

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Саматов Игорь Юрьевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ОЖоговой
ТРАВМЫ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Верещагин Евгений Иванович

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	16
1.1 Современные тенденции в интенсивной терапии ожогового шока.	17
1.2 Роль гипернатриемии в развитии критического состояния у больных с тяжелой ожоговой травмой.	23
1.3 Изменение метаболизма нуклеиновых кислот при критических состояниях.	29
1.3.1. Регуляторная роль циркулирующей ДНК.	29
1.3.2. Метаболизм нуклеиновых кислот при критических состояниях.	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	40
2.1 Дизайн исследования.	40
2.2 Характеристика групп пациентов	43
2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования	46
2.4 Протокол интенсивной терапии острого периода ожоговой травмы.	46
2.5 Методика проведения инвазивного мониторинга гемодинамики.	46
2.6 Схема коррекции гипернатриемии.	47
2.7 Методика продленной заместительной почечной терапии.	49
2.8 Оценка обмена нуклеиновых кислот у больных с ожоговой травмой.	50
2.9 Методы статистической обработки данных.	50
ГЛАВА 3 ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ И ВОЛЮМЕТРИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ТЯЖЕЛОГО ОЖГОВОГО ШОКА.	52
ГЛАВА 4 ГИПЕРНАТРИЕМИЯ И СПОСОБЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМОЙ.	63
ГЛАВА 5 ОБМЕН НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМОЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ.	70
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	76
ВЫВОДЫ.	79

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острый период ожоговой болезни – период ожогового шока (ОШ) и начальный период ожоговой токсемии, когда неизбежно формируется синдром полиорганной недостаточности, от степени выраженности которого и способности организма перестроиться на механизмы долговременной адаптации во многом зависит прогноз по течению ожоговой болезни в целом [23].

Ожоговый шок является первым периодом ожоговой болезни. Его особенностью является пролонгированная во времени гиповолемия, в ранней стадии абсолютная, за счет прямой плазмопотери, в дальнейшем присоединяется дистрибутивный компонент [23; 47; 114], потеря венозного тонуса на фоне повышения периферического сосудистого сопротивления, снижение сократительной способности миокарда и значимое повышение сосудистой проницаемости, что ведет к выходу жидкости в интерстициальное пространство с развитием отека тканей [15; 23; 24; 33] и расстройствам легочного газообмена [7; 31].

Наиболее типичными ошибками при проведении протившоковой терапии, среди прочих, признаются недостаточный либо избыточный объем инфузионной терапии и неадекватная кардиотропная поддержка [2; 26; 33]. Проведение инфузионной терапии по общепринятой формуле $4 \text{ мл} \times S_{\text{ожогов}} \times \text{ИМТ}$ [55] у ряда больных с тяжелой ожоговой травмой может сопровождаться высоким риском осложнений, связанных с развитием гипергидратации: пролонгированным периодом респираторной поддержки, повышенными рисками развития поликомпартмент-синдрома, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома полиорганной недостаточности и увеличения летальности в целом [2; 5; 17; 38; 54; 61; 87; 91; 100; 113; 130; 143; 148].

Большинством авторов признается, что ни одна формула не учитывает ни коморбидный фон, ни индивидуальные особенности пациента, и сегодня нет убедительных доказательств того, что та или иная формула превосходит другую

[61], и какой-то из рутинных клинических и параклинических параметров, оценивающих волевическую нагрузку, является оптимальным [96].

С другой стороны, ограничительная («рестриктивная») стратегия инфузионной терапии при ОШ не вполне возможна ввиду продолжающейся во времени гиповолемии. Поэтому актуально проведение инфузионной терапии с использованием «целевых точек», основанных на гемодинамических показателях пациента [17; 32; 51].

Одним из таких методов является транспульмональная термодилуция, позволяющая проводить раннюю цель-ориентированную терапию ожогового шока, и в ряде ожоговых центров в нашей стране и за рубежом данный вид мониторинга давно используется при организации помощи пациентам с тяжелой ожоговой травмой [1; 22; 29; 32; 34; 36; 39; 51; 159].

Зная гемодинамический профиль тяжелого ОШ, целесообразно проводить противошоковую терапию максимально персонафицировано. В первую очередь, это касается выбора оптимального объема и темпа регидратации и назначения препаратов инотропного/вазоактивного ряда [1; 11; 22; 34; 51; 96].

Ранее было показано, что при шокогенной ожоговой травме неизбежно развивается синдром малого сердечного выброса и требуется инотропная поддержка дофамином [11; 29]. Ряд исследователей считают добутамин препаратом выбора для селективного воздействия на инотропную функцию сердца при тяжелой сочетанной травме [3].

Пролонгированная во времени гиповолемия у подобных пациентов часто сопровождается дисэлектролитными расстройствами. И если в периоде ОШ из сосудистого русла вместе с плазмой уходит большое количество ионов натрия, что восполняется инфузией сбалансированного кристаллоидного раствора, то скоро ситуация меняется: у ряда больных отмечается стойкая тенденция к гипернатриемии (ГН), которую многие авторы [30; 45; 131] считают самостоятельным фактором клеточного и тканевого повреждения, достоверно увеличивающего летальность [79; 111; 119; 157].

Сложность при развитии данного осложнения еще и в том, что на сегодняшний день отсутствуют единые рекомендации по эффективной профилактике и коррекции гипернатриемии.

Нет сомнений, что тяжелые водно-электролитные расстройства связаны с последующими расстройствами метаболизма. В свою очередь, изменение обменных процессов неизбежно приведет к нарушению репарации тканей и усугублению септических осложнений.

Одним из наиболее малоизученных видов обмена веществ при критических состояниях является обмен нуклеиновых кислот (НК). Ранее было показано, что тяжелые алиментарные нарушения сопровождаются депрессией обмена НК [4; 25]. В свою очередь, адекватная коррекция обмена НК сопровождалась значительным усилением репарации тканей, устранения лимфопении и достоверным снижением числа периоперационных осложнений [82].

Однако изменения обмена нуклеиновых кислот при тяжелой ожоговой травме не изучены, что связано, в том числе, с отсутствием доступных клинических методов контроля обменных процессов НК.

Таким образом, основными проблемами интенсивной терапии острого периода тяжелой ожоговой травмы остаются: адекватное восполнение дефицита объема циркулирующей крови, позволяющее обеспечить перфузию жизненно-важных органов и максимально предотвратить развитие гипергидратации, оптимальный выбор кардиотонической поддержки, проблема развития гипернатриемии в раннем постшоковом периоде и необходимость более полной оценки нутритивно-метаболического статуса, а также определение оптимальных способов его коррекции. Каждая из этих проблем тесно связана с последующей: неадекватное восполнение дефицита объема циркулирующей крови усилит электролитные расстройства, а электролитный дисбаланс усугубит метаболические нарушения, расстройства метаболизма вызовут нарушения репарации и увеличат риск развития септических осложнений.

Поэтому необходим комплексный подход в попытке разработки новых методов диагностики и улучшения интенсивной терапии указанных осложнений.

Степень разработанности темы диссертации

Проблема лечения пациентов с тяжелой ожоговой травмой в остром периоде требует комплексного подхода в отношении диагностики гемодинамических, волевических и метаболических нарушений, от анализа которых зависит адекватность и своевременность коррекции жизнеугрожающих расстройств гомеостаза. И если многие исследователи предлагают переосмыслить программу инфузионной терапии ожогового шока и максимально ее индивидуализировать, используя «ключевые» точки, наиболее ценными из которых признаны определение сердечного выброса и индекса глобального конечного диастолического объема [1; 17; 34; 51; 96; 159], то в отношении своевременной диагностики и коррекции электролитных нарушений, характерных для раннего постшокового периода, единого мнения до сих пор не существует. В частности, речь идет о таком грозном осложнении постшокового периода, как гипернатриемия. В литературе имеются работы, подтверждающие факт развития у части пациентов с тяжелой ожоговой травмой этого дисэлектролитного состояния, которое ухудшает прогноз и повышает летальность [30; 79; 108; 111; 119; 131; 153; 157; 160].

Эти исследования во многом ответили на вопрос о причинах развития гипернатриемии, но не привели к созданию единой рекомендации и оптимальной тактики реанимационного обеспечения ожоговых пациентов при развитии гипернатриемии, что свидетельствует о недостаточной степени разработанности темы и, в целом, о нерешенности проблемы в отношении определения путей профилактики и коррекции гипернатриемии.

Представляется не изученным при ожоговой болезни и еще одно звено серьезных метаболических нарушений, а именно – обмен нуклеиновых кислот, скорость синтеза которых определяет процессы репарации и функциональные резервы жизненно важных органов [37]. В клинической практике отсутствует доступный критерий для оценки интенсивности обмена нуклеиновых кислот, который может являться ориентиром для принятия решения о назначении фармакологической коррекции при его депрессии.

Цель исследования

Повысить эффективность интенсивной терапии у больных с тяжелой ожоговой травмой в остром периоде с помощью оценки гемодинамического профиля ожогового шока, диагностики волевических, электролитных, метаболических изменений, использования протокола ранней коррекции гипернатриемии и нарушений обмена нуклеиновых кислот.

Задачи исследования

1. Проанализировать изменения центральной гемодинамики и волевические нарушения у пациентов с тяжелой ожоговой травмой в периоде ожогового шока с помощью технологии транспульмональной термодилуции.

2. Уточнить частоту развития гипернатриемии и возможности ее коррекции в выделенных группах больных с тяжелой ожоговой травмой в остром периоде.

3. Определить роль заместительной почечной терапии, показания, оптимальные сроки для ее инициации и модальность при экстракорпоральной коррекции гипернатриемии.

4. Оценить изменения обмена нуклеиновых кислот при тяжелой ожоговой травме и возможности их коррекции.

5. Разработать доступный клинический критерий оценки интенсивности обмена нуклеиновых кислот с учетом особенностей их метаболизма.

Научная новизна

Научно обоснована и практически доказана эффективность схемы медикаментозной профилактики и коррекции гипернатриемии в остром периоде тяжелой ожоговой травмы.

Определены показания, оптимальные сроки для инициации заместительной почечной терапии и предпочтительная модальность при экстракорпоральной коррекции гипернатриемии.

Как дополнительный способ контроля изменений метаболизма проведена оценка нарушений обмена нуклеиновых кислот при ожоговой болезни. В качестве биомаркеров нарушений метаболизма нуклеиновых кислот в остром периоде тяжелой ожоговой травмы впервые использовали одновременное определение концентрации мочевой кислоты (МК) и олигонуклеотидов сыворотки крови (патент РФ на изобретение № 2682322).

Выявлено состояние, характеризующееся повышенной потребностью в олигонуклеотидах, при котором синтез НК отстает от потребности организма (снижение концентрации МК сыворотки крови ниже 150 мкмоль/л).

В качестве способа коррекции при выявленной депрессии обмена нуклеиновых кислот применялся дипептид аланин/глутамин, для определения показаний к назначению которого впервые у пациентов с ожоговой травмой использована концентрация мочевой кислоты сыворотки крови.

Теоретическая и практическая значимость работы

Автором при анализе изменений центральной гемодинамики у пациентов с тяжелой ожоговой травмой подтвержден гемодинамический профиль ожогового шока: значимое снижение показателей преднагрузки, контрактильности и повышение системного сосудистого сопротивления, отражающего состояние постнагрузки.

Относительная нормализация гемодинамических показателей происходит к моменту выведения пациента из состояния ожогового шока, тем не менее, отмечается тенденция к гипергидратации и накоплению жидкости в сосудах легких в раннем постшоковом периоде, что клинически характеризуется ухудшением оксигенации и развитием острого легочного повреждения.

Учитывая данные гемодинамические тенденции, следует придерживаться стратегии максимально индивидуализированной инфузионной терапии, а при назначении кардиотонической поддержки, в том числе, и как способа сокращения общего объема инфузии, предпочтение следует отдавать добутамину – препарату, обладающему не только инотропным эффектом, но и увеличивающему

преднагрузку за счет снижения периферического системного сопротивления и вентонического действия.

Адекватность предложенного объема для регидратации в периоде ожогового шока важна еще и потому, что следующее звено нарушений водно-секторального обмена у тяжелых ожоговых пациентов – развитие грубых дизэлектrolитных нарушений, в частности, гипернатриемии, которая является независимым предиктором летального исхода и фактором, утяжеляющим прогноз по течению ожоговой болезни в целом.

Методы профилактики и коррекции гипернатриемии должны назначаться рано, уже при уровне $\text{Na}_{\text{сыворотки}} \geq 145\text{--}150$ ммоль/л, и включать не только дополнительную водную нагрузку, но и одновременное использование спиронолактона в больших дозах (до 300 мг/сутки) и внутривенное титрованное введение фуросемида в малых дозах (0,5–1,5 мг/кг/сутки).

Дополнительная регидратация с целью коррекции дефицита свободной воды при гипернатриемии предпочтительна энтеральным путем – за счет питьевой воды в гастральный или интестинальный зонд. При выраженной дисфункции желудочно-кишечного тракта назначается внутривенная инфузия сбалансированного изотонического кристаллоидного раствора.

Данная методика позволяет в большинстве случаев профилактировать или устранять развитие гипернатриемии.

При неэффективности коррекции ГН указанным способом, не дожидаясь прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности, необходимо рано (при уровне $\text{Na}_{\text{сыворотки}} \geq 160\text{--}163$ ммоль/л) инициировать начало заместительной почечной терапии (ЗПТ).

С учетом необходимости медленного снижения уровня натрия, во избежание развития отека мозга предпочтительны продленные методики ЗПТ, а именно: постоянная вено-венозная гемодиализация (CVVHDF), постоянная вено-венозная гемофильтрация (CVVHF), при гемодинамической стабильности допустимо использование продленного низкопоточного гемодиализа (SLED).

С учетом высокого клиренса электролитов за счет диффузии через мембрану гемофильтра и одновременной потребности в удалении среднемолекулярных субстанций, оптимальная модальность ЗПТ – постоянная вено-венозная гемодиализация, то есть сочетание диффузионного и конвекционного переноса через высокопроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента концентрации и давления.

Обмен нуклеиновых кислот при ожоговой болезни характеризуется повышенной потребностью в олигонуклеотидах, когда потребность в нуклеиновых кислотах превосходит возможность их синтеза.

Оптимальный метод коррекции данного состояния заключается в парентеральном использовании глутамина.

Для определения показаний к использованию глутамина рекомендован контроль концентрации мочевой кислоты сыворотки крови как клинически пригодного маркера интенсивности обмена НК.

Снижение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови менее 100 мкмоль/л определено как абсолютное, менее 150 мкмоль/л – как относительное показание для назначения глутамина.

Методология и методы исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное исследование с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов. Применены методы описательной и сравнительной статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение индивидуализированной программы противошоковой терапии с использованием контроля показателей центральной гемодинамики минимизирует, но не предотвращает развитие водно-секторальных нарушений, в раннем постшоковом периоде у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

2. Основным методом купирования гипернатриемии при её развитии является дополнительная дотация жидкости за счет энтеральной водной нагрузки

или внутривенная регидратация сбалансированным изотоническим кристаллоидным раствором. В схему коррекции гипернатриемии показано включение спиронолактона и фуросемида титровано.

3. При неэффективности данных мероприятий показана ранняя ($\text{Na}_{\text{сыворотки}} \geq 160\text{--}163$ ммоль/л) инициация заместительной почечной терапии. Предпочтение отдается продленным методикам ЗПТ, а с учетом клиренса электролитных субстанций оптимальной модальностью является постоянная вено-венозная гемодиализация.

4. При тяжелой ожоговой травме отмечаются признаки депрессии метаболизма нуклеиновых кислот, о чем свидетельствуют изменения концентрации олигонуклеотидов и мочевой кислоты сыворотки крови. Тяжесть депрессии метаболизма нуклеиновых кислот является одним из факторов, определяющих исход ожоговой болезни.

5. При оценке нарушений метаболизма у пациентов с тяжелой ожоговой травмой определение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови является дополнительным информативным критерием, который можно рекомендовать в клинической практике, в том числе, как критерий для определения показаний к назначению глутамина с целью интенсификации обмена нуклеиновых кислот.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международной конференции, посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, 2006); межрегиональной научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и хирургов «Реанимация и интенсивная терапия травматического и ожогового шока» (Екатеринбург, 2008); региональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры общей хирургии КемГМА, 25-летию Кемеровского ожогового центра (Кемерово, 2008); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты термической травмы» (Санкт-Петербург, 2011); заседании Новосибирского областного научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов (Новосибирск, 2012); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Ожоги и медицина катастроф» (Уфа, 2014); XVII Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Санкт-Петербург, 2018); XXII Конгрессе Национальной Ассоциации клинического питания RUSPEN (Москва, 2018); заседании регионального отделения Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ (Новосибирск, 2018); научно-практической конференции «Анестезиология и реаниматология: вопросы и ответы» (Новокузнецк, 2019); Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы комбустиологии» (Сочи, 2019); Межрегиональной научно-практической конференции «Современная комбустиология: успехи, проблемы, задачи» (Краснодар, 2020); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы термической травмы», посвященной 75-летию первого ожогового центра России и 85-летию профессора К. М. Крылова (Санкт-Петербург, 2021, онлайн).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Разработка и совершенствование методов профилактики, раннего выявления и хирургического лечения повреждений и заболеваний органов грудной и брюшной полости, органов головы, шеи и опорно-двигательного аппарата», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910167-4.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены и используются в практической деятельности отделения реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы и других реанимационных отделений ГБУЗ НСО «Новосибирская Государственная областная клиническая больница», а также в учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии имени профессора И. П. Верещагина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 1 патент на изобретение и 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и

списка иллюстративного материала. Указатель литературы включает 165 источников, из которых 130 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 12 таблиц и 18 рисунков.

