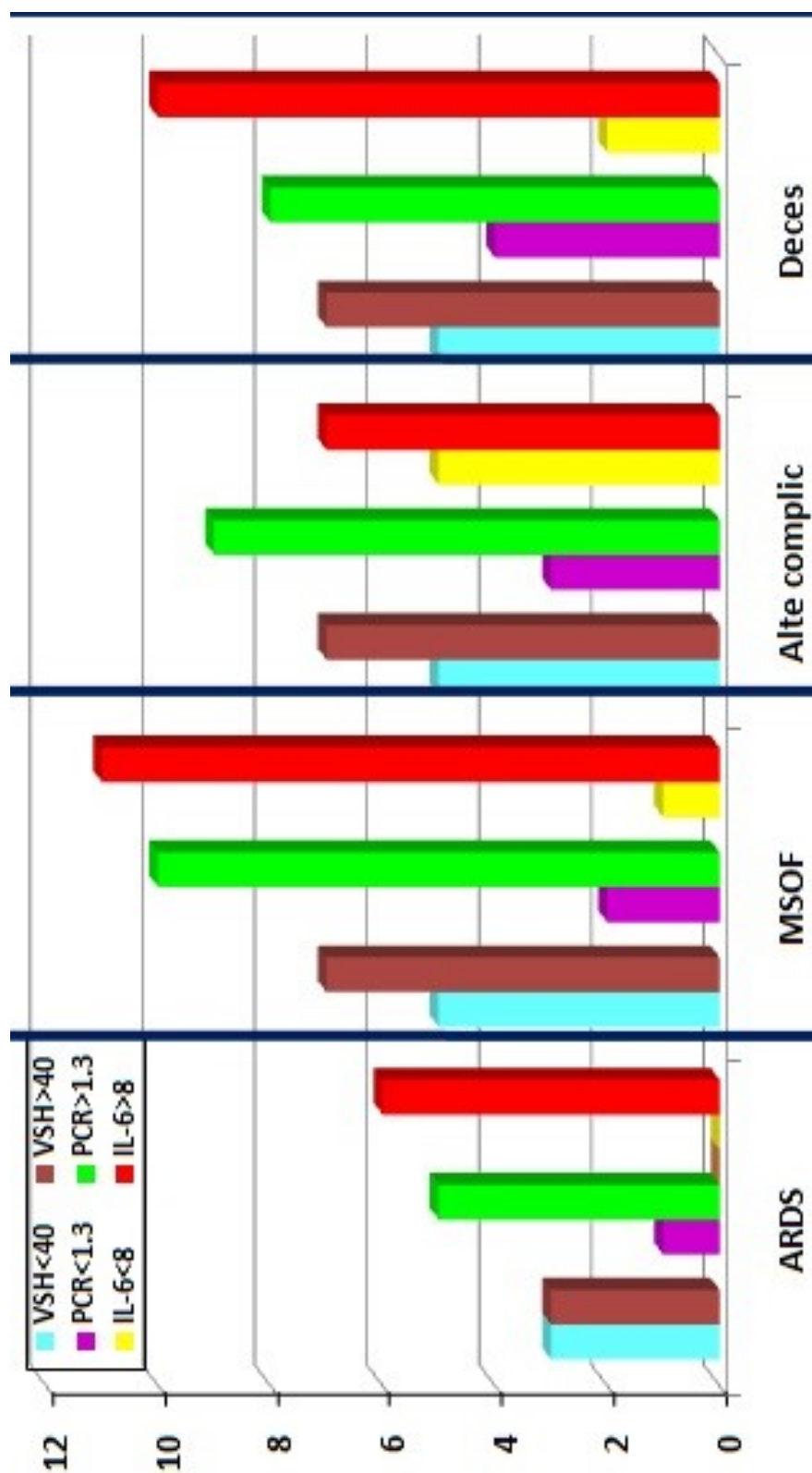


Figura 10 - Corelațiile comparative între markerii inflamatori (VSH, PCR și IL-6) și complicațiile apărute la pacienții din Studiul 2

Dintre elementele care pot reprezenta limitări potențiale ale Studiului 2 reținem: prezentul studiu a fost realizat pe baza documentelor medicale, fără a avea mențiuni cu privire la ISS; în al doilea rând, prezentul studiu nu a realizat decât o analiză globală a complicațiilor, fără a stabili o legătură de cauzalitate între un anumit marker și un anumit tip de complicații. Limitarea principală este legată, însă, de fiziopatologia politraumei, și anume de multitudinea factorilor care pot influența evoluția acestor pacienți, chiar și în afara fracturii de bazin.

Dintre concluziile Studiului 2 pe lotul studiat subliniem următoarele:

1. Cea mai mare specificitate pentru complicațiile precocă o are IL-6.
2. Cea mai mare specificitate pentru a prognoșta evoluția nefavorabilă la distanță și decesul prin ARDS și MSOF o au PCR și IL-6.
3. În lotul studiat s-a identificat o corelație semnificativă statistic între valorile PCR și incidența complicațiilor post intervenții majore de stabilizare definitivă, ceea ce sugerează ca posibilă recomandare terapeutică efectuarea acestor stabilizări după ce PCR a scăzut sub o valoare de 1.3 mg/dl.
4. În lotul studiat s-a identificat o corelație semnificativă statistic între evoluția pacientului și valorile IL-6 în sensul scăderii semnificative a incidenței complicațiilor dacă stabilizarea definitivă se efectuează la valori ale IL-6 sub 8 pg/ml.
5. Corelat cu aceste aspecte, PCR și IL-6 pot fi folosiți în ghidarea tratamentului politraumei; în lotul studiat, creșterea incidenței complicațiilor la pacienții la care stabilizarea definitivă s-a efectuat înainte ca valorile acestor markeri să scadă sub o valoare limită, sugerează că, pentru a preveni complicațiile, este de recomandat temporizarea stabilizării definitive până la scăderea valorilor acestor markeri sub această valoare, pentru a genera fenomenul de “second hit”. Această concluzie este deosebit de importantă și reprezintă **contribuția personală majoră a prezentei cercetări doctorale** întrucât arată faptul că markerii biochimici pot constitui indicatori terapeutici la politrauma cu fractură de bazin.

Capitolul 8 al acestei teze prezintă **Studiul 3 - Descrierea profilului biochimic al pacienților politraumatizați cu fracturi de diafiză femurală pentru identificarea unor markeri biochimici ce pot avea semnificație terapeutică**, în care, aplicând criteriile de includere și de excludere, au fost analizați 128 pacienți politraumatizați cu fracturi de diafiză femurală din punctul de vedere al aceluiași criterii ca în Studiul 2.

Analiza datelor a avut drept scop identificarea de corelații între markerii serologici și evoluția pacienților, descrisă ca evoluție fiziologică sau complicată (complicații sistemice, inclusiv cele letale). Stabilizarea fracturii s-a efectuat la toți pacienții în urgență, funcție de stabilitatea hemodinamică a pacientului:

- Dacă pacientul este stabil s-a practicat stabilizarea centromedulară cu tije nealezate - 76 pacienți (grupul ETC);
- Dacă pacientul a fost declarat instabil sau borderline, s-a practicat stabilizarea cu fixator extern, după principiul DCS- 52 pacienți; în lotul studiat nu au existat pacienți în extremis; ulterior a fost evaluat și profilul biochimic corelat cu momentul stabilizării definitive, pentru prevenirea fenomenului de “second hit”.

În ceea ce privește asocierile lezionale, studiul a arătat frecvența crescută a leziunilor pulmonare, element ce are o semnificație deosebită din punct de vedere al tratamentului, având în vedere interacțiunile fiziopatologice ale fracturii de femur cu circulația și funcția pulmonară, dar și ale diferitelor metode de stabilizare centromedulară.

De asemenea, s-a constatat faptul că majoritatea pacienților din lotul DCS au avut scoruri traumatice peste 3 pentru torace și abdomen, semnificând o gravitate crescută a leziunilor față de cei din lotul ETC, care au avut mai ales scoruri de 1 și 2.

La fel ca și în Studiul 2, pentru verificarea ipotezelor de lucru, au fost analizate:

- Evoluțiile parametrilor biochimici în funcție de evoluția pacienților,
- Evoluțiile comparative ale parametrilor biochimici în cadrul aceluia grup, și
- Relația între evoluția parametrilor biochimici și momentul tratamentului definitiv, la pacienții instabili hemodinamic la care s-a practicat inițial stabilizarea cu fixator extern.

În ceea ce privește evoluția parametrilor biochimici în funcție de evoluția pacienților, aceștia au fost structurați în 3 grupuri, la fel ca în Studiul 2. Parametrii studiați au fost: VSH, leucocitele, PCR, trombocitele, lactatul seric, IL-1, IL-6; Figurile 11- 14 prezintă evoluția acestor parametri corelată cu cea a pacienților.

Analiza complicațiilor în Studiul 3 a relevat o incidență de 10.9% a ARDS (14/128 pacienți), 7.8% a MSOF (10/128 pacienți), 10.3% alte complicații (în special TEP și abdominale) (13/128 pacienți) și 7.8% a decesului (10/128 pacienți).