Личный вклад автора

Автором собран клинический материал, проведены его статистическая обработка и анализ полученных результатов. Автор принимал участие на всех этапах лечения пациентов с тяжелой ожоговой травмой. Опубликованные работы написаны лично автором или при непосредственном его участии.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Серьезные проблемы в остром периоде тяжелой термической травмы связаны, в первую очередь, с необходимостью проведения массивной и достаточно агрессивной инфузионной терапии в периоде ожогового шока, развитием гипергидратации, поликомпартмент-синдрома, острого повреждения легких и гипернатриемии в раннем постшоковом периоде, нарушениями нутритивного статуса, что неизбежно формирует синдром полиорганной недостаточности и ухудшает прогноз по течению ожоговой болезни в целом [12; 15; 23; 24; 33; 161].

И если в отношении проблемы объемной перегрузки и проведения инфузионной протившоковой терапии по так называемым «ключевым точкам» применительно к конкретной клинической ситуации на сегодняшний день есть много публикаций отечественных и зарубежных авторов, призывающих переосмыслить программу инфузионной терапии в сторону максимально возможного ее ограничения и индивидуализации [17; 32; 51; 96; 159], то в отношении проблемы развития гипернатриемии ситуация выглядит иначе. Публикаций мало, а практические рекомендации во всех, даже в самых современных руководствах [13; 19; 28], сводятся, в основном, к применению дополнительной регидратации за счет назначения гипоосмолярного раствора (5 % декстрозы), что, в целом, может способствовать прогрессированию синдрома тканевой гипергидратации и усугублению прогноза у подобных пациентов.

В отношении использования экстракорпоральных технологий, как эффективном способе коррекции гипернатриемии, в доступной литературе также нет единого мнения. Гипернатриемия считается относительным показанием к проведению заместительной почечной терапии, но без конкретизации уровня $Na_{\text{сыворотки}}$, при котором целесообразно начинать ЗПТ [20].

Метаболизм нуклеиновых кислот, как дополнительный способ оценки нутритивного статуса при ожоговой болезни, на сегодняшний день практически не изучен. Тем не менее, очевидно, что депрессия обмена нуклеиновых кислот

влечет за собой расстройства обмена белков, жиров, углеводов, нарушение энергетического обмена и ухудшение репаративных процессов.

Данные проблемы нельзя рассматривать изолированно, они тесно взаимосвязаны, и неадекватное решение одной в последующем отразится на тяжести развития других и, в конечном счете, на исходе ожоговой болезни.

1.1 Современные тенденции в интенсивной терапии ожогового шока

Развитию ожогового шока способствует значимая гиповолемия за счет прямой плазмопотери с поврежденных ожоговых поверхностей. Особенностью ОШ является то, что гиповолемия происходит не одномоментно, как, например, при геморрагическом шоке, а растянута во времени, поэтому клиническая манифестация характерных для гиповолемического шока симптомов развивается отсрочено. В дальнейшем на фоне генерализованного воспалительного ответа увеличивается проницаемость сосудистой стенки, развивается синдром капиллярной утечки, что является причиной выхода жидкости и белка в интерстициальное пространство с развитием отека тканей [2; 9; 12; 15; 23; 24; 33; 47; 106; 114; 161]. Ожоговый шок является уникальной комбинацией гиповолемического и дистрибутивного видов шока, который проявляется снижением объема циркулирующей крови, давления в легочной артерии, повышением системного сосудистого сопротивления и снижением сердечного выброса (СВ). Уменьшение СВ связано как со снижением преднагрузки, так и с повышением постнагрузки на фоне ухудшения контрактильности миокарда [22; 96] и принята мультифакторная природа сердечной недостаточности при ОШ [53; 120].

В связи с особенностями патогенеза ОШ расчет необходимого объема инфузионной терапии по-прежнему остается открытым и одним из самых обсуждаемым среди специалистов, занимающихся этой проблемой, тем более, что адекватная инфузионная терапия в периоде ОШ в конечном итоге может

во многом определять исход лечения ожогового пациента [2; 9; 12; 20; 23; 63; 100; 130; 139; 144; 148; 161].

Ранее в отношении перегрузки жидкостью в остром периоде ожоговой травмы В. Pruitt ввел термин «fluid creep» [143], что переводится как «ползущая жидкость», и он же еще в прошлом веке писал о том, что истинный, оптимальный объем вводимой с целью регидратации жидкости, должен подбираться индивидуально, в зависимости от реакции организма на травму и проводимое лечение [142].

Многие авторы считают необходимым обновление протоколов инфузионной терапии с использованием «целевых точек», основанных на гемодинамических показателях пациента, обеспечивающих адекватную инфузию и предотвращающих гиперволемию [17; 32; 39; 49; 50; 62; 91; 92; 123; 127; 147].

Пациенты с ожогами более 20 % поверхности тела, безусловно, нуждаются в достаточно агрессивной инфузионной терапии [54; 100; 120; 139; 161; 164]. Для расчета объема инфузионной терапии используются формулы Brooke, Galveston, «правило 10», но наиболее часто расчет суточного объема инфузионной терапии проводится с помощью Паркландской формулы ($4 \text{ мл} \times S_{\text{ожогов}} \times \text{ИМТ}$) [55].

Вместе с тем, известные формулы расчета не учитывают ни индивидуальные особенности пациентов, ни их коморбидный фон [20; 142], а использование больших доз наркотических анальгетиков и бензодиазепинов только усугубляет проблему [135].

До сих пор нет убедительных доказательств того, что та или иная формула превосходит другую, как и того, какой параметр для оценки адекватности волемической нагрузки лучше [61]. Ряд авторов указывают на необходимость коррекции рассчитанного по классической Паркландской формуле объема инфузионной терапии, зачастую в сторону значительного его увеличения [115; 141].

С другой стороны, увеличение объема инфузионной терапии на фоне измененной проницаемости сосудов легких и снижения сократительной

способности миокарда увеличивает риск развития дыхательной и сердечной недостаточности, абдоминального компартмент-синдрома [5; 38; 87; 110] и, в конечном итоге, полиорганной недостаточности и повышения летальности [113; 135]. В исследовании [101] актуальный объем инфузионной терапии у пациентов с $S_{\text{ожогов}}$ (27 ± 10) % превышал рассчитанный по Паркландской формуле более чем на 60 %. С другой стороны, в последние годы все чаще звучит тезис как раз об обратном. Так, в исследовании [84] средняя разница между расчетным и актуальным объемом у пациентов с $S_{\text{ожогов}} > 20$ % составила минус 3 431 мл, что было значимым ($p < 0,001$).

Таким образом, основной упор в стратегии противошоковой терапии необходимо делать не на абсолютных расчетных значениях объема инфузии, поскольку они являются всего лишь отправной точкой для «старта» [156], а на тех параметрах, которые позволят определить адекватность предложенной скорости регидратации применительно к конкретному пациенту.

Ряд авторов указывают на необходимость более сдержанного подхода в коррекции гиповолемии критического состояния под углубленным динамичным контролем изменений центральной гемодинамики [1; 61] и проведении интенсивной терапии шока с учетом его фазового течения [93].

С другой стороны, уход в сторону классической «рестриктивной» стратегии инфузионной терапии при ожоговом шоке не представляется возможным, ввиду постоянно сохраняющихся потерь жидкости через поврежденные поверхности, которые невозможно измерить. Тем более, это происходит на фоне повреждения гликокаликса и капиллярной утечки, вследствие чего потери жидкости увеличиваются за счет выхода ее в интерстициальное пространство [65; 106; 150].

Надежным способом контроля состояния основных параметров гемодинамики, а именно оценки преднагрузки, контрактильности и постнагрузки в режиме реального времени и, неизбежного при шокогенной ожоговой травме, накопления внесосудистой жидкости в легких, является инвазивный мониторинг системной гемодинамики с помощью использования транспульмональной термодилуции [1; 16; 22; 29; 32; 34; 36; 39; 41; 50; 51; 67; 73; 83; 96; 98; 123; 149; 159].

Данная технология позволяет контролировать объем инфузионной терапии, вовремя применить стратегию адекватной, максимально персонифицированной, ее программы с целью минимизации рисков развития симптомов гипергидратации, острого повреждения легких и поликомпармент-синдрома. Использование данного вида мониторинга помогает в выборе оптимальной схемы использования вазопрессорной/инотропной поддержки с учетом анализа полученных данных, обеспечивая целенаправленную коррекцию изменений гемодинамики и волемического статуса непосредственно у постели пациента в режиме реального времени [1; 3; 7; 16; 22; 26; 32;39; 62; 73; 96].

Технология сочетает в себе два метода: транспульмональную термодилуцию (выполняется в режиме «по требованию») и анализ формы пульсовой волны (воспроизводится в режиме реального времени). Применение их в комплексе делает возможным оценку объемной преднагрузки, непрерывное измерение сократительной способности миокарда, управление постнагрузкой, наблюдение за реакцией сердца на волемическую нагрузку и за количеством жидкости в интерстиции легких. Результаты исследований показывают высокую точность определения внесосудистой воды легких, причем на измерения не влияет возраст, масса и наличие жидкости в плевральной полости [16; 83; 98].

Мониторинг гемодинамики с помощью транспульмональной термодилуции имеет ряд неоспоримых преимуществ перед другими инвазивными методами мониторинга, в частности, за счет меньшей инвазивности, простоты установки, калибровки и высокой точности [16; 67]. Безусловно, технология имеет преимущество в отношении точности измерения сердечного выброса и перед различными неинвазивными методиками [158].

Вместе с тем, целесообразность применения именно инвазивного мониторинга рядом авторов подвергается сомнению. Известны публикации, где инвазивный мониторинг рассматривается как «дорогая игрушка», и аргументируется это тем, что мониторинг сам по себе не улучшает выживаемость и не влияет на исход [57; 68].

И все же, учитывая, что уровень артериального и центрального венозного давления признаются достаточно грубыми индикаторами для оценки гемодинамического статуса у ожоговых пациентов [64; 127], «золотым» стандартом мониторинга ответа на волемическую нагрузку является измерение сердечного выброса, волемических показателей и системного сосудистого сопротивления [138].

Наиболее соответствующей, с точки зрения информативности и простоты в использовании, является технология транспульмональной термодилуции [16; 97], и в ряде ожоговых центров нашей страны и за рубежом этот метод используется давно [1; 7; 22; 29; 31; 34; 36; 39; 51; 53; 73; 96; 159].

Нарушение сосудистого тонуса отмечается при всех видах циркуляторного шока [6], поэтому использование вазопрессоров параллельно с инфузионной терапией является основой возможности ухода от либеральной к адекватной стратегии инфузионной терапии, позволяющей уменьшить объем инфузии и, следовательно, уменьшить риск развития органических повреждений, улучшить исходы критических состояний [128].

Ранее было отмечено, что при шокогенной ожоговой травме развивается синдром малого выброса и требуется инотропная поддержка дофамином [11; 29], а также показано применение добутамина как препарата выбора для селективного воздействия на инотропную функцию сердца при тяжелой сочетанной травме [3]. В исследовании E. Rivers [80] показано, что использование добутамина одновременно с норадреналином улучшало результаты терапии больных с септическим шоком: в группе с благоприятным исходом добутамин использовался в 15 раз чаще, чем в группе с негативными результатами лечения.

Известно, что синтетический катехоламин добутамин способен увеличивать сердечный выброс, как у здоровых добровольцев, так и при застойной сердечной недостаточности. Однако действие добутамина не ограничивается только воздействием на миокард, а может быть усилено воздействием на тонус сосудов.

В исследовании [77] в эксперименте с искусственным сердцем оценивался его эффект на сердечный выброс: было показано, что сердечный выброс под

действием добутина увеличился с $(7,0 \pm 1,8)$ до $(8,2 \pm 1,8)$ л/мин, а системное сосудистое сопротивление достоверно снизилось ($p = 0,0001$) с $(1\ 224 \pm 559)$ до (745 ± 317) дин \times сек \times см⁻⁵. Параллельно с увеличением венозного возврата достоверно увеличилось давление как в правом, так и левом предсердии.

Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение сердечного выброса под действием добутина происходит не только за счет увеличения contractильности, но и за счет увеличения венозного возврата на фоне снижения системного сосудистого сопротивления.

Добутин в экспериментах *in vitro* на изолированных сосудах продемонстрировал селективное вазоконстрикторное действие именно на вены (веноселективное воздействие) [85].

Кроме того, венозный возврат под действием добутина увеличивался более чем в 3 раза по сравнению с норадреналином. Добутин достоверно дозозависимо увеличивал кровоток в 2–3 раза в эпикардальных и в 1,5–2 раза в эндокардальных зонах левого желудочка. Напротив, констрикторное воздействие на артерии значительно уступало действию норадреналина, и в различных дозах не превышало 7 % (малые дозы), 25 % (средние) и 45 % (максимальные) от эффективности норадреналина [85].

Наряду с назначением инотропной кардиотонической поддержки у пациентов в состоянии тяжелого ожогового шока как одного из способов, позволяющего сократить общий объем инфузии, есть еще важный и обсуждаемый в литературе вопрос относительно раннего использования нативных коллоидных растворов, в частности, раствора альбумина в составе инфузионной противошоковой терапии. Отношение к его использованию до сих пор остается спорным, так как считается, что повышенная капиллярная проницаемость позволяет крупным молекулам просачиваться во внесосудистое пространство и, оказывая положительное осмотическое действие, увеличивать отек [56].

Тем не менее, понимание риска развития осложнений, связанных с «ползучестью жидкости» и гипергидратацией в периоде ОШ, явилось поводом для возобновления интереса к включению в состав инфузионной терапии

коллоидных растворов. И если до недавнего времени широко использовались низкомолекулярные гидроксиптилкрахмалы, то исследования [52; 102; 103] позволили сделать вывод в отношении увеличения частоты применения заместительной почечной терапии у пациентов реанимационных отделений и повышения летальности в случаях применения гидроксиптилкрахмалов. Комитет по оценке рисков Европейского надзора (PRAC) высказался однозначно против использования препаратов данной группы у пациентов с сепсисом и ожогами из-за увеличения частоты почечного повреждения и летальности [71].

Безусловно, альбумин способствует повышению и поддержанию оптимального внутрисосудистого коллоидно-онкотического давления. Несмотря на споры относительно безопасности его применения на фоне повышенной проницаемости эндотелия, применение альбумина в остром периоде тяжелой ожоговой травмы не влияет на увеличение летальности, но его использование в составе инфузионной терапии тяжелого ожогового шока перспективно, позволяет уменьшить объем инфузионной терапии и нивелировать синдром гипергидратации. [48; 60; 137].

Было показано, что при применении альбумина в остром периоде ожоговой травмы адекватные показатели гемодинамики, включая сердечный выброс, могут быть достигнуты значительно меньшими объемами инфузионной терапии [60].

1.2 Роль гипернатриемии в развитии критического состояния у больных с тяжелой ожоговой травмой

Гиповолемия в периоде ожогового шока, пролонгированная во времени как за счет прямой плазмпотери с обожженных поверхностей, так и за счет капиллярной утечки и выхода жидкости в «третье пространство», а также необходимость использования больших объемов кристаллоидных растворов, часто способствуют развитию грубых электролитных расстройств.

И если в периоде ОШ из сосудистого русла вместе с плазмой уходит большое количество ионов натрия, что восполняется инфузией

сбалансированного кристаллоидного раствора, то скоро ситуация меняется, и у ряда больных отмечается стойкая тенденция к гипернатриемии [30; 79; 81; 105; 111; 119; 125; 153], которую многие авторы [30; 45; 121; 131; 152] считают самостоятельным фактором клеточного и тканевого повреждения, достоверно увеличивающего летальность [79; 104; 116; 118; 119], которая может достигать 60 % [157].

Отмечено, что большинство случаев гипернатриемии в отделениях интенсивной терапии в общей популяции пациентов развивается уже после поступления в стационар, что указывает на ятрогенный компонент в ее развитии и является независимым фактором риска смерти, причем летальность у пациентов с гипернатриемией по данным разных центров колеблется от 30 % до 48 % и достоверно выше, чем у пациентов без гипернатриемии [107; 109; 122; 146].

Частота развития ГН в популяции не самых тяжелых ожоговых пациентов (медиана $S_{\text{ожогов}} - 9\%$, межквартильный интервал 4–20 %) составила 9,9 %, регистрировалась спустя 5 суток от момента травмы (медиана 7,5, межквартильный интервал 5–12) и достоверно ($p = 0,0066$) была связана с повышенной летальностью [79].

В исследовании [108; 111; 131] гипернатриемическое состояние ($Na_{\text{сыворотки}} \geq 146$ ммоль/л) развивалось на $(5,0 \pm 1,4)$ сутки у 37,5 % больных с $S_{\text{ожогов}}$ (30 ± 13) % (минимум 12 %, максимум 70 %) и продолжалось $(4,6 \pm 2,7)$ дней. Авторы показали, что ГН ухудшает прогноз и достоверно увеличивает риск летального исхода.

Средний уровень $Na_{\text{сыворотки}}$ в исследовании [160] составил 168,2 ммоль/л у пациентов с $S_{\text{ожогов}} > 40\%$ поверхности тела, ее развитие регистрировалось на $(6,0 \pm 3,1)$ сутки.

В работе [119] при анализе лечения 135 пациентов с $S_{\text{ожогов}} > 20\%$ поверхности тела гипернатриемия отмечена у 24,4 %, с началом на $(8,3 \pm 4,8)$ сутки от момента травмы, при этом авторы указывают на достоверно большую летальность в группе пациентов с ГН: 59,5 % против 40,5 % у пациентов без ГН ($p < 0,01$).

Причины развития гипернатриемии в остром периоде ожоговой травмы многофакторны: необходимость введения больших объемов кристаллоидных растворов в периоде ожогового шока; синдром капиллярной утечки; продолжающаяся трансдермальная потеря жидкости; необходимость управления гидробалансом и выведение лишней жидкости с помощью применения диуретиков [30; 45; 111; 119; 131; 153]; активация ренин-ангионентзин-альдостероновой системы [10; 30; 78; 121] и развитие «вторичного гиперальдостеронизма» [10; 30].

В целом, гипернатриемия в остром периоде тяжелой ожоговой травмы развивается при двух состояниях:

- а) увеличении поступления или задержке натрия;
- б) дефиците общей воды в организме.

К первой группе причин относятся избыточное введение натрийсодержащих кристаллоидных растворов и повышенная ретенция натрия вследствие развития вторичного гиперальдостеронизма в ответ на стрессорное воздействие [10; 30; 42; 121; 163], что является известным и универсальным фактом из физиологии критического состояния.

Вторая и основная группа причин развития гипернатриемии – уменьшение общей воды.

Среди способствующих этому состоянию факторов отмечают:

- 1) ятрогенные: избыточное применение осмо- и салуретиков;
- 2) перемещение воды в клетку;
- 3) плазмопотеря при ожоговом шоке и испарение воды с раны;
- 4) интестинальные, легочные потери;
- 5) почечная (тубулярная) недостаточность;
- 6) секвестрация жидкости в «третье пространство» [8; 10; 30; 162].

При оценке путей профилактики и коррекции ГН у больных в критическом состоянии принимаются во внимание фундаментальные принципы водно-солевого обмена [121]:

- 1) для поддержания осмотического равновесия вода свободно перемещается между внутри- и внеклеточным пространством, обеспечивая

осмоляльность. Клеточная мембрана за счет натриевого насоса поддерживает натрий во внеклеточном секторе в виде его главного осмотического компонента. При тяжелой патологии, критическом состоянии «выкачивание» натрия из клетки нарушается, и он накапливается в ней, приводя к синдрому «больной клетки»;

2) нормальные почки реабсорбируют или выделяют воду для поддержания нормальной осмоляльности плазмы 275–290 мОсм/кг. Регулятором осмоляльности плазмы являются вазопрессин, а его высвобождение регулируется осморцепторами [42; 163]. Гипотензия, гиперволемиа, боль, ацидоз, голод являются триггерами для выделения вазопрессина [145];

3) быстрое межклеточное перемещение воды способно вызвать клеточное повреждение. Значительные жидкостные сдвиги, связанные с нарушением содержания натрия в сыворотке и изменения клеточного объема могут привести к повреждению клеток и их гибели. Компенсаторные механизмы поддержания нормального объема внутриклеточной жидкости включаются только спустя 48–72 часа, и включают как накопление внутриклеточных электролитов («быстрая адаптация»), так и органических осмотически активных веществ («медленная адаптация») [121];

4) поэтому снижение натрия рекомендовано медленное, не быстрее 0,5 ммоль/л/час [116; 118] во избежание развития отека мозга, поскольку при гипернатриемии клетки мозга находятся в состоянии дегидратации и быстрое введение жидкости может привести к клеточной гипергидратации;

5) альдостерон – минералокортикоид, образующийся в клубочковой зоне надпочечников и оказывающий многообразное влияние на водно-солевой обмен: усиливает реабсорбцию натрия в проксимальных отделах нефрона, стимулирует выведение натрия из клетки и захват ими калия. Другими словами, альдостерон вызывает усиленную реабсорбцию натрия в дистальных канальцах с его задержкой в организме и повышении экскреции калия с мочой.

Под влиянием альдостерона в организме происходит задержка в организме натрия, хлоридов и воды, увеличивается объем циркулирующей крови, гормон способствует транспорту Na^+ и воды во внутриклеточное пространство [30; 133].

Сосудистые эффекты симпатической нервной системы (изменение кровотока почки при критических состояниях) вызывают активацию реним-ангелотензин-альдостероновой системы (РААС). Кроме того, в ответ на стрессорное истощение глюкокортикоидной фракции минералокортикоиды частично выполняют их функцию, в связи с чем у пациентов в критическом состоянии в раннем постшоковом периоде может развиваться синдром вторичного гиперальдостеронизма [10; 30].

Основные рекомендации по коррекции ГН сводятся к внутривенному использованию гипоосмолярных растворов с предварительным расчетом дефицита свободной воды по известной формуле Н. J. Adroque [46]: $0,6$ (процент теоретического содержания воды в организме) \times ИМТ (идеальная масса тела) \times $[\text{Na}_{\text{сыворотки пациента}} / \text{Na}_{\text{норма}} - 1]$.

Общепринятой рекомендацией является внутривенное использование гипоосмолярных растворов – 5 % раствора глюкозы и 0,45 % раствора NaCl (в Российской Федерации возможно к использованию только «ex tempore»), упоминается о болюсном введении салуретиков и возможности использования спиронолактона [122; 155].

Исключительно важной задачей признается мониторинг концентрации натрия сыворотки каждые 4–6 часов [28; 30; 45; 131].

Между тем, у практического врача, безусловно, вызывает сомнение безопасность дополнительной, достаточной по объему, внутривенной регидратации гипоосмолярными кристаллоидными растворами, доступным из которых является только 5 % раствор глюкозы, у пациента в раннем постшоковом периоде ввиду опасности прогрессирования синдрома тканевой гипергидратации [19].

Ряд вопросов вызывает и болюсное введение больших доз салуретиков. Известно, что фуросемид является петлевым диуретиком, обладающим натрийуретическим и хлоруретическим эффектами, блокируя реабсорбцию Na^+ и Cl^- . В период его действия выведение Na^+ значительно возрастает, однако после прекращения скорость выведения уменьшается ниже исходного уровня

(синдром «рикошета»). Феномен обусловлен резкой активацией ренин-ангиотензинового и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез, стимулирует аргинин-вазопрессивную и симпатическую системы и, сам по себе, может способствовать развитию гипернатриемии. Кроме того, пикообразный натрийурез после болюсного введения фуросемида в ряде случаев приводит к острому поражению канальцев, что также способствует в последующем ретенции натрия [134]. Таким образом получается, что наиболее простой и очевидный способ контроля гидробаланса и натриемии является скрытым триггером гипернатриемии при болюсном введении салуретиков за счет эффекта «рикошета».

Между тем, есть сведения, что именно малые дозы фуросемида обеспечивают стабильный натрийуретический эффект [43; 124].

Явно недооцененным способом профилактики и коррекции гипернатриемии является использование больших доз спиронолактона. Между тем, гипернатриемия при критических состояниях может быть следствием не только грубых водных сдвигов и дегидратации, но и ретенции натрия вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ряд исследований, посвященных гипернатриемии при повреждении ЦНС, однозначно подтвердили роль боли, кровопотери, гипоксии, травмы в последующей активации РААС и задержке натрия именно в первые 5 суток после травмы даже при отказе от форсирования диуреза [121].

Кроме известных эффектов на центральную гемодинамику и водно-электролитный обмен, доказано провоспалительное действие альдостерона. Альдостерон индуцирует продукцию активных форм кислорода, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , а также $\alpha\beta_3$ -интегринов, то есть может потенцировать системную воспалительную реакцию и усугублять полиорганное повреждение [117].

В этой связи логичным кажется уточнение динамики альдостерона в острой фазе ожоговой болезни, его роли в развитии гипернатриемии и терапевтической эффективности спиронолактона.

Не менее важным является вопрос о целесообразности и своевременности применения методов заместительной почечной терапии в остром периоде ожоговой травмы при развитии критической ГН, так как в большинстве публикаций, посвященных использованию ЗПТ при ожоговой болезни, кроме стандартных почечных показаний рассматривается также возможность ее инициации и в качестве средства для мультиорганной поддержки [18; 21; 70], но именно гипернатриемия считается относительным показанием [20].

В ряде немногочисленных публикаций, тем не менее, рассматривается вопрос о возможности и необходимости применения экстракорпоральных технологий в коррекции критической гипернатриемии [14; 35; 69; 75; 99; 160].

Стоит признать, что в отношении применения экстракорпоральных технологий с целью коррекции гипернатриемии на сегодняшний день нет ни единого опыта, ни единого мнения. Количество доступных на этот счет публикаций говорит само за себя – их очень мало. В большинстве случаев методы заместительной почечной терапии назначаются не по причине развития критической гипернатриемии, а по причине уже развившихся и сопряженных с гипернатриемией мультиорганных расстройств.

1.3 Изменение метаболизма нуклеиновых кислот при критических состояниях

1.3.1 Регуляторная роль циркулирующей ДНК

Определение циркулирующей ДНК, так называемой внеклеточной ДНК (Cell-free DNA (CFD)), предложено использовать как показатель тяжести поражения тканей при ожогах, сепсисе, травме [66]. С этой целью определяют митохондриальную ДНК методом полимеразной цепной реакции [59; 72; 129].

Вместе с тем, фрагменты ДНК, содержащиеся в сыворотке крови, не только являются продуктами распада клеток вследствие некроза/апоптоза, но и секретируются клетками в составе экзосом, и выполняют регуляторные и трофические функции [154].

Экзосомы, как известно, представляют собой высвобождаемые клетками везикулы (40–100 нм) для передачи другим клеткам нуклеиновых кислот (микроРНК, ДНК). В настоящее время экзосомы (exosomes) рассматриваются и с точки зрения диагностики, и с точки зрения, в том числе, интенсивной терапии при синдроме полиорганной недостаточности.

Экзосомальное содержимое защищено от воздействия протеолитических ферментов, ДНК-азы крови, поэтому уровень циркулирующих нуклеиновых кислот остается стабильным [58].

В этом отличие циркулирующей ДНК от других медиаторов клеточного стресса, как, например, цитокинов. На сегодняшний день идентифицированы субпопуляции экзосом, характерных для определенных патологических процессов, в частности, для сепсиса [140].

Характерно, что экзосомы способны регулировать определенные процессы: репарацию, иммунный ответ, презентацию антигена и т. д. [88].

Важным моментом является стабильность экзосом, и, следовательно, уровня циркулирующей в составе экзосом ДНК. Кроме того, циркулирующая ДНК является не столько продуктом распада клеток, сколько активно секретируемым регулятором определенных процессов, в том числе метаболизма, репарации, врожденного и приобретенного иммунитета.

Ранее было показано, что при определении ДНК методом Шмидта у здоровых доноров детектируется определенный уровень циркулирующей ДНК. У пациентов с сепсисом во всех случаях детектировался уровень ДНК, отличный от нормальных значений [25]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что метод Шмидта определяет активно секретируемую ДНК, теоретически соответствующую ДНК экзосом.

Таким образом, данный метод может быть использован, в том числе, для оценки метаболизма нуклеиновых кислот, а именно их синтеза и активной секреции.

Ранее считалось, что ДНК находится только в клеточных структурах, преимущественно в ядрах клеток и некоторое количество – в митохондриях. Впервые ДНК в образцах плазмы крови здоровых доноров была обнаружена в 1948 году. [126]

Современные исследования дают цифры содержания цДНК (циркулирующей ДНК) в диапазоне 0–55 нг/мл. Vlassov V. V. с соавторами показали, что содержание цДНК в плазме крови здоровых людей составляет от 1,8 до 35 нг/мл [165]. В других работах предлагают считать нормальным диапазоном концентрации цДНК 0–50 нг/мл [94]. Особенное внимание исследователей привлекает тот факт, что содержание ДНК в плазме крови может увеличиваться при ряде заболеваний. Это придало совершенно четкое практическое значение дальнейшему изучению циркулирующих нуклеиновых кислот.

Известно, что основные источники появления цДНК в кровотоке – некроз или апоптоз ядросодержащих клеточных элементов крови или других клеток [74; 76]. Существует мнение, что при инфекционных процессах возможно появление в крови пациентов нуклеиновых кислот бактериальных или вирусных возбудителей. Однако, уровень экзогенной ДНК минимален [25], и основное влияние на содержание цДНК плазмы крови оказывают эндогенные факторы: гибель ядросодержащих клеточных элементов, созревание эритроцитов и тромбоцитов, активная секреция нуклеиновых кислот во внеклеточное пространство при повышенном метаболизме.

Вместе с тем, свободные нуклеиновые кислоты в экстрацеллюлярном пространстве являются биологическими веществами с повышенной активностью. Во-первых, они быстро утилизируются клетками и принимают участие в ресинтезе нуклеиновых кислот. Низкое содержание нуклеиновых кислот в сыворотке крови обычно отмечается у истощенных пациентов и ассоциируется

с миело- и иммуносупрессией. Во-вторых, фрагменты нуклеиновых кислот являются лигандами TLR-3 и TLR-9 типов. Активация моноклеарных клеток через эти рецепторы ведет к выбросу провоспалительных цитокинов.

Таким образом, избыток нуклеиновых кислот в экстрацеллюлярном пространстве сам по себе способен активировать системное воспаление.

В этой связи представляет интерес определение содержания свободной ДНК в плазме крови у больных с синдромом системного воспаления и сепсисом.

В качестве маркера гомеостаза нуклеиновых кислот определяли концентрацию цДНК сыворотки крови [25]. За условную норму принимали показатель концентрации цДНК в сыворотке крови у здоровых доноров, составивший 25–65 мкг/л, что вполне согласуется с другими литературными данными.

В обследованной группе больных в данном исследовании по концентрации цДНК были выделены две подгруппы. У больных с абдоминальным сепсисом (16 пациентов) выявлялось явное снижение содержания цДНК, не изменявшееся на 1, 2 и 3-м этапах исследования: $(15,64 \pm 1,38)$; $(15,75 \pm 1,97)$; $(16,66 \pm 1,16)$ мкг/л соответственно. Наименьший показатель цДНК плазмы крови, наблюдавшийся у больных, составил 3,69 мкг/л. Во второй, меньшей по количеству больных подгруппе (8 человек), наоборот, отмечалось резкое повышение уровня цДНК. Диапазон концентраций цДНК у больных этой подгруппы на 1-м этапе составил 60,06–158,12 мкг/л, среднее значение $(94,65 \pm 14,3)$ мкг/л. На последующих этапах исследования существенной динамики не наблюдалось. Следует отметить, что обе подгруппы практически не различались по тяжести состояния, показателям крови, содержанию альбумина и общего белка. И в 1-й, и во 2-й подгруппах зарегистрировано по одному летальному исходу. Таким образом, у больных с тяжелым сепсисом и с системной воспалительной реакцией отмечена разнонаправленная динамика содержания нуклеиновых кислот в сыворотке крови. В одной группе содержание цДНК было достоверно ниже нормальных значений, для второй группы характерно значительное повышение уровня сывороточной цДНК.

Очевидно, что на уровень цДНК влияли не только скорость поступления нуклеиновых кислот из поврежденных клеток, но и скорость их клиренса ретикулоэндотелиальной системой и другими клетками организма. На основании полученных данных можно сделать вывод, что уровень цДНК является важным параметром гомеостаза, и снижение или превышение критических значений этого показателя отмечаются при тяжелом сепсисе и синдроме системного воспаления любой этиологии.

1.3.2 Метаболизм нуклеиновых кислот при критических состояниях

Интенсивность обмена нуклеиновых кислот при критических состояниях является важным фактором, определяющим исход критического состояния. Нуклеотиды – это не просто строительный материал для интенсивно работающих клеток, они являются регуляторами обмена веществ и деления клеток. Наиболее чувствительны к дефициту нуклеотидов быстро делящиеся клетки: эпителий, клетки кишечника, печени и лимфоидная ткань, отвечающая за иммунитет и детоксикацию. Основными источниками нуклеотидов для синтеза нуклеиновых кислот является пища. Кроме того, повторно используются фрагменты нуклеотидов, высвобождаемых в процессах внутриклеточного метаболизма, или нуклеотиды, синтезированные *de novo* из аминокислот и углеводов.