De importanță pentru prezenta temă de cercetare este însă analiza pe cele două tipuri de tratamente, determinate de starea inițială a pacienților, cu alte cuvinte incidența complicațiilor la pacienții inițial stabili hemodinamic (la care s-a practicat ETC) și la cei instabili (la care s-a practicat DCS), constatându-se că:

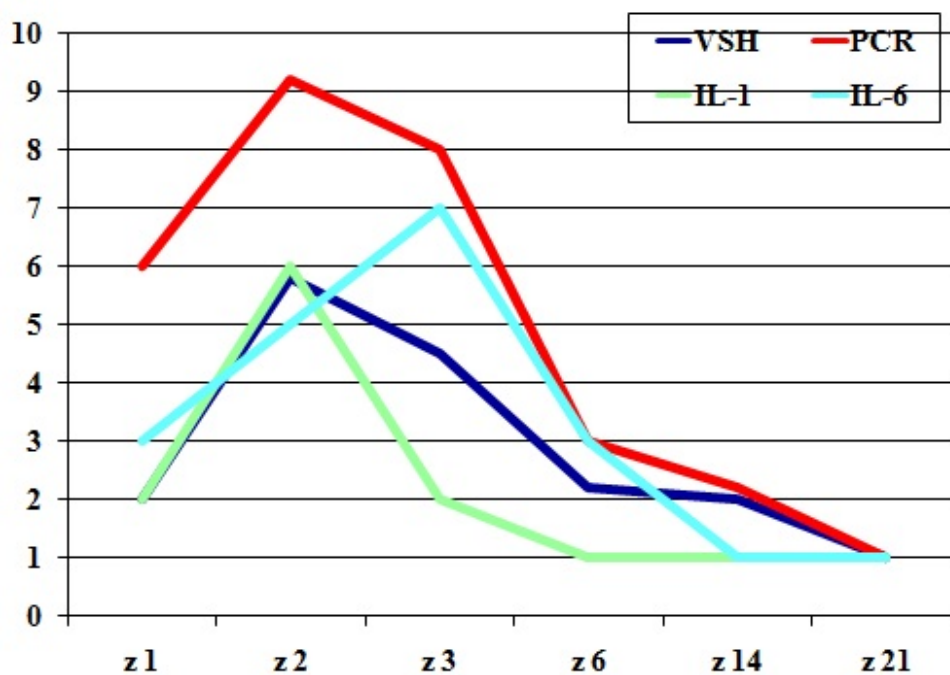


Figura 11 - Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au supraviețuit fără complicații

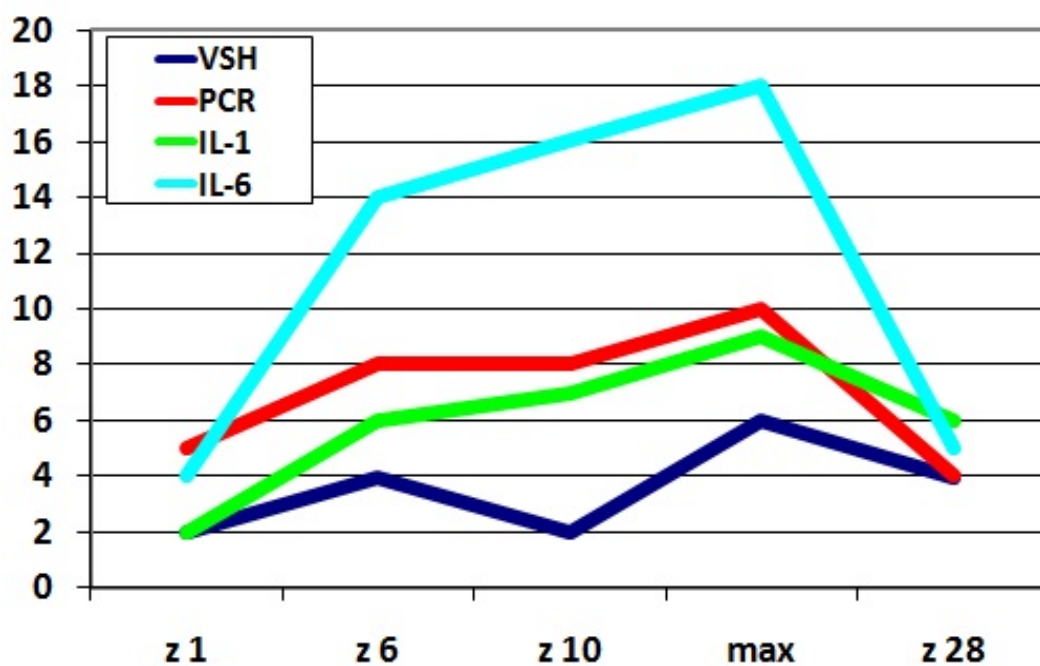


Figura 12 - Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au supraviețuit cu complicații