Синтез фрагментов НК (нуклеотидов) – один из наиболее активных процессов в клетке. Воспроизводство нуклеотидов требует значительное количество пластических веществ, в том числе аминокислот глутамина и глицина. По затратам энергии этот процесс также относится к крайне напряженным. Вместе с тем, ряд «барьерных» органов (печень, кишечник, лимфоузлы, селезенка) и костный мозг при критических состояниях должны усиливать синтез НК в десятки раз [37]. Именно скорость деления клеток в них и, следовательно, скорость синтеза НК определяют скорость регенерации и функциональные резервы этих органов.

В настоящий момент существуют способы изменения интенсивности синтеза и распада НК, однако для эффективного использования этих препаратов необходим надежный способ оценки интенсивности обмена НК, в противном случае их использование будет либо малоэффективно, либо может привести к ухудшению состояния организма человека.

Ранее предложенный способ диагностики нарушений обмена НК заключается в одновременном определении в сыворотке крови двух параметров – нуклеиновых кислот сыворотки крови и мочевой кислоты сыворотки крови [4; 82]. Нуклеиновые кислоты сыворотки крови характеризуют секрецию НК. Влияние распада клеток на уровень НК сыворотки крови, по-видимому, минимальное, поскольку клеточные фрагменты НК быстро распадаются под действием ферментов, или элиминируются с большой скоростью через рецепторы-привратники TLR 3-го и 9-го типов. Действительно, исследования [25] показали, что у больных с тяжелым хирургическим сепсисом, при котором отмечается усиленный катаболизм и ускоренная гибель клеток, концентрация НК сыворотки крови может как снижаться, так и повышаться. Более того, многочисленные данные [27; 165] свидетельствуют о том, что в норме концентрация НК сыворотки крови является величиной постоянной, а изменения ее концентрации могут сопровождаться патологическими сдвигами. Поддержание определенного уровня НК сыворотки крови является активным процессом. Очевидно, что концентрация НК во внеклеточной жидкости соответствует, в первую очередь, интенсивности обмена НК, но не интенсивностью гибели клеток.

Мочевая кислота сыворотки крови характеризует, как известно, скорость распада нуклеиновых кислот до пуриновых оснований и далее до мочевой кислоты. Однако, обычно определение концентрации МК сыворотки крови используется для диагностики мочекишлого диатеза или подагры, при этом принимаются в расчет только повышенные значения. Вместе с тем, при критических состояниях ранее было отмечено резкое снижение МК, свидетельствующее о том, что большинство образующихся пуриновых оснований

вновь используется в синтезе НК *de novo*. Следовательно, МК сыворотки крови является параметром, по которому также можно оценить интенсивность обмена НК. Высокие значения МК свидетельствуют о преобладании распада НК над синтезом, при этом значительная часть пуриновых оснований деградирует до МК. Низкие значения МК, напротив, свидетельствуют о том, что потребность в НК значительно увеличена, а потребность в пуриновых основаниях преобладает над возможностью их синтеза, как следствие – распад пуриновых оснований резко снижен.

Таким образом, при одновременном определении НК сыворотки крови и МК сыворотки крови, можно оценивать как интенсивность секреции НК, так и интенсивность распада НК во всем организме.

На основе полученных данных появляется возможность своевременной диагностики и коррекции обмена НК. Ранее было показано, что своевременная диагностика и восстановление сниженного обмена НК может стать важным фактором в исходе лечения больных с алиментарной недостаточностью при ахалазии или рубцовом сужении пищевода [4; 82].

Терапия тяжелой ожоговой травмы остается важнейшей проблемой интенсивной терапии. Сразу после выведения из шока отмечается крайнее напряжение метаболических процессов, связанных в первую очередь с выраженным катаболизмом, что подтверждается контролем нутритивного статуса с помощью общепринятых критериев (индекс Кетле, уровень альбумина, трансферрина, лимфоцитов, состояние азотистого баланса и др.).

Тем не менее, обмен нуклеиновых кислот, как дополнительный метод оценки нутритивно-метаболического статуса, при тяжелой ожоговой травме не изучен, отсутствуют рекомендации по его коррекции с учетом метаболизма НК при ожоговой болезни.

Одним из препаратов, который восстанавливает сниженный синтез и активирует обмен нуклеиновых кислот, является L-глутамин [4; 82].

Наряду с клиническими наблюдениями, в которых гипоглутаминемия у критических больных сочеталась с негативным исходом, существуют

экспериментальные исследования, подтверждающие негативный прогноз при дефиците глутамина, в первую очередь, на фоне подавления иммунной системы и повреждении слизистой кишечника [132]. Поэтому введение глутамина при критических ситуациях, как правило, оказывает позитивный эффект, несмотря на исходное содержание глутамина в сыворотке, а парентеральное введение, в основном, имеет преимущество по сравнению с энтеральным [40; 89; 136].

В европейских рекомендациях на высоком доказательном уровне глутамин включен в программу парентерального питания пациентов с травмой и ожоговой болезнью [92]. Применение глутамина в программе парентерального питания улучшает эндокринную, иммунную, метаболическую и барьерную функции, сохранность которых играет центральную роль в предотвращении полиорганной недостаточности при критических состояниях, вызванной транслокацией бактерий и токсинов в кровь, и является важным условием терапии критического состояния. Тем не менее, сегодня многих исследователей волнует вопрос относительно четкого критерия для определения строгих показаний и временных рамок к использованию глутамина при критических состояниях, и это обстоятельство является основным ограничением к его применению в клинической практике [151]. В ряде исследований было показано, что ориентироваться на концентрацию глутамина в плазме без учета содержания в тканях не корректно [44; 86; 112]. Нормальное содержание глутамина в сыворотке крови может ассоциироваться с низким содержанием в мышцах, и наоборот. Вместе с тем, необходимо учитывать, что синтез и накопление глутамина происходит в мышечной ткани, а наиболее чувствительными к дефициту глутамина являются костный мозг, слизистая кишечника, лимфоидная ткань [59]. Таким образом, концентрация глутамина в сыворотке крови не может быть использована как показание для его введения у критических больных.

Очевидно, необходим более надежный критерий для определения показаний к использованию глутамина у критических больных и одним из таких критериев, по-видимому, является мочева кислота.

РЕЗЮМЕ.

Вышеизложенное иллюстрирует необходимость продолжения изучения вслед за многими авторами особенностей нарушений центральной гемодинамики у пациентов с тяжелым ожоговым шоком, так как особенностью его является пролонгированность во времени, скудность клинических проявлений в первые часы и невозможность точного определения продолжающихся патологических потерь жидкости с обожженных поверхностей. Кроме того, предложенные сегодня формулы расчета инфузии в первые 24–48 часов, включая и «эталонную» Паркландскую формулу, имеют большие погрешности в применении у конкретного пациента с его индивидуальным ответом на сверхсильный для организма стресс, которым является ожоговый шок.

Наиболее частое осложнение противошоковой терапии, имеющее не столько ятрогенное, сколько патогенетическое обоснование – гипергидратация с развитием поликомпартмент-синдрома, легочного повреждения и манифестация синдрома полиорганной недостаточности, а «рестриктивная», ограничительная стратегия инфузионной терапии в ожоговом шоке не вполне приемлема, так как потеря жидкости растянута во времени и требуется длительная и достаточно «агрессивная» инфузионная терапия.

Пациентам в тяжелом ожоговом шоке абсолютно показана кардиотоническая поддержка, позволяющая, в том числе, сократить общий объем инфузии. Оптимальным препаратом, учитывая гемодинамический профиль ожогового шока, представляется добутамин.

Много публикаций посвящено сегодня теме включения в состав противошоковой инфузионной программы нативных коллоидных растворов, а именно, раствора альбумина, несмотря на повреждение гликокаликса в шоке и сохраняющийся синдром «капиллярной утечки». Раннее назначение нативных коллоидов, уже в первые сутки тяжелого ожогового шока, по мнению многих авторов, позволяет оптимизировать и сократить объем инфузии.

Анализ основных гемодинамических и волюметрических изменений, характерных для данных пациентов, несомненно, поможет выработать наиболее

правильный алгоритм адекватной интенсивной противошоковой терапии в попытке найти золотую середину между «много» и «мало» и максимально индивидуализировать программу инфузии в каждом конкретном случае.

Не до конца изученной является проблема грубых электролитных нарушений в остром периоде ожоговой травмы, в частности, когда речь идет о развитии гипернатриемии, которая сама по себе является независимым предиктором повышения риска летального исхода и которая ухудшает как репаративные процессы в ранах, так и прогноз по течению ожоговой болезни в целом.

На сегодняшний день в доступной литературе не существует общепринятых протоколов профилактики и коррекции данного состояния, а летальность в этой группе пациентов по мнению большинства исследователей остается чрезвычайно высокой, что побуждает более детально проанализировать и понять как основные причины, приводящие к развитию гипернатриемии у ожоговых пациентов, так и эффективные меры по ее профилактике и коррекции.

И еще одна проблема кажется не до конца изученной и мало освещенной в литературе, особенно, применительно к тяжелой ожоговой травме – интенсивность обмена нуклеиновых кислот, которая при любых критических состояниях является важным фактором, потому как именно скорость синтеза нуклеиновых определяет возможности процессов регенерации, репарации и функциональные резервы многих жизненно важных органов.

Синтез фрагментов нуклеиновых кислот (нуклеотидов) – один из наиболее активных процессов в клетке. Воспроизводство нуклеотидов требует значительного количества пластических веществ, в том числе, аминокислот (глутамина и глицина).

Сегодня известны способы фармакологического воздействия на интенсивность синтеза и распада нуклеиновых кислот, однако для эффективного их использования в рутинной практике необходим простой и надежный способ оценки интенсивности обмена НК.

Одним из таких методов является контроль концентрации уровня мочевой кислоты сыворотки крови, так как именно МК является конечным продуктом распада нуклеиновых кислот.

При одновременном определении НК сыворотки крови и МК сыворотки крови возможно оценить как интенсивность синтеза, так и интенсивность распада НК, диагностировать депрессию метаболизма НК у пациентов с тяжелой ожоговой травмой и своевременно назначить фармакологические агенты, позволяющие оптимизировать сниженный синтез НК.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное одноцентровое наблюдательное исследование было проведено на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии имени профессора И. П. Верещагина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (отделение реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы). Работа соответствует «Правилам клинической практики в РФ» (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 266).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (протокол № 2 от 11.05.2018).

2.1 Дизайн исследования

В основу положены результаты анализа историй болезни пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с ноября 2005 г. по декабрь 2018 г.

Для анализа историй болезни соответственно задачам исследования было сформировано три группы:

- 1) контроль центральной гемодинамики в ожоговом шоке (группа 1, n = 78);
- 2) коррекция гипернатриемии (группа 2, n = 174);

В данной группе было выделено две подгруппы, исходя из тактики коррекции гипернатриемии, применявшейся в ОРИТ ожоговой травмы в различные годы (группа 2.1, n = 92 и группа 2.2, n = 82). Восемнадцать пациентов из первой группы, которым контролировалась центральная гемодинамика, попали также в эту группу.

Принципиальное отличие подгруппы 2.1 от подгруппы 2.2 в способе коррекции дефицита свободной воды. В группе 2.1 дополнительная регидратация осуществлялась внутривенным назначением 5 % раствора глюкозы, а в группе 2.2 приоритетно использовался энтеральный способ доставки жидкости путем введения питьевой воды в зонд. Для внутривенной регидратации использовался сбалансированный изотонический кристаллоидный раствор. Группы отличались также способом введения фуросемида, в группе 2.2 использовались малые дозы путем постоянной внутривенной инфузии. При неэффективности мероприятий в обеих группах инициировалась ЗПТ, но в группе 2.2 отмечено более раннее ее начало.

3) контроль и коррекция обмена нуклеиновых кислот (группа 3, n = 37).

В данной группе выделено две подгруппы (группа выживших 3.1, n = 23 и группа умерших 3.2, n = 14).

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–65 лет;
- $S_{\text{ожогов}}$ II-III степени ≥ 40 % поверхности тела \pm термоингаляционная травма;
- пребывание в ОРИТ не менее 3 суток (для первой группы);
- пребывание в ОРИТ не менее 7 суток (для второй и третьей группы).

Критерии исключения из исследования:

- наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации;
 - наличие хронической диализ-зависимой почечной недостаточности;
 - наличие заболеваний, сопровождающихся выраженными изменениями метаболизма нуклеиновых кислот (онкологические, системные аутоиммунные заболевания, подагра);
- развитие острого почечного повреждения (для третьей группы).

Дизайн исследования показан ниже (рисунок 1).

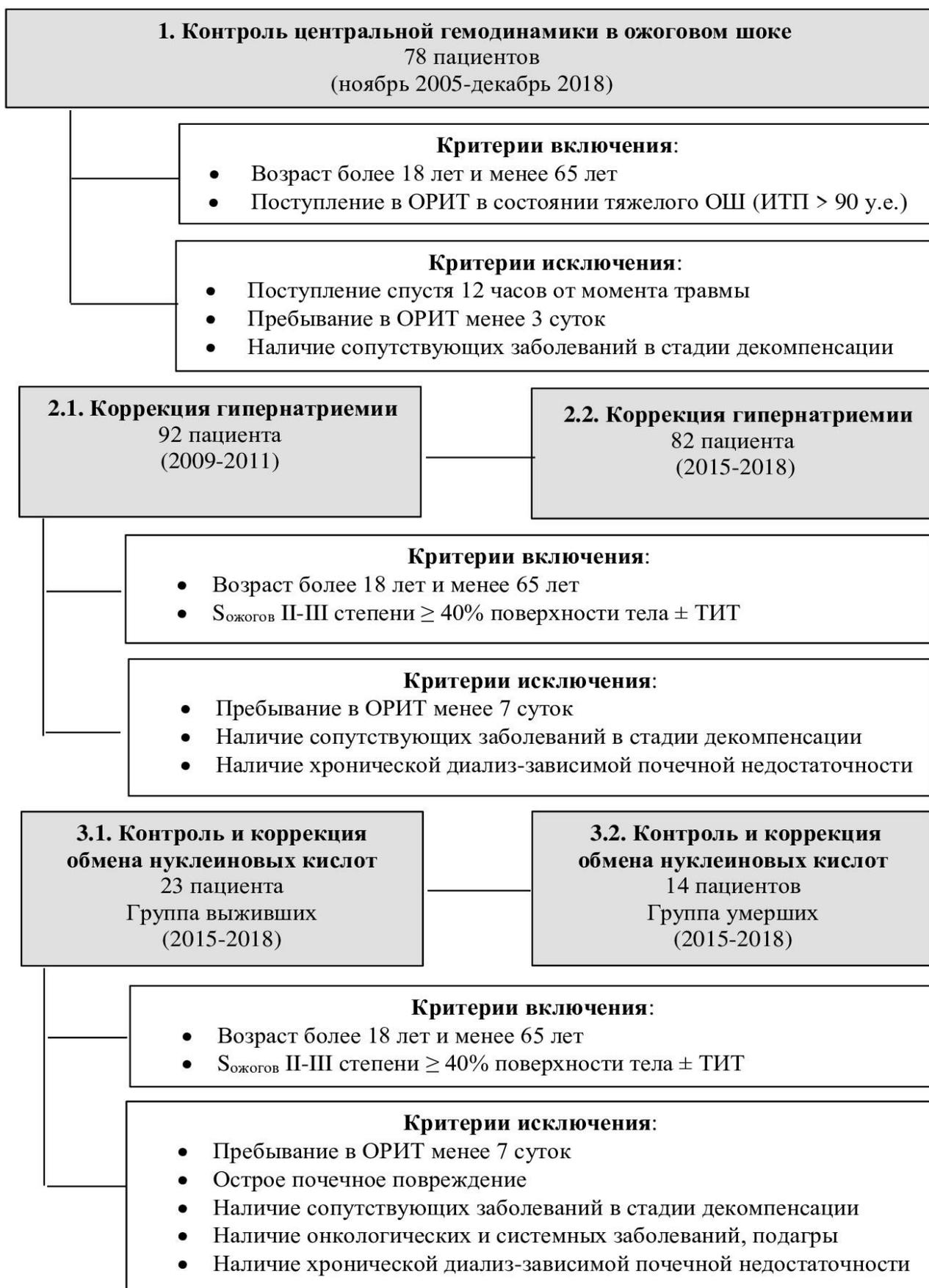


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Характеристика групп пациентов

Во всех группах преобладало мужское население работоспособного возраста. Значимых различий между группами по полу и возрасту не было (таблицы 1, 2, 3 и 4).

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту (группа 1)

Возраст, годы	Мужчины		Женщины		Всего	%
	количество	%	количество	%		
18–20	3	3,85	—	—	3	3,85
21–30	11	14,10	2	2,56	13	16,67
31–40	14	17,95	1	1,28	15	19,23
41–50	13	16,67	7	8,97	20	25,64
51–60	16	20,51	3	3,85	19	24,36
61–65	8	10,26	—	—	8	10,25
Всего	65	83,34	13	16,66	78	100,00

В группе 1 было 65 мужчин/13 женщин, средний возраст составил 46 (33; 54) лет.

Таблица 2 – Распределение пациентов по полу и возрасту (группа 2.1)

Возраст, годы	Мужчины		Женщины		Всего	%
	количество	%	количество	%		
18–20	1	1,09	—	—	1	1,09
21–30	18	19,56	1	1,09	19	20,65
31–40	12	13,04	5	5,43	17	18,48
41–50	14	15,22	4	4,35	18	19,56
51–60	20	21,74	7	7,61	27	29,35
61–65	6	6,52	4	4,35	10	10,87
Всего	71	77,17	21	22,83	92	100,00

Таблица 3 – Распределение пациентов по полу и возрасту (группа 2.2)

Возраст, годы	Мужчины		Женщины		Всего	%
	количество	%	количество	%		
18–20	2	2,44	—	—	2	2,44
21–30	9	10,98	4	4,88	13	15,85
31–40	10	12,19	4	4,88	14	17,07
41–50	17	20,73	2	2,44	19	23,17
51–60	19	23,17	6	7,32	25	30,49
61–65	8	9,75	1	1,22	9	10,98
Всего	65	79,26	17	20,74	82	100,00

В подгруппе 2.1 были 71 мужчина/21 женщина, средний возраст составил 46 (32; 56) лет, в подгруппе 2.2 – 65 мужчин/17 женщин, средний возраст составил 46 (33; 55) лет. Данные подгруппы были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 4 – Распределение пациентов по полу и возрасту (группа 3)

Возраст, годы	Мужчины		Женщины		Всего	%
	количество	%	количество	%		
18–20	1	2,70	—	—	1	2,70
21–30	4	10,81	2	5,41	6	16,22
31–40	3	8,11	2	5,41	5	13,51
41–50	9	24,31	3	8,11	12	32,43
51–60	6	16,22	4	10,81	10	27,03
61–65	3	8,11	—	—	3	8,11
Всего	26	70,26	11	29,74	37	100,00

Всего в группе 3 были 26 мужчин/11 женщин, средний возраст 46 (35; 55) лет, в подгруппе 3.1 – 16 мужчин/7 женщин, средний возраст 47 (42; 56) лет, в подгруппе 3.2 – 10 мужчин/4 женщины, средний возраст 42 (31; 54) года.

Индекс тяжести поражения (ТИП) у всех пациентов превышал 90 условных единиц, что характеризовало ожоговую травму как тяжелую, с сомнительным или неблагоприятным прогнозом (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов в группах по тяжести травмы

Группа	S _{ожогов} % п. т.	S _{глуб. ожогов} % п. т.	Комбинация с ТИТ, %	ИТП усл. единиц
Группа 1 n = 78	55 (41; 70)	35 (25; 49)	81	155 (135; 190)
Группа 2.1 n = 92	45 (40; 60)	30 (20; 37)	66	130 (105; 157)
Группа 2.2 n = 82	50 (40; 60)	29 (23; 35)	65	129 (109; 160)
Группа 3.1 n = 23	44 (40; 59)	30 (25; 33)	61	125 (106; 145)
Группа 3.2 n = 14	52 (45; 60)	33 (26; 43)	71	135 (125; 149)

- При расчете ИТП принимается, что 1 % ожога соответствует: при ожогах I степени – 1 ед., II степени – 2 ед., III степени – 3 ед.

- У пострадавших с ТИТ дополнительно прибавляют: + 15 ед. – при ИТ I ст., + 30 ед. – при ИТ II ст., + 45 ед. – при ИТ III ст.

- Каждый год свыше 60 лет дополнительно прибавляют + 1 ед.

- Зависимость степени тяжести ожогового шока от величины ИТП: легкий 30–59 ед., тяжелый 60–120 ед., крайне тяжелый > 120 ед. [20].

2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Диагностические мероприятия включали общеклинические и биохимические анализы крови, контроль которых осуществляли на анализаторе «AU-480» (Beckman Coulter, Inc., Великобритания).

Контроль электролитного, газового и кислотно-щелочного состава крови проводили на анализаторе Radiometer ABL FLEX 800.

Определение кортизола и альдостерона у пациентов с гипернатриемией проводили иммунохимическим методом на анализаторе Siemens Immulite 2000xp (Германия).

Для оценки концентрации ДНК сыворотки крови использовали модифицированный метод Шмидта – Тангаузера. В основе метода лежит разделение РНК и ДНК путем гидролиза исследуемого материала слабой хлорной кислотой для возможности выделения ДНК в виде осадка с последующим количественным определением. Измерения проводили при 270 и 290 нм на спектрофотометре «Genesys 10uv» («Thermo Spectronic», Германия).

Концентрацию мочевой кислоты сыворотки крови определяли с помощью биохимического анализатора «AU-480» (Beckman Coulter, Inc., Великобритания).

2.4 Протокол интенсивной терапии острого периода ожоговой травмы

Интенсивная противошоковая терапия соответствовала национальным клиническим рекомендациям [9; 20].

2.5 Методика проведения инвазивного мониторинга гемодинамики

Термодилуционный катетер PULSION PV2015L20-A у пациентов в ожоговом шоке с целью контроля центральной гемодинамики устанавливали в бедренную артерию.

Старались наладить систему инвазивного контроля гемодинамики как можно раньше, буквально в течение первого часа от момента поступления, но в силу организационных причин, в частности, из-за позднего поступления ряда пациентов, среднее время начала мониторинга составило $(8,8 \pm 2,7)$ часа от момента травмы.

В режиме реального времени проводили мониторинг (по анализу формы пульсовой волны) сердечного индекса, индекса ударного объема, систолического, диастолического, среднего артериального давления, индекса системного сосудистого сопротивления, индекса сократимости левого желудочка, вариабельности ударного объема и вариабельности пульсового давления.

Периодически (до 8 раз в сутки) выполняли термодиллюционные измерения в режиме «по требованию», с помощью которых определяли: внутригрудной объем крови, глобальный конечно-диастолический объем, внесосудистую воду легких, индекс проницаемости сосудов легких, глобальную фракцию изгнания, индекс функции сердца.

Мониторинг центральной гемодинамики не ограничивался только периодом ожогового шока, и в среднем продолжительность его составила $(8,3 \pm 1,2)$ суток, то есть мониторировался весь период шока и начальный период острой токсемии.

2.6 Схема коррекции гипернатриемии

Значимой гипернатриемией, при которой назначалась схема коррекции ГН, принимался уровень $Na_{\text{сыворотки}} > 150$ ммоль/л.

С целью оценки частоты развития гипернатриемии у пациентов в остром периоде тяжелой ожоговой травмы были проанализированы истории болезни 174 пациентов, которые были разделены на две подгруппы.

Консервативные методы коррекции гипернатриемии при ее развитии и прогрессировании в подгруппе 2.1 включали назначение дополнительной внутривенной регидратации за счет гипоосмолярного раствора (5 % раствор глюкозы) с расчетом необходимого объема дефицита свободной воды по формуле: $\% \text{ теоретического содержания воды в организме} \times \text{ИМТ пациента} \times ([Na]_{\text{сыворотки}} / [Na]_{\text{норма}} - 1)$ [46].

С целью повышения выведения натрия болюсно назначался фуросемид в разовой дозировке до 1 мг/кг.

При неэффективности терапевтических мероприятий, дальнейшем росте уровня $Na_{\text{сыворотки}} > 170$ ммоль/л, прогрессировании гипергидратации и сопряженных органных нарушений, в частности, острого повреждения легких и неврологической симптоматики, инициировалась постоянная заместительная почечная терапия.

Ввиду прогрессирования симптомов гипергидратации с 2012 года внутривенное введение гипоосмолярных растворов было ограничено и в дальнейшем их использование было прекращено.

Однако введение воды внутрь показало свою безопасность, поэтому основным методом консервативной коррекции гипернатриемии было принято введение питьевой воды в назогастральный или назоинтестинальный зонд.

Таким образом, у пациентов подгруппы 2.2 использовалась дополнительная регидратация, по возможности, с энтеральным способом доставки жидкости. При выраженной дисфункции желудочно-кишечного тракта регидратация с целью коррекции дефицита свободной воды назначалась внутривенно, но не за счет введения 5 % раствора глюкозы, а путем использования сбалансированного изотонического кристаллоидного солевого раствора.

Режим введения фуросемида также был изменен: в группе 2.2 он назначался в виде постоянной внутривенной инфузии через дозатор в дозировке 1,0–1,5 мг/кг/сутки – такое введение фуросемида позволяло избежать известного для этого препарата эффекта «рикошета», который сам по себе способен усилить задержку натрия в организме. Кроме того, малые дозы фуросемида титровано позволяли избежать дегидратации и максимально точно контролировать гидробаланс.

Всегда при первых признаках повышения концентрации натрия сыворотки крови назначался спиронолактон в дозе до 300 мг/сутки, в том числе, превентивно – уже при уровне $Na_{\text{сыворотки}} \geq 145$ ммоль/л (обычно с третьих суток).

При неэффективности консервативных методов коррекции гипернатриемии и продолжающемся росте уровня $Na_{\text{сыворотки}} \geq 160$ –163 ммоль/л как можно раньше инициировалась технология заместительной почечной терапии.

2.7 Методика продленной заместительной почечной терапии

Для продленных видов заместительной почечной терапии использовался аппарат MultiFiltrate, применялись следующие методы: приоритетно – постоянная вено-венозная гемодиализация, допускалось использование постоянной вено-венозной гемофильтрации.

У гемодинамически стабильных пациентов выполнялся медленный низкопроизводительный гемодиализ, для этих целей использовался аппарат «искусственная почка» Fresenius-5008.

Ультрафильтрация для негативного водного баланса назначалась индивидуально в зависимости от степени гипергидратации со средней скоростью 1–3 мл/кг/час.

Конвективная доза составляла 35–45 мл/кг/час.

Использовались гемофильтры UltraFlux AV, бикарбонатный субституат.

Продленная антикоагуляция достигалась инфузией гепарина с титрованием его скорости до целевого увеличения АЧТВ в 1,8–2 раза от нормы.

Для технического обеспечения процедуры устанавливался двухпросветный венозный катетер для проведения гемодиализа в одну из центральных вен – внутреннюю яремную, подключичную или бедренную.

С целью предотвращения развития отека головного мозга при быстром снижении концентрации натрия сыворотки, её коррекцию проводили медленно (не более, чем на 10–12 ммоль/сутки).

В том числе, исходя из этого, продленные технологии ЗПТ начинали как можно раньше, не дожидаясь повышения концентрации натрия до критических значений, когда разница $Na_{\text{сыворотки}} - Na_{\text{субституата}}$ позволяла использовать стандартные официальные пакетированные замещающие растворы, не профилируя ex tempore концентрацию в них натрия под безопасную величину.

Принципиальное отличие инициации заместительной почечной терапии в группах – более раннее ее начало в группе 2.2, не дожидаясь роста $Na_{\text{сыворотки}}$ до критических значений и манифестации сопряженных с гипернатриемией органных расстройств.

2.8 Оценка обмена нуклеиновых кислот у больных с тяжелой ожоговой травмой

Оценку нарушений обмена нуклеиновых кислот осуществляли по двум параметрам: концентрации нуклеиновых кислот сыворотки крови (уровень олигонуклеотидов) и мочевой кислоты сыворотки крови.

Уровень олигонуклеотидов в сыворотке крови оценивался по методу Шмидта – Тангаузера. Предподготовка образцов осуществлялась следующим образом: к 0,4 мл плазмы крови добавляли 5–10 мл 0,5 М раствора HClO_4 и нагревали на водяной бане в течение 30 минут. Гидролизаты охлаждали и центрифугировали. После преципитации олигонуклеотидов осуществлялась спектрофотометрия на длинах волн 270 и 290 нм против контрольного раствора 0,5 М раствора HClO_4 . Использовался спекрофотометр «Genesys 10uv» («Thermo Spectronic», Германия). Содержание (нг/мл) нуклеиновых кислот рассчитывали по формуле

$$C = (A_{270} - A_{290}) \times 10,3 / 0,19,$$

где 0,19 – значение $(A_{270} - A_{290})$, которое имеет гидролизат нуклеиновых кислот, содержащий 1 нг нуклеинового фосфора в 1 мл раствора;

10,3 – коэффициент для пересчета количества нуклеинового фосфора на количество нуклеиновых кислот.

Интенсивность обмена нуклеиновых кислот оценивали по динамике концентрации мочевой кислоты сыворотки крови на биохимическом анализаторе «AU-480».

2.9 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проводили с помощью методов описательной статистики, представленной в виде абсолютных и относительных (%)

показателей, $M \pm m$ (M – среднее значение показателей в исследуемой группе; m – стандартная ошибка средней), медианы (Me), межквартильных размахов (использовался первый и третий квартили).

Для сравнения критериев значимости и достоверности различий в группах использовали методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса.

Анализ проводили с помощью пакета статистических программ STATISTICA v.10 и MS Excel из пакета MS Office 2007 и 2010.

Критический уровень значимости (максимально допустимая вероятность нулевой гипотезы) был принят равным 5 % ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3 ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ И ВОЛЮМЕТРИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ТЯЖЕЛОГО ОЖОГОВОГО ШОКА

Термодилуционный катетер с целью контроля за состоянием центральной гемодинамики был установлен в бедренную артерию 78 пациентам, находящимся в состоянии тяжелого ожогового шока с $S_{\text{ожогов}} \geq 40\%$ поверхности тела, ИТП 155 (135; 190) в первые часы от момента поступления.

Все пациенты в связи с тяжестью травмы находились на респираторной поддержке. Инфузионная противошоковая терапия рассчитывалась по Паркландской формуле $4 \text{ мл} \times S_{\text{ожогов}} \times \text{ИМТ}$, максимальная площадь ожогового повреждения учитывалась при расчете до 50 % площади поверхности тела. Первую половину от рассчитанного объема определяли как необходимый стартовый объем инфузии в первые 8 часов и проводили ее сбалансированным кристаллоидным раствором.

В дальнейшем оценивали индивидуальный ответ пациента по общеклиническим показателям, определяющим из которых был темп мочеотделения, оптимальным принимали его уровень 1 мл/кг/час. Проводили динамическую оценку метаболизма (показателей кислотно-основного состояния, уровня лактата плазмы) и динамику гемоконцентрации по показателям гемограммы. С целью контроля легочной функции определяли индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2), учитывали торако-пульмональную податливость (Cst) и рассчитывали степень повреждения легких (LIS) по шкале Murray.

В постоянном режиме (по анализу формы пульсовой волны с помощью трансдюссера давления) мониторировали сердечный индекс, индекс ударного объема, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, индекс сократимости левого желудочка, вариабельность ударного объема и пульсового давления, индекс системного сосудистого сопротивления.

Дополнительные гемодинамические показатели, в том числе, волюметрические (индекс глобального конечного диастолического объема, индекс внутригрудного объема крови, индекс внесосудистой воды легких, индекс проницаемости сосудов легких, а также глобальную фракцию изгнания и индекс

функции сердца) оценивали с помощью термодиллюционных измерений, которые проводили на фоне противошоковых мероприятий повторно (до 8 раз в сутки).

Результаты гемодинамического/волнометрического мониторинга в данной группе пациентов, а также динамика PaO_2/FiO_2 , Cst и LIS в первые 48 часов от момента травмы представлены в таблице 6.