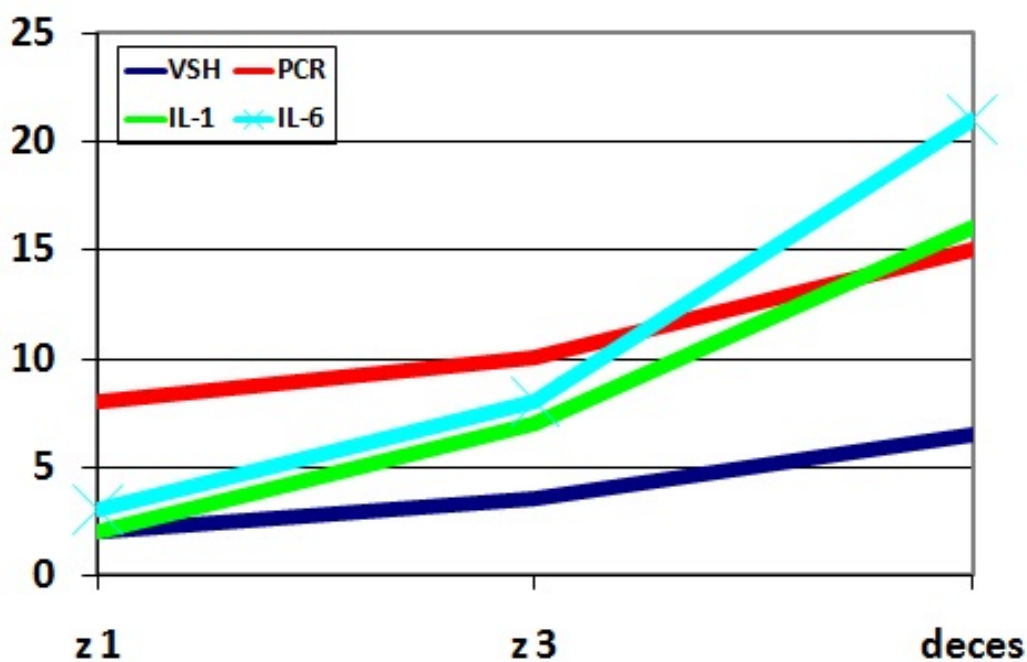


Figura 13 - Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au decedat prin complicații precoce

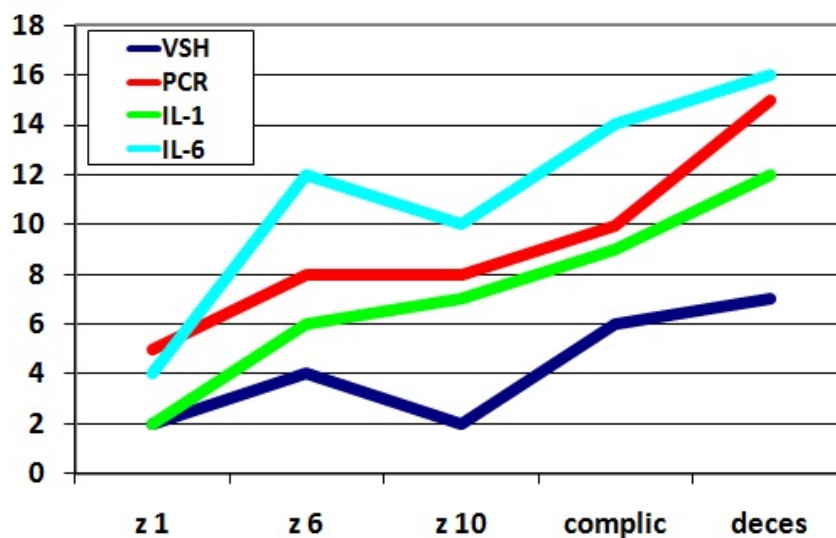


Figura 14 - Evoluția markerilor la pacienții care au decedat după complicații secundare

- incidența complicațiilor sistemice (TEP, abdominale) a fost de 5.2% în grupul ETC și 17.3% în grupul DCS, de asemenea diferență semnificativă statistic
- incidența ARDS a fost de 7.9% în grupul ETC și de 15.3% în grupul DCS, diferență semnificativă statistic
- incidența MSOF a fost de 5.2% în grupul ETC și de 11.5% în grupul DCS, diferență considerată semnificativă statistic

- incidența decesului a fost de 3.2% în grupul ETC și 11.5% în grupul DCS, diferență semnificativă statistic.