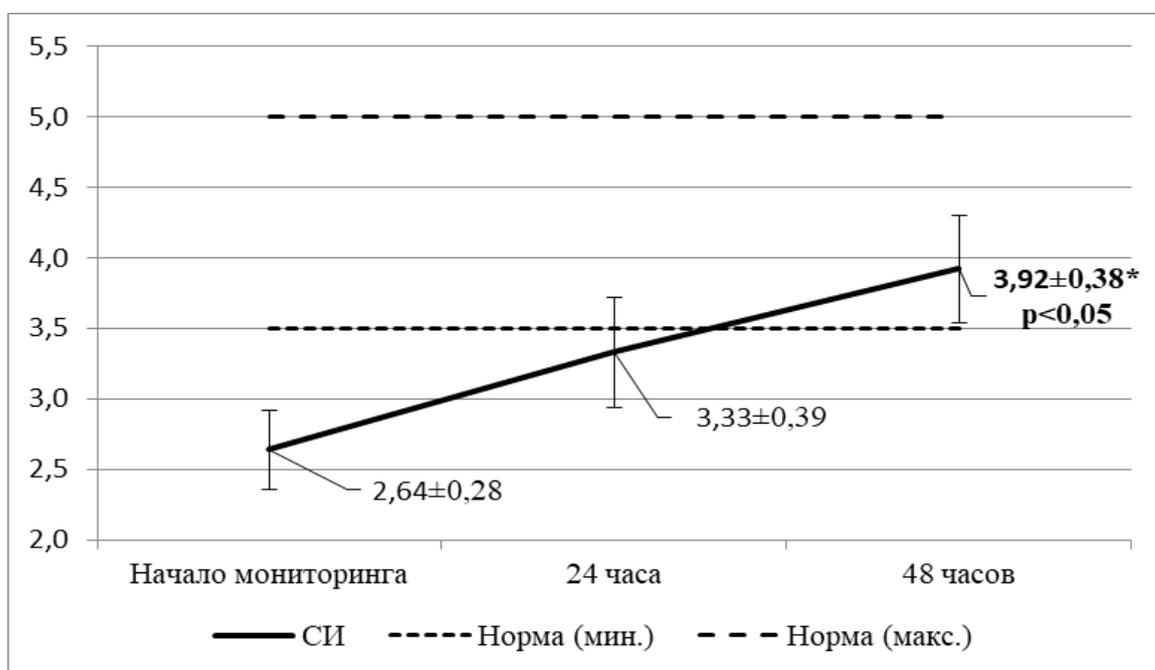
Таблица 6 – Результаты мониторинга гемодинамики в периоде ожогового шока

Показатель; нормальные значения; единицы измерения	Начало мониторинга	24 часа от момента травмы	48 часов от момента травмы
Сердечный индекс (СИ); 3,5–5,0; л/мин/м ²	2,64 ± 0,28	3,33 ± 0,39	3,92 ± 0,38*
Индекс ударного объема (ИУО); 40–60; мл/м ²	33,9 ± 4,82	39,7 ± 5,68	49,7 ± 5,88
Индекс функции сердца (ИФС); 4,5–6,5; мин	4,1 ± 0,42	4,6 ± 0,64	5,4 ± 0,68
Глобальная фракция изгнания (ГФИ); 25–35; %	18,9 ± 0,33	21,6 ± 0,65*	24,9 ± 0,57*
Индекс сократимости левого желудочка (ИСЛЖ); 1 200–2 000; мм рт. ст./сек	695 ± 29,2	936 ± 43,9*	1 264 ± 53,9*
Индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО); 680–800; мл/м ²	620,7 ± 21,3	679,1 ± 35,9	729,1 ± 22,7*
Индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК); 850–1 000; мл/м ²	775,9 ± 26,6	848,9 ± 44,9	911,4 ± 28,4*
Вариабельность ударного объема (ВУО); < 10; %	15,6 ± 0,6	12,6 ± 0,7	9,8 ± 0,8*
Вариабельность пульсового давления (ВПД); < 10; %	16,8±0,9	14,6±0,9	11,6±0,9*
Индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС); 1 200–2 000; дин × сек × см ⁻⁵ /м ²	2 924 ± 338	2 724 ± 341	1 798 ± 244*
Индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ); 3–7; мл/кг	5,6 ± 0,6	6,2 ± 1,7	7,9 ± 1,7

Продолжение таблицы 6

Показатель; нормальные значения; единицы измерения	Начало мониторинга	24 часа от момента травмы	48 часов от момента травмы
Индекс проницаемости сосудов легких (ИПСЛ); 1–3	1,9 ± 0,5	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,3
PaO ₂ /FiO ₂ (индекс оксигенации); > 400; мм рт. ст.	314,8 ± 29,6	275,8 ± 32,4	204,8 ± 45,8
Комплаинс легких (Cst); > 80; мл/мбар	88,2 ± 7,9	62,7 ± 5,9	44,2 ± 4,8*
Степень повреждения легких (LIS); 0 баллов	0	0,9 ± 0,3	1,4 ± 0,4
Примечание – * p < 0,05 по сравнению с исходными данными.			

Динамика основных показателей контрактильности (рисунки 2, 3, 4, 5 и 6) и чувствительности миокарда к объемной нагрузке представлены ниже (рисунок 7).



Примечание – * p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Рисунок 2 – Динамика сердечного индекса (СИ), л/мин/м²

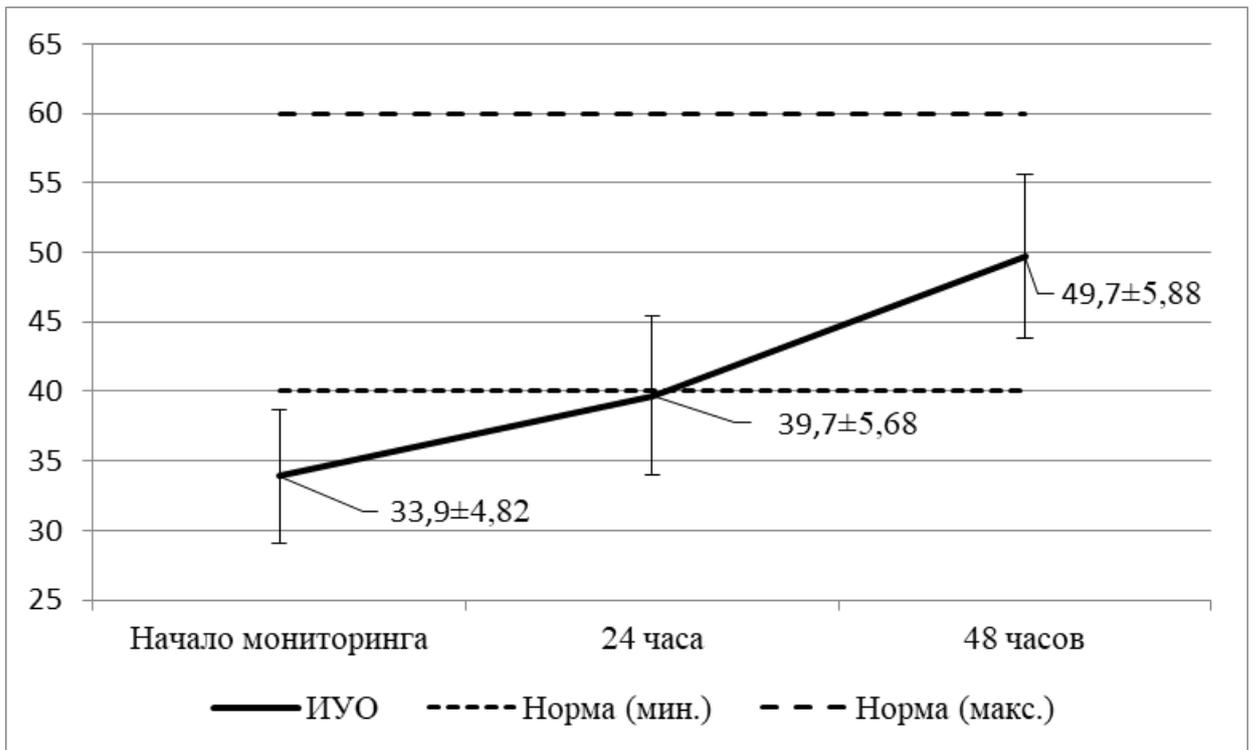


Рисунок 3 – Динамика индекса ударного объема (ИУО), мл/м²

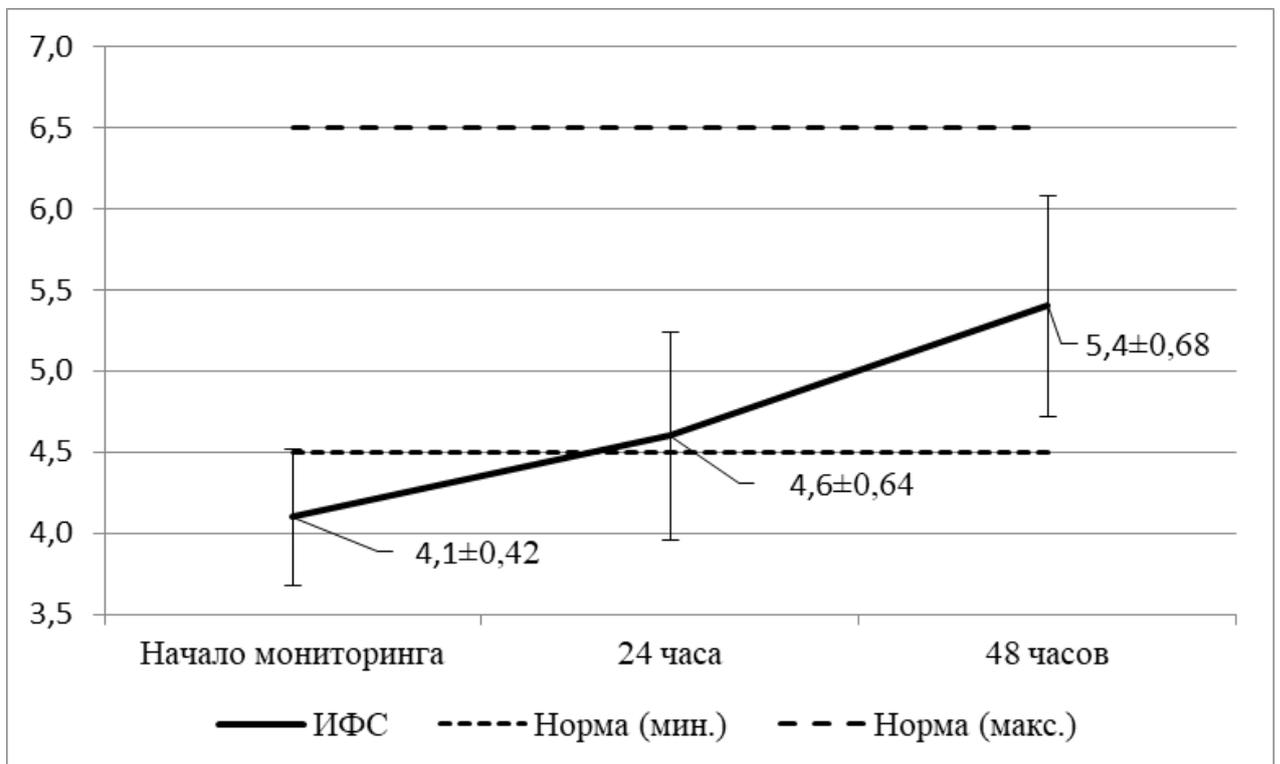
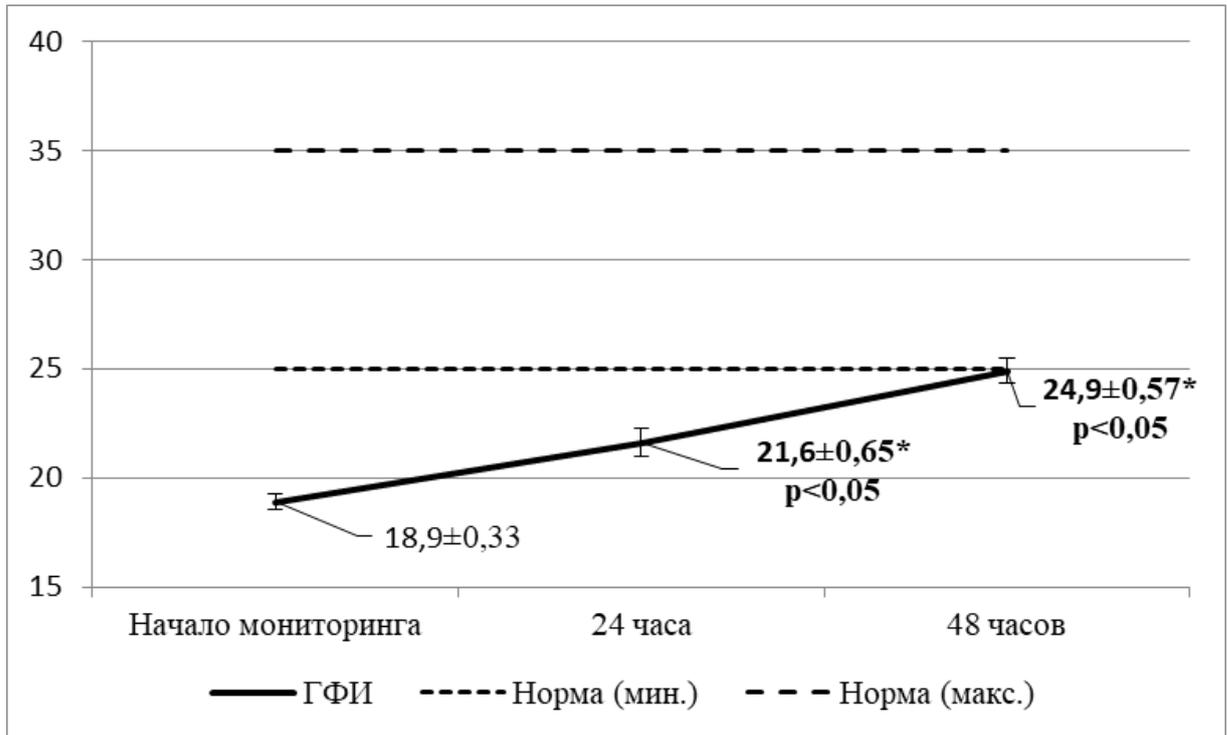
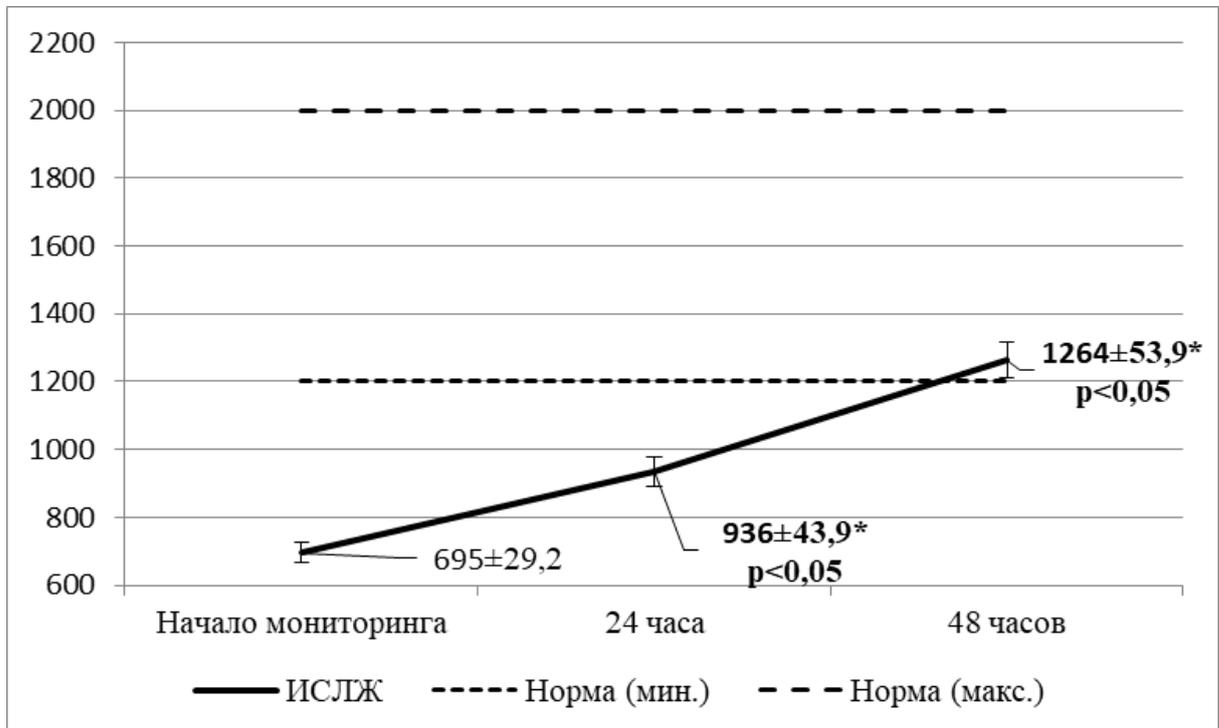


Рисунок 4 – Динамика индекса функции сердца (ИФС), мин



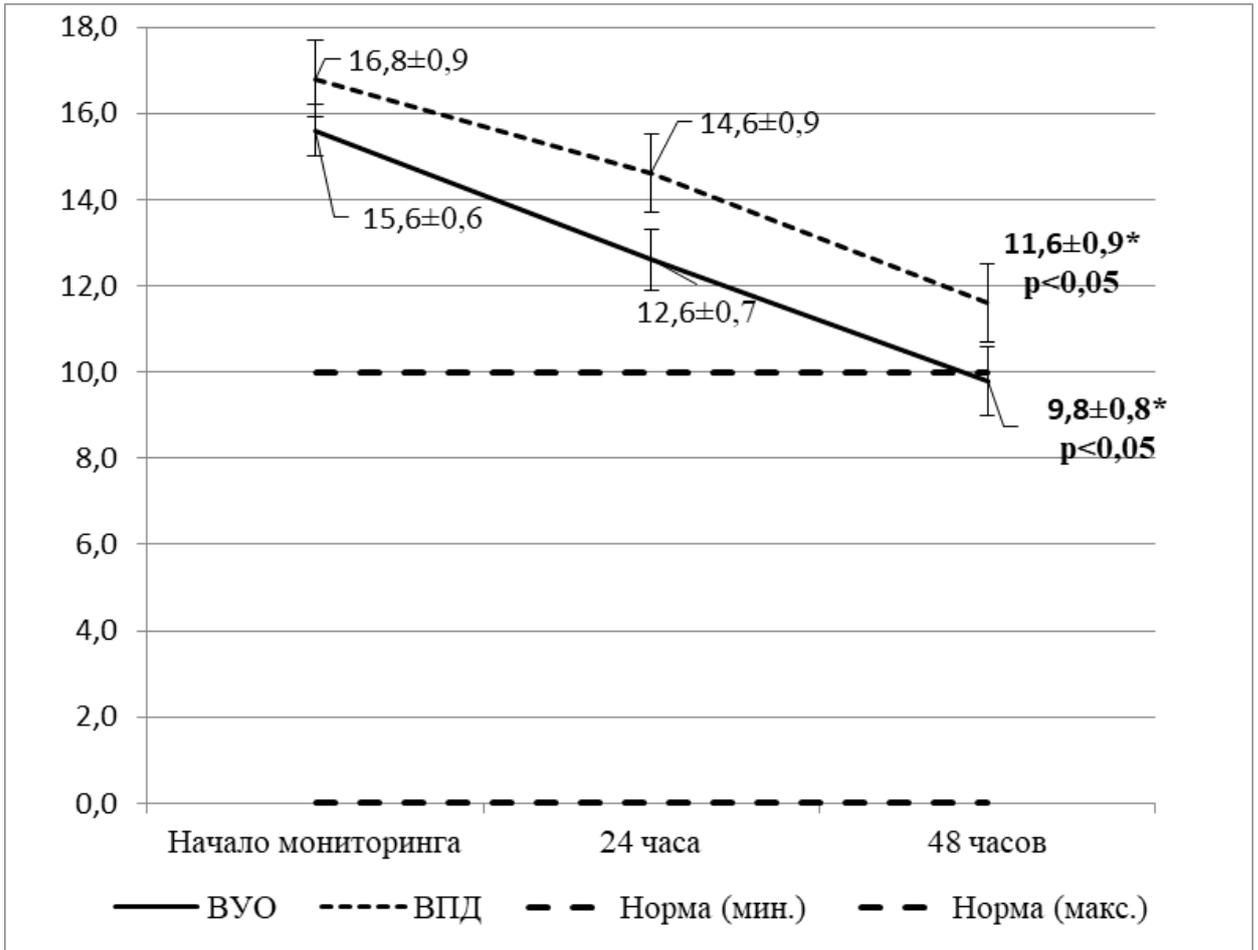
Примечание – * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Рисунок 5 – Динамика глобальной фракции изгнания (ГФИ), %



Примечание – * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Рисунок 6 – Динамика индекса сократимости левого желудочка (ИСЛЖ), мм рт. ст./сек



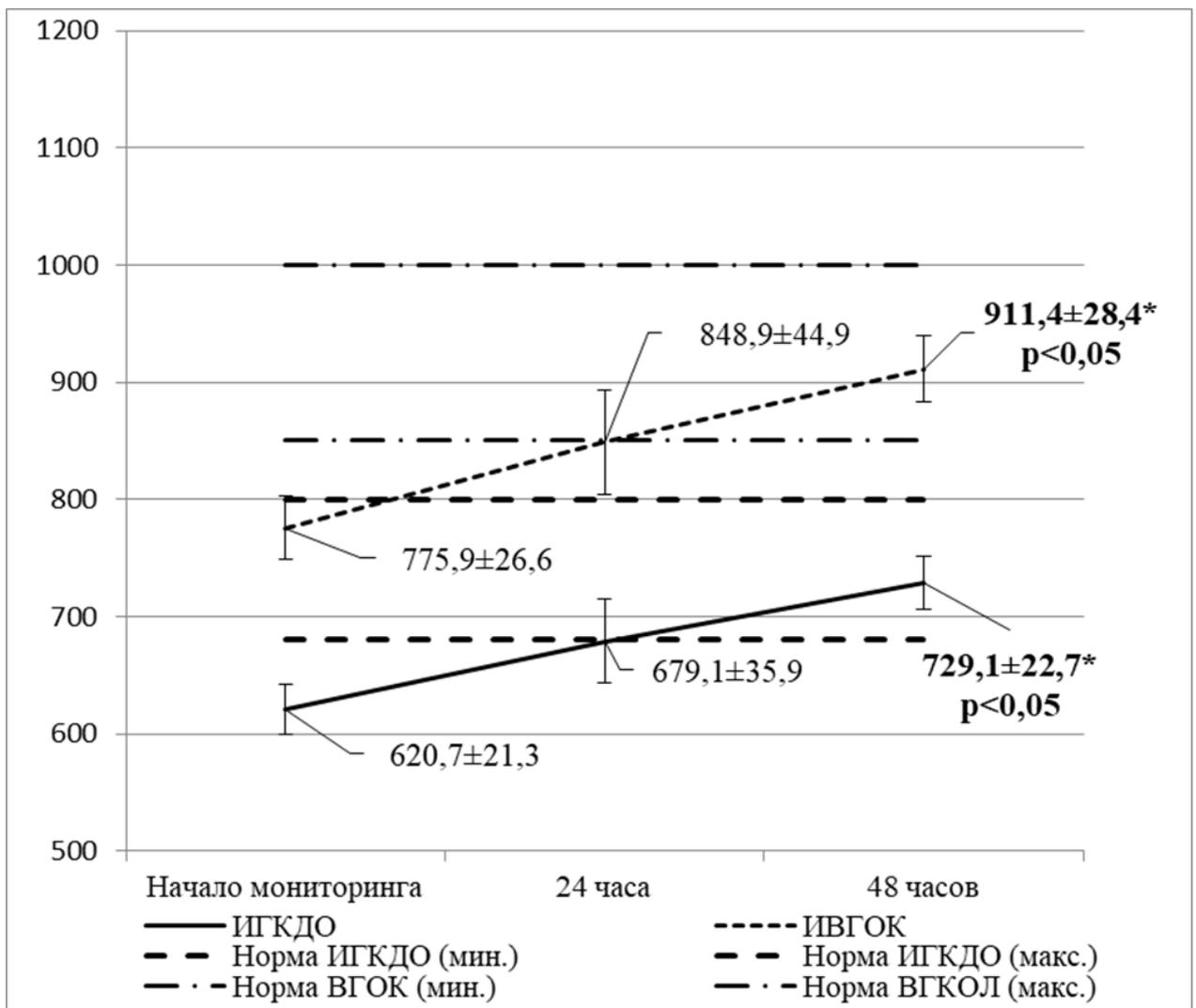
Примечание – * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Рисунок 7 – Динамика варибельности ударного объема (ВУО) и варибельности пульсового давления (ВПД), %

Наглядно видно, что абсолютно все гемодинамические показатели, отражающие состояние контрактильности (СИ, ИУО, ИФС, ГФИ, ИСЛЖ) были значительно снижены на начальном этапе исследования. На фоне проведения противошоковой интенсивной терапии, включающей респираторную, инфузионную и кардиотоническую инотропную поддержку, отмечалось их увеличение. Причем по ряду показателей (ГФИ, ИСЛЖ) достоверное повышение по сравнению с исходными значениями отмечалось к концу первых суток, а СИ достоверно повысился лишь к концу вторых суток от момента травмы, с $(2,64 \pm 0,28)$ л/мин/м² до $(3,92 \pm 0,38)$ л/мин/м² ($p < 0,05$), когда и по другим

общеклиническим и метаболическим параметрам отмечалась положительная динамика, что, в целом, совпадало с моментом выведения пациента из состояния ожогового шока. Отмечена положительная динамика и нормализация таких показателей, как ВУО и ВПД, которые максимально чувствительны к состоянию как волемиического статуса, так и контрактильности и, в целом, отражают динамическую оценку восприимчивости сердечного выброса к инфузионной нагрузке.

С помощью термодилуционных измерений оценивали динамику основных волюметрических показателей, отражающих состояние преднагрузки (рисунок 8).

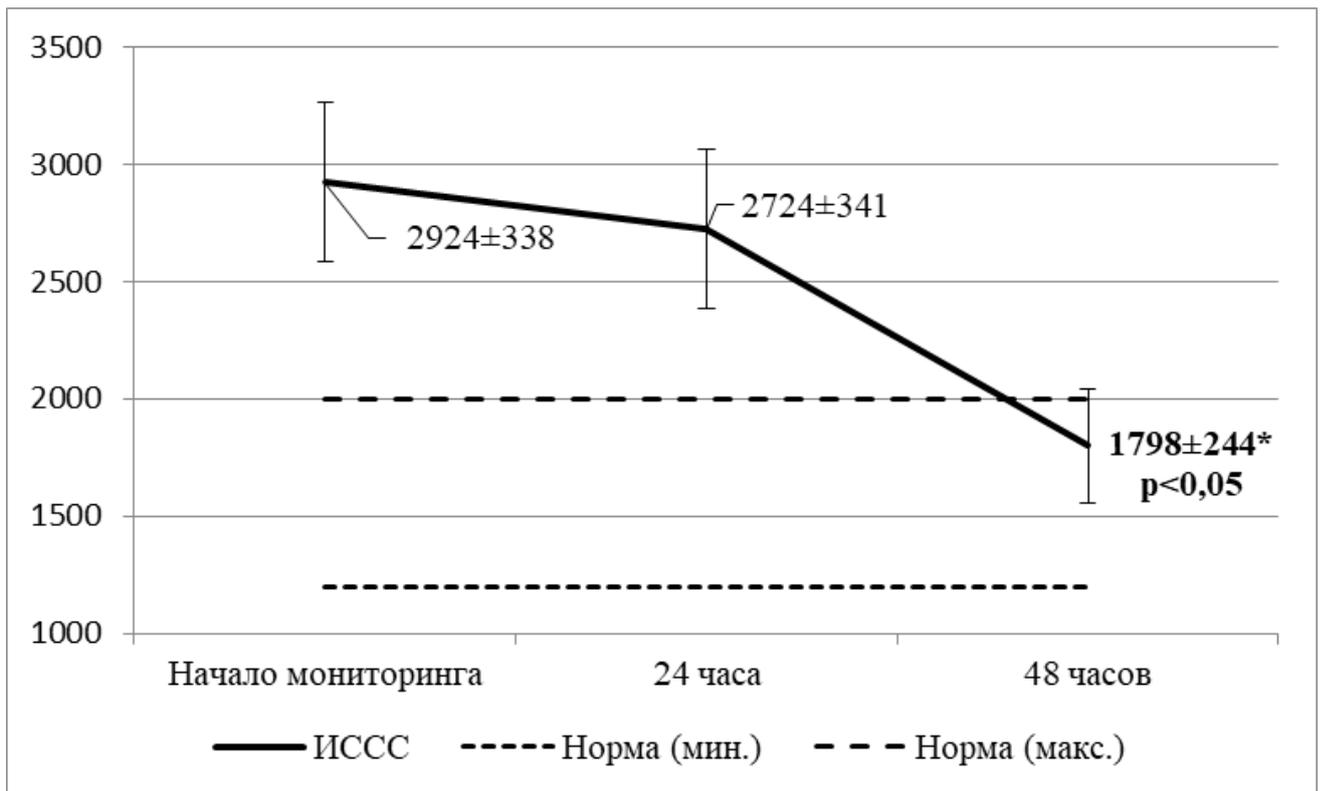


Примечание – * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Рисунок 8 – Динамика индекса глобального конечного диастолического объема и индекса внутригрудного объема крови, мл/м²

Динамика показателей преднагрузки (ИГКДО и ИВГОК) была схожей с динамикой показателей контрактильности от резко сниженных значений на момент поступления до нижних границ референсных значений к концу вторых суток проводимой противошоковой терапии: ИГКДО с $(620,7 \pm 21,3)$ мл/м² вырос до $(729,1 \pm 22,7)$ мл/м² ($p < 0,05$), а ИВГОК с $(775,9 \pm 26,6)$ мл/м² до $(911,4 \pm 28,4)$ мл/м².

Показатель, напрямую отражающий состояние постнагрузки, индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС), имел обратную тенденцию – постепенно снижался на фоне проводимой интенсивной терапии с $(2\,924 \pm 338)$ дин \times сек \times см⁻⁵/м² до $(1\,798 \pm 244)$ дин \times сек \times см⁻⁵/м² ($p < 0,05$) (рисунок 9).



Примечание – * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Рисунок 9 – Динамика индекса системного сосудистого сопротивления, дин \times сек \times см⁻⁵/м²

Таким образом, в результате наблюдения за состоянием центральной гемодинамики у пациентов с тяжелым ожоговым шоком, был подтвержден его гемодинамический профиль – снижение показателей контрактильности, снижение венозного возврата и показателей преднагрузки, резкое повышение постнагрузки. Нормализация показателей отмечалась к моменту выведения пациента из ожогового шока, в среднем к концу вторых суток от момента травмы.

Безусловно, данные гемодинамические нарушения являлись основанием для проведения объемной инфузии, что, несмотря на раннее включение в схему нативных коллоидных растворов и назначение кардиотонической поддержки добутамином, сопровождалось тенденцией к накоплению внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) с $(5,6 \pm 0,6)$ мл/кг до $(7,9 \pm 1,7)$ мл/кг (рисунок 10).

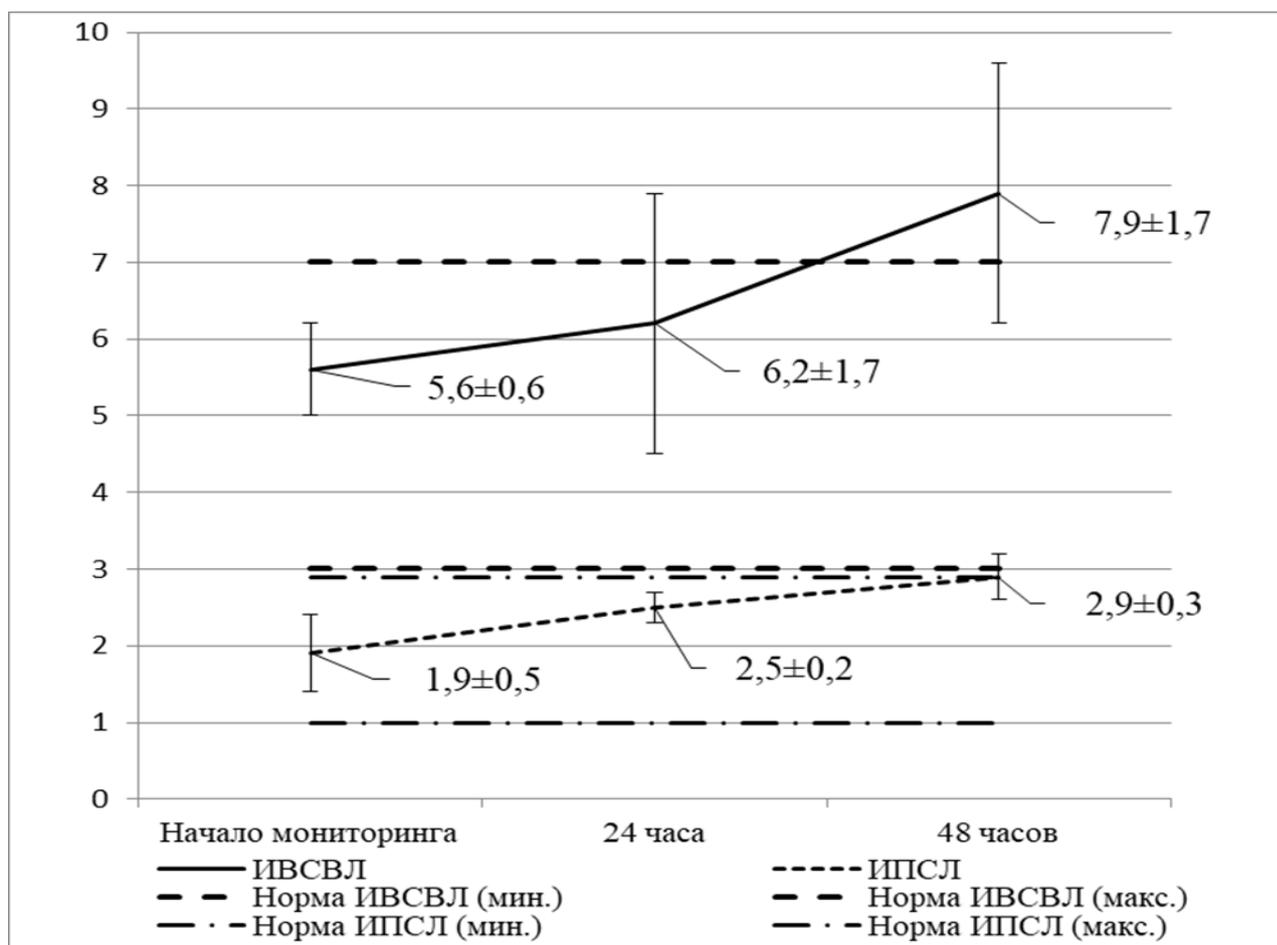
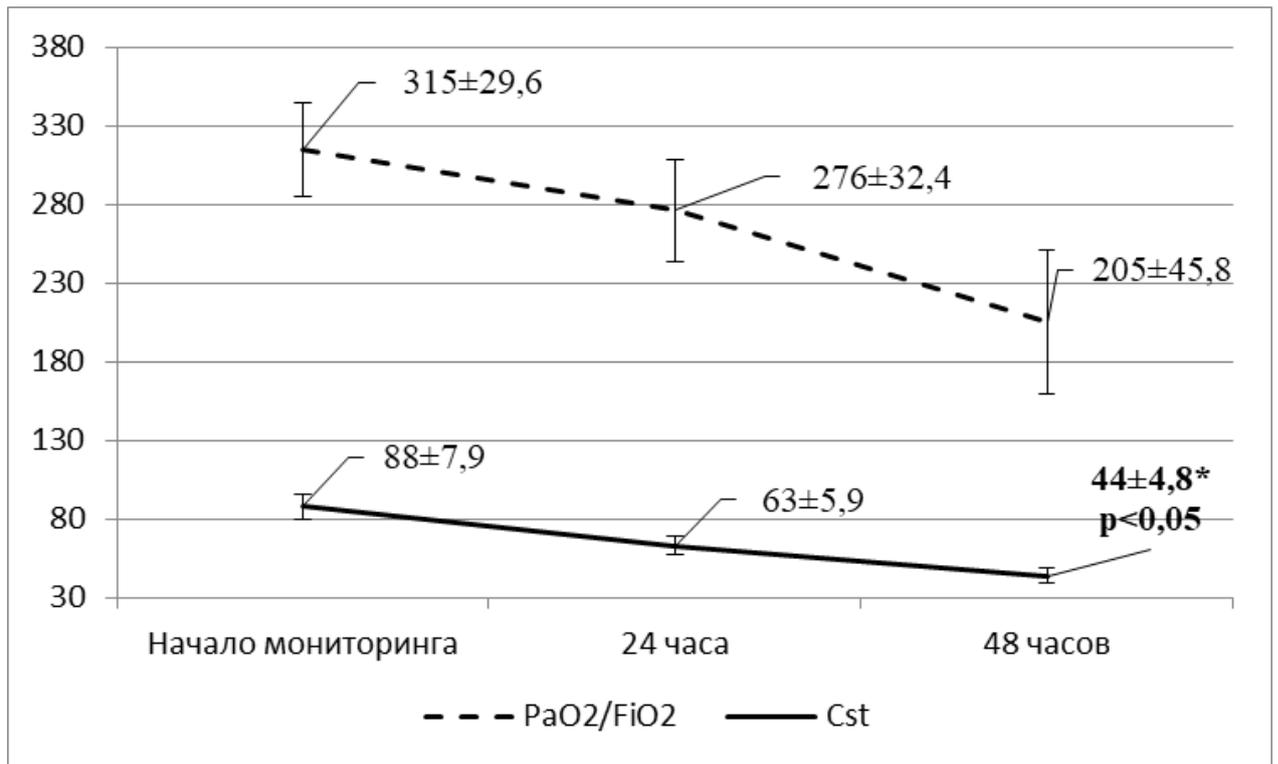