De asemenea, în cadrul Studiului 3 s-a efectuat studierea unei posibile corelații între valorile unora dintre testele biochimice în momentul tratamentului definitiv și incidența complicațiilor, în scopul de a verifica una dintre ipotezele de lucru, potrivit căreia există markeri biochimici care pot fi utilizați în ghidarea tratamentului pacientului politraumatizat cu fractură de diafiză femurală pentru evitarea fenomenului de “second hit”, constatându-se următoarele:

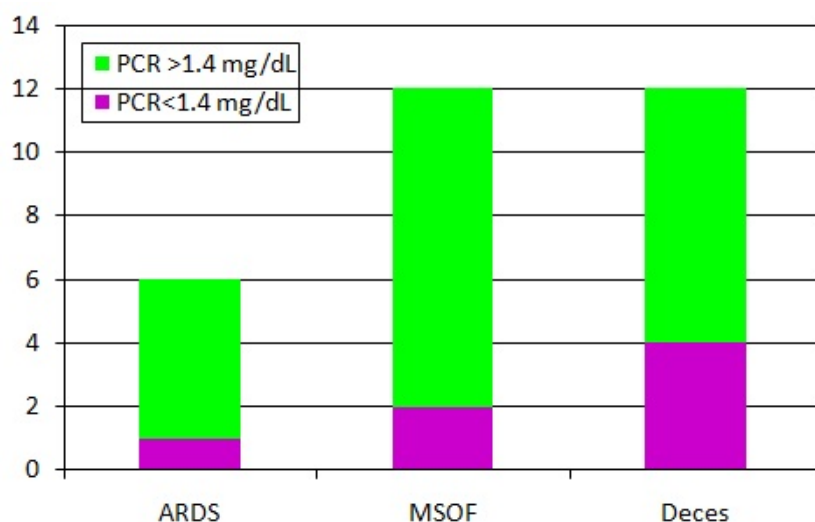


Figura 15 - Corelația între valoarea PCR în momentul stabilizării definitive și apariția complicațiilor

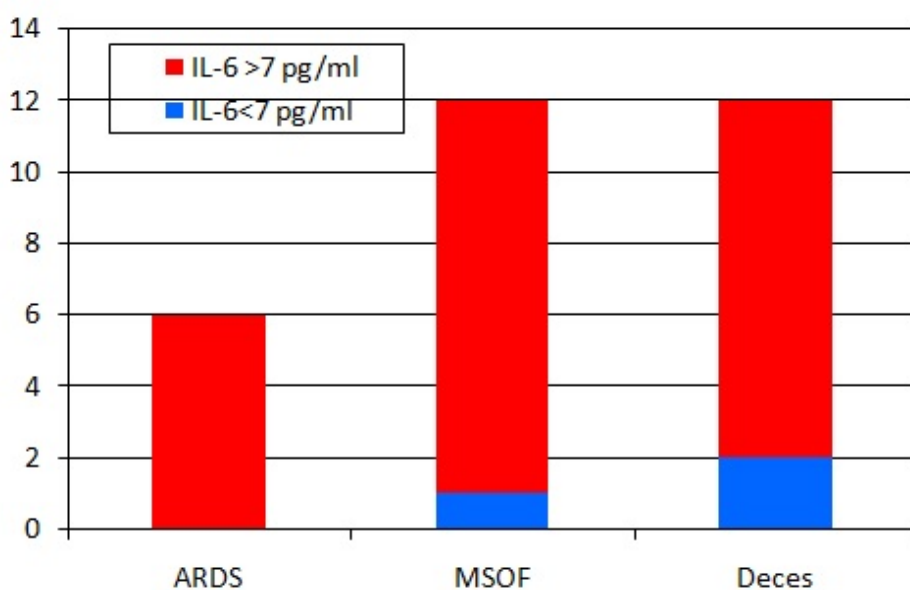


Figura 16 - Corelația între valoarea IL-6 în momentul stabilizării definitive și apariția complicațiilor

1. Modalitatea evolutivă a markerilor inflamatori reflectă evoluția pacienților; scăderea în primele 5-6 zile la valorile normale indică o evoluție favorabilă, în timp ce persistența valorilor ridicate indică, cu mare probabilitate, apariția unor complicații.
2. În lotul studiat s-a identificat o corelație semnificativă statistic între starea generală a pacienților la internare și incidența complicațiilor; astfel, pacienții stabili hemodinamici, la care s-a practicat ETC au avut semnificativ statistic mai puține complicații decât cei instabili (incluzând borderline) la care s-a folosit DCS.
3. În lotul din Studiul 3, valoarea lactatului la internare și la 24 ore a fost corelată semnificativ statistic cu mortalitatea, fiind singurul parametru a cărui valoare inițială are acest comportament; trebuie subliniat însă, faptul că această corelație se menține și la 24 ore, ceea ce înseamnă că ea reflectă și impactul tratamentului care, la acești pacienți, trebuie efectuat în primele 24 ore; astfel, se poate interpreta faptul că, dacă tratamentul din primele 24 ore nu a rezultat în scăderea valorilor lactatului (fie din cauză că a fost insuficient, fie pentru că trauma inițială a fost prea gravă, fie pentru că pacientul este areactiv, tarat) atunci se poate presupune că fenomenele patologice depășesc posibilitățile de compensare și evoluția va fi nefastă.
4. În lotul studiat în cadrul Studiului 3 au fost identificate câteva corelații semnificative statistic pentru incidența complicațiilor, și anume: valoarea IL-1 în ziua a 2-a, a IL-6 în ziua a 6-a și a PCR și trombocitelor din ziua 14 pentru complicații; aceste elemente concordă cu caracteristicile fiecăruia dintre acești markeri, în sensul că prezența unor valori crescute în afara intervalului în care acești markeri cresc post-traumatic poate sugera apariția unor complicații. Cea mai mare specificitate pentru complicațiile precoce o are IL-6 care, în lotul studiat, a revenit la normal după câteva zile în situația evoluției favorabile, în timp ce platoul sau creșterea secundară a valorilor acesteia a semnalat prelungirea sindromului inflamator dincolo de cele 6 zile specifice politraumei necomplicate.
5. Având în vedere faptul că variațiile markerilor biochimici la politraumă nu identifică punctual anumite complicații, în cadrul Studiului 3 au fost evaluate corelațiile specifice; astfel, analizând valorile markerilor în momentul stabilizării definitive a fracturilor, în cadrul Studiului 3 au fost identificate două corelații semnificative statistic între incidența complicațiilor și valorile PCR și ale IL-6, în sensul că: dacă intervenția chirurgicală se practică înainte ca valoarea PCR să scadă

sub 1.4 mg/dL și înainte ca IL-6 să scadă sub 7 pg/ml, în lotul studiat, incidența complicațiilor a crescut semnificativ (Figurile 15-16). Această concluzie este deosebit de importantă și reprezintă **contribuția personală majoră** a prezentei cercetări doctorale întrucât arată faptul că markerii biochimici pot constitui indicatori terapeutici la politraumă pentru efectuarea stabilizării definitive în intervalele de siguranță pentru pacient.

Dintre elementele care pot reprezenta limitări potențiale ale Studiului 3, cea mai importantă se referă la faptul că prezentul studiu a realizat o analiză globală a complicațiilor, fără a stabili o legătură de cauzalitate între un anumit marker și un anumit tip de complicații, fără a se analiza și comportamentul biochimic după fiecare dintre complicații sau după procedurile terapeutice; opinăm că acestea reprezintă direcții viitoare de cercetare care să completeze cunoștințele existente și să ducă la scăderea mortalității și morbidității în cazul politraumatismelor.

Cazurile clinice prezentate în **Capitolul 9** exemplifică interdisciplinaritatea abordării terapeutice a politraumei, completând aspectele din domeniul biochimiei cu cele din domeniul anestezie-terapie intensivă și ortopedie-traumatologie; sunt prezentate modalitățile concrete în care se realizează definirea profilului biochimic al politraumatizatului, dar și utilizarea markerilor biochimici în monitorizarea și stadializarea tratamentului.

În concluzie, în tratamentul politraumei este absolut necesar ca deciziile să fie luate pe baza unor parametri obiectivi, care să fie comparabili, să poată fi urmăriți în evoluție, și care să reflecte starea pacientului. Din aceste considerente, prezenta cercetare doctorală a analizat o categorie de parametri care îndeplinesc criteriile menționate anterior, și anume **parametrii biochimici**, care pot cuantifica nu numai impactul leziunilor inițiale, dar și pe cel al gesturilor terapeutice prin prisma capacității lor de a reflecta intensitatea inflamației și a celorlalte fenomene patologice din politraumă, întrucât acestea se desfășoară la nivel celular, prin intermediul unor mediatori.

Ideea prezentei teme de cercetare doctorală, reprezentând **contribuția personală**, este de a utiliza acești markeri nu numai în scop diagnostic, așa cum este uzual, ci și drept instrumente care să permită realizarea unei predicții evolutive și mai ales pentru a ghida tratamentul politraumei. În acest scop, în cadrul prezentei cercetări au fost realizate, respectând normele de Etică Medicală, studii pe loturi de pacienți tratați într-un Centru de Traumă de Nivel 1 (Spitalul Clinic de Urgență București), ale căror rezultate au fost

prelucrate statistic, vizând profilul biochimic al politraumatizaților cu fracturi de femur și de bazin, obținându-se *rezultate care au răspuns în întregime ipotezelor de cercetare formulate*.

Cea mai importantă **contribuție personală** constă în *evidențierea unor corelații cu valoare terapeutică*, în sensul că, în loturile studiate, prezenta cercetare doctorală a evidențiat faptul că markerii biochimici pot fi utilizați pentru scăderea ratei complicațiilor generale și a ratei de deces la politraumatizații instabili hemodinamici prin alegerea momentului efectuării intervenției de stabilizare definitivă într-un interval de siguranță pentru pacient. Astfel, PCR și IL-6 au prezentat praguri (diferite ca valori pentru femur și bazin), care pot fi considerate niveluri de siguranță, astfel: este recomandată efectuarea intervenției chirurgicale de stabilizare definitivă după ce valorile PCR și IL-6 au scăzut sub aceste valori, ceea ce poate diminua riscul apariției complicațiilor sistemice: ARDS, MSOF, deces. Studiile efectuate în cursul prezentei cercetări au arătat și fenomenul invers, și anume incidența crescută a acestor complicații în cazul în care intervențiile se efectuează la valori ale PCR și IL-6 mai mari decât valoarea prag, cu consecințe nefaste asupra pacientului.

În lucrare sunt reprezentate și **avantajele economice ale acestei cercetări**, decelabile la nivel individual, al unităților sanitare și al societății, cu mult superioare costurilor. Avantajul major va fi însă *creșterea calității vieții* prin îmbunătățirea evoluției pacienților și vindecarea optimă a acestora. Din lucrare rezulta de asemenea necesitatea continuării cercetării în câteva direcții, și anume: identificarea unor markeri specifici pentru fiecare tip de complicație, în scopul conducerii tratamentului cu precizie în direcția în care există riscuri potențiale; efectuarea de studii prospective multicentrice în vederea stabilirii valorilor-prag pentru anumiți parametri biochimici care să poată fi introduși drept criterii în ghidurile de tratament; extinderea cercetării asupra markerilor biochimici și în alte domenii, având în vedere pluralitatea leziunilor din politraumă; și, nu în ultimul rând, întărirea componentei educaționale, în sensul creării și antrenării echipelor de politraumă apte să reacționeze prompt și bazat pe criterii obiective în tratamentul acestor pacienți.

Răspunzând unei necesități acute actuale, prezenta cercetare doctorală își propune să fie o contribuție la efortul medicinei moderne de a îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții pacienților politraumatizați, confirmând necesitatea abordării interdisciplinare a patologiei, precum și importanța cercetării fundamentale în îmbunătățirea algoritmurilor terapeutice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leene L, Marzi I, Lichte Ph, Josten, C, Bouillon B, Schmucker U, Stahel Ph, Giannoudis P, Balogh Z. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition' Journal of Trauma and Acute Care Surgery November 2014 - Volume 77 - Issue 5 - p 780–786
2. Lasanianos NG, Kanakaris NK, Dimitriou R, Pape HC, Giannoudis PV. Second hit phenomenon: existing evidence of clinical implications. Injury. 2011 Jul;42(7):617-29. doi: 10.1016/j.injury.2011.02.011. Epub 2011 Apr 3.
3. M. Keel, O. Trentz Pathophysiology of polytrauma Injury, 36 (2005), pp. 691-709
4. Hildebrand F, Flohe S, Leenen L, van Griensven LM, and Frink M. Posttraumatic Immune Response and Its Modulation. Mediators of Inflammation, vol. 2012, Article ID 731563, 2 pages, 2012.
5. Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. Injury. 2012;43:26–32.
6. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73(1):13-19.
7. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care. 2016;20:100
8. Tranca SD, Petrisor CL, Hagau N Biomarkers in polytrauma induced systemic inflammatory response syndrome and sepsis – a narrative review Rom J Anaesth Intensive Care. 2014 Oct; 21(2): 118–122.
9. Sandesc D. Oxidative Stress in the Critically Ill Polytrauma Patient. The Journal of Critical Care Medicine 2015;1(3):81-82
10. Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. World J Surg. 2009;33:558–566
11. Pape HC, Sanders R, Borelli J jr. The Poly-Traumatized Patient with Fractures: A Multi-Disciplinary Approach; 2016 Springer-Verlag Berlin Heidelberg ISBN 978-3-662-47211-8

12. Pape, H.-C., Peitzman, A.B., Rotondo, M.F., Giannoudis, P.V- Damage Control Management in the Polytrauma Patient. . Springer, New York 2017, ISBN 978-3-913-52429-0
13. Grințescu IM, Ungureanu R, Mirea L, Emergency Anaesthesia for Multiple Trauma. Acta Medica Marisiensis 2011:vol 57 Nr.6
14. Pape H. C., Giannoudis P. V., C. Krettek, O. Trentz, "Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making," Journal of Orthopaedic Trauma, vol. 19, no. 8, pp. 551–562, 2005
15. Dinu M.Antonescu, Irinel PopescuTratat de Chirurgie, vol II – Ortopedie-Traumatologie sub red., Editura Academiei Romane, 2012 ;ISBN: 973-27-2211-4; Capitolul I- Polifracturi.Politraumatisme. Principii terapeutice
16. Grintescu IM. Politrauma_ Compendiu de anestezie si terapie intensiva. Editura Universitara Carol Davila 2014
17. Pape HC, Hildebrand F, Pertschy S, Zelle B, Garapati R, Grimme K, et al. Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: from early total care to damage control orthopedic surgery. J Trauma 2002;53:452–61.
18. Pape HC, Tornetta P 3rd, Tarkin I, Tzioupis C, Sabeson V, Olson SA.Timing of fracture fixation in multitrauma patients: the role of early total care and damage control surgery.J Am Acad Orthop Surg. 2009 Sep; 17(9):541-9
19. Pape HC, Giannoudis PV, Krettek C, Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. J Orthop Trauma. 2005 Sep;19(8):551-62.

Lista lucrărilor publicate în calitate de prim autor

1. PERSISTENT INFLAMMATORY SYNDROME IN A POLYTRAUMA PATIENT- PREDICTIVE FACTOR FOR COMPLICATIONS- CASE PRESENTATION

Doriana LUPESCU, Olivera LUPESCU, Mihail NAGEA, Nicolae CIUREA, Alexandru DIMITRIU ; Research and Science Today, Suppl.1/2016;ISSN-e: 2344 – 0007 ISSN-L: 2344 – 0007 , pag 174-181; <https://www.rstjournal.com/arhiva/2016-2/>

2. BIOCHEMICAL CORRELATIONS IN POLYTRAUMA PATIENTS WITH UNSTABLE PELVIC FRACTURES

Lupescu Doriana, Lupescu Olivera, Nagea M, Ciurea N., Grosu Alina, Greabu M., Dimitriu A.;Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology Vol XX, Number 1, March 2016 Pages: 14 – 19, ISSN 2066-0170, www.terapeutica.ro/archive-1/2016; <https://pdfs.semanticscholar.org/656d/1469a11a8b859f1c4198ce0254ee7e1b6131.pdf>

Lista lucrărilor publicate în calitate de co-autor

1. THROMBOPROPHYLAXIS USING LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINE AFTER ANKLE FRACTURES

Popescu Gh, Lupescu O (corresponding author), Pătru C, Stănciulescu EL, Nagea M, Dimitriu A, Grintescu IC, **Lupescu D** ;Farmacia 2015, Vol.63, 3:429-32

ISSN: 0014-8237 (for the Printed Edition),ISSN: 2065-0019 (for the On-Line Edition)

http://www.revistafarmacia.ro/201503/art-19-Popescu_Gheorghe_429-432.pdf

2. TREATMENT OF CHRONIC BONE INFECTIONS USING THE COLLAGEN BASED HAEMOSTATIC- COLLATAMP G

Olivera Lupescu , Mihail Nagea , Cristina Patru , Alexandru Dimitriu , Nicolae Ciurea , **Doriana Lupescu** , Gheorghe Popescu , Narcis Marcov; Key Engineering Materials ISSN: 1662-9795, Vol. 695, pp 133-138; <https://www.scientific.net/KEM.695.133>

3. CRUSHING INJURY WITH INFECTED FEMORAL FRACTURE - CASE PRESENTATION;Alexandru DIMITRIU, Olivera LUPESCU , Mihail NAGEA, Nicolae CIUREA, **Doriana LUPESCU**;Research and Science Today, Suppl.1/2016;ISSN-e: 2344 – 0007 ISSN-L: 2344 – 0007 pag 169-174;<https://www.rstjournal.com/arhiva/2016-2/>

4. MARKERS OF INFLAMMATION IN CRUSHING TRAUMA OF THE LOWER LIMBS

Dimitriu A, Lupescu Olivera*, Ciurea N., Nagea M., Pătru Cristina, Popescu Gh.I, **Lupescu D** ;Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology Vol XX, Number 1, March 2016 Pages: 20 – 24, ISSN 2066-0170;www.terapeutica.ro/archive-1/2016

5. DAMAGE CONTROL SURGERY FOR FEMORAL FRACTURES IN POLYTRAUMA PATIENTS

Lupescu O, Nagea M, Niculescu P, Sucoveschi D, Dimitriu A, **Lupescu D**, Popescu Gh;Acta Medica Transilvanica Vol 20, nr 1, martie 2015-05-23; <http://www.amtsibiu.ro/Arhiva/2015/Nr1-en/Lupescu.pdf>