Рисунок 10 – Динамика индекса внесосудистой воды легких и индекса проницаемости сосудов легких, мл/кг

Параллельно ухудшалась биомеханика дыхания (торако-пульмональная податливость) с $(88,2 \pm 7,9)$ мл/мбар до $(44,2 \pm 4,8)$ мл/мбар ($p < 0,05$), снижением индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) с $(315 \pm 29,6)$ мм рт. ст. до $(205 \pm 45,8)$ мм рт. ст. (рисунок 11) и развитием острого повреждения легких с оценкой по шкале LIS до $(1,4 \pm 0,4)$.



Примечание – * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Рисунок 11 – Динамика индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2), мм рт. ст., и торако-пульмональной податливости (Cst), мл/мбар

Полученные данные подтверждают излишнюю агрессивность рассчитанной по Паркландской формуле инфузионной терапии, заставляют переосмыслить рассчитанные по ней объемы и проводить инфузию максимально индивидуализировано, оценивая ответ каждого конкретного пациента и стараясь, по возможности, использовать адекватный объем инфузии, достаточный для обеспечения перфузии жизненно важных органов.

Значимое снижение показателей контрактильности с первых часов тяжелого ожогового шока диктует необходимость использования инотропной поддержки, препаратом выбора для которой, учитывая резко повышенное системное сосудистое сопротивление, является добутамин, как агент, обладающий не только хорошим кардиотоническим эффектом, но и увеличивающий преднагрузку за счет снижения системного сосудистого сопротивления и обладающий венотоническим действием.

ГЛАВА 4 ГИПЕРНАТРИЕМИЯ И СПОСОБЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМОЙ

С целью оценки частоты развития гипернатриемии и эффективности методов ее коррекции были проанализированы истории болезни 174 пациентов с тяжелой ожоговой травмой в двух группах.

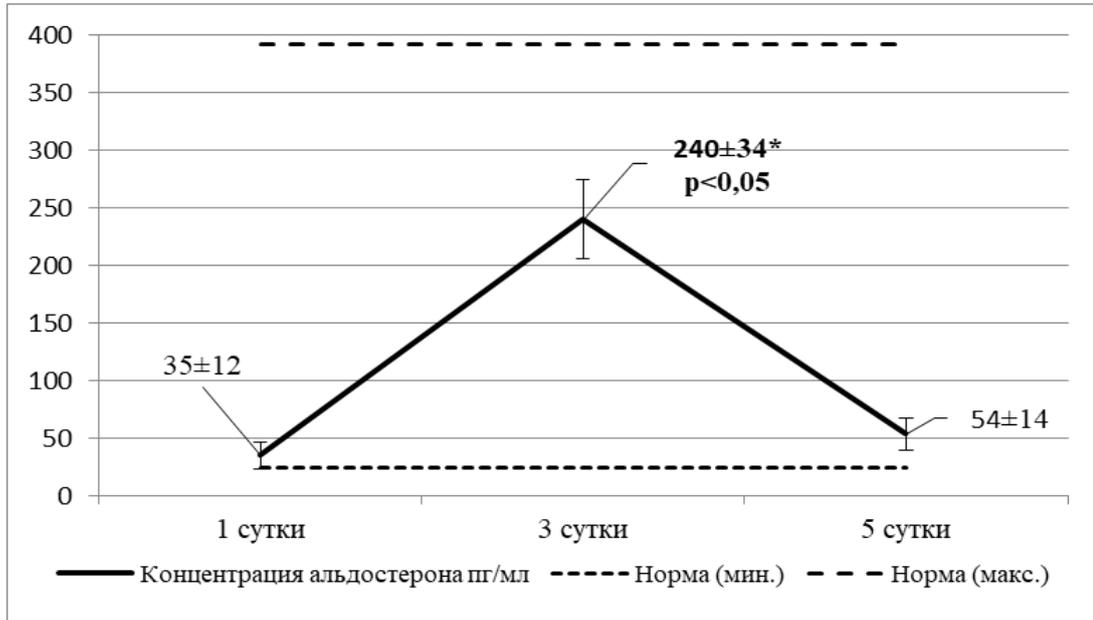
Значимой гипернатриемией, требующей коррекции, принимался уровень $\text{Na}_{\text{сыворотки}} > 150$ ммоль/л. Превентивные профилактические мероприятия назначались при уровне $\text{Na}_{\text{сыворотки}} \geq 145$ ммоль/л. Гипернатриемическое состояние регистрировалось примерно у 1/3 пациентов в раннем постшоковом периоде, в начале второй стадии ожоговой болезни (острой токсемии), на 4–6 сутки от момента травмы: в группе 2.1 у 32,6 % пациентов (у 30 из 92), в группе 2.2 у 26,8 % (у 22 из 82).

С целью уточнения роли альдостерона в развитии ГН была определена его динамика в сыворотке крови у пациентов 2.2 группы ($n = 7$) в течение первых пяти суток (1, 3 и 5-е сутки) от момента травмы (рисунок 12).

Параллельно у этих же пациентов в эти же сроки определялся кортизол сыворотки крови (рисунок 13).

Уровень кортизола на всех этапах исследования находился в пределах верхней границы нормальных референсных значений, что может указывать на максимальное напряжение симпатико-адреналовой системы в шоке. С другой стороны, применяемая стратегия противошоковой терапии позволила избежать истощения коры надпочечников в остром периоде тяжелой ожоговой травмы.

В ходе исследования динамики альдостерона у больных с гипернатриемией было отмечено многократное увеличение его концентрации в сыворотке крови в 3-и сутки с (35 ± 12) пг/мл до (240 ± 34) пг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с исходной концентрацией в 1-е сутки. По-видимому, увеличение продукции альдостерона с максимальной концентрацией в 3-и сутки следует расценивать как одну из причин гипернатриемии. Вместе с тем, следует отметить, что концентрация альдостерона в первые пять суток не выходила за рамки значений, принятых в клинической биохимии как норма (25–392 пг/мл).



Примечание – * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Рисунок 12 –Динамика концентрации альдостерона в сыворотке крови в остром периоде тяжелой ожоговой травмы

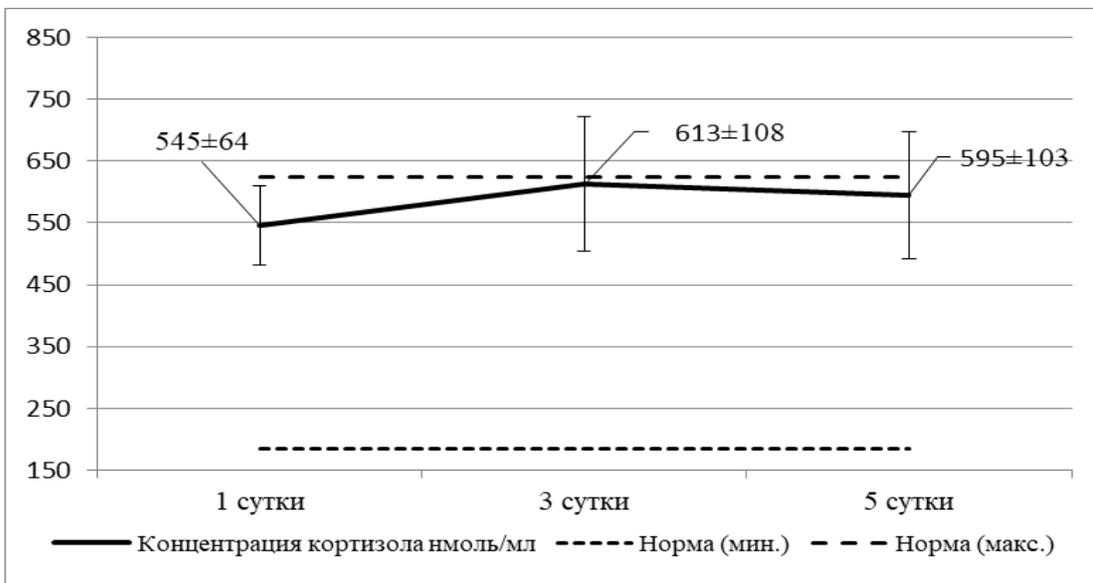


Рисунок 13 –Динамика концентрации кортизола в сыворотке крови в остром периоде тяжелой ожоговой травмы

Применяемая нами схема коррекции гипернатриемии в остром периоде тяжелой ожоговой травмы в группах 2.2 и 2.1 имел принципиальные отличия:

1) более раннее реагирование на повышение концентрации натрия: при уровне $Na_{\text{сыворотки}} \geq 145$ ммоль/л применялись профилактические мероприятия (дополнительная дотация питьевой воды в зонд 20–30 мл/кг/сутки и назначался спиронолактон 250–300 мг/сутки);

2) при уровне $Na_{\text{сыворотки}} > 150$ ммоль/л назначались следующие терапевтические мероприятия:

- расчет дефицита свободной воды по формуле [46] и дополнительная энтеральная регидратация;

- при невозможности использовать желудочно-кишечный тракт ввиду его значимой дисфункции дополнительная регидратация (полностью или частично) назначалась внутривенно, применялся сбалансированный изотонический кристаллоидный раствор;

- внутривенно в виде постоянной инфузии через дозатор назначался фуросемид в дозе 1–1,5 мг/кг/сутки;

- внутрь (при сохранности функции желудочно-кишечного тракта для приема таблетированных форм) назначался спиронолактон (300 мг/сутки);

- при неэффективности данных мероприятий и дальнейшем росте натрия в обеих группах инициировалась заместительная почечная терапия в режиме постоянной вено-венозной гемодиализации, гемофильтрации или продленного низкопоточного гемодиализа (CVVHDF/ CVVHF/SLED) – примерно у трети пациентов при развитии гипернатриемии: в группе 2.1 у 10 пациентов из 30 (33,3 %), в группе 2.2 – у 7 из 22 (31,8 %). Основное отличие – более ранняя инициация заместительной почечной терапии в группе 2.2: процедуру начинали при уровне $Na_{\text{сыворотки}} \geq 160$ –163 ммоль/л (в группе 2.1 при $Na_{\text{сыворотки}} \geq 170$ ммоль/л);

- коррекция уровня натрия проводилась при постоянном мониторинге его концентрации в сыворотке крови, учитывая, что безопасная

скорость снижения не должна превышать 0,5 ммоль/л/час или 10–12 ммоль/л/сутки.

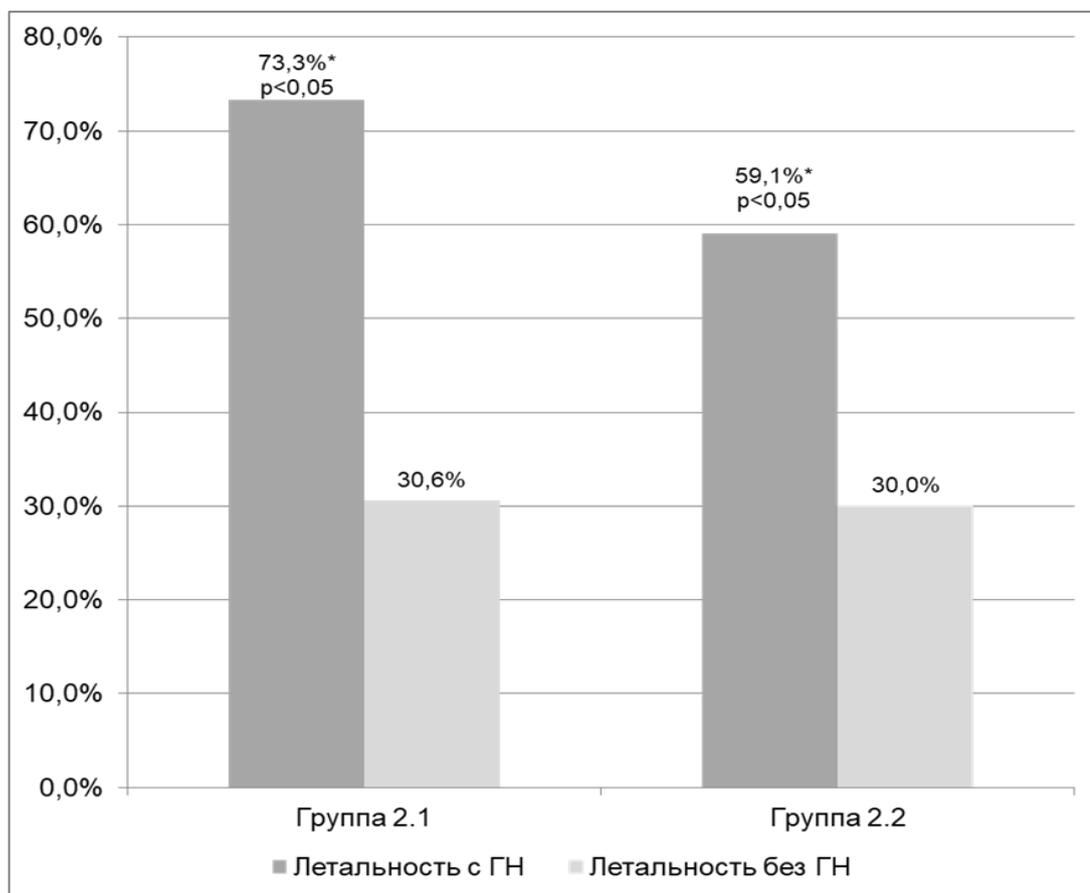
Анализ летальности среди пациентов с гипернатриемией и без нее показал, что как в группе 2.1, так и в группе 2.2, летальность у пациентов с ГН достоверно выше, чем у пациентов, у которых гипернатриемия не регистрировалась – 73,3 % против 30,6% в группе 2.1 и 59,1 % против 30,0 % ($p < 0,05$) в группе 2.2, – что кажется вполне логичным и соотносится с литературными данными (таблицы 7, 8; рисунок 14).

Таблица 7 – Летальность пациентов в зависимости от наличия гипернатриемии (группа 2.1)

Группа 2.1	Умерло пациентов	Выжило пациентов	Летальность %
Пациенты с ГН (n-30)	22	8	73,3*
Пациенты без ГН (n-62)	19	43	30,6
Примечание – * $p < 0,05$ в сравнении с пациентами без ГН.			

Таблица 8 – Летальность пациентов в зависимости от наличия гипернатриемии (группа 2.2)

Группа 2.2	Умерло пациентов	Выжило пациентов	Летальность %
Пациенты с ГН (n-22)	13	9	59,1*
Пациенты без ГН (n-60)	18	42	30,0
Примечание – * $p < 0,05$ в сравнении с пациентами без ГН.			



Примечание – * $p < 0,05$ в сравнении с пациентами без ГН.

Рисунок 14 – Летальность в зависимости от наличия гипернатриемии (в группе 2.1 и группе 2.2)

Анализируя общую летальность в группах, не было получено ее достоверного снижения ($p > 0,05$), тем не менее, тенденция к уменьшению летальности имела место быть: 73,3 % в группе 2.1 против 59,1 % в группе 2.2 (таблица 9, рисунок 15).

Таблица 9 – Летальность пациентов с ГН (общая) в группе 2.1 и 2.2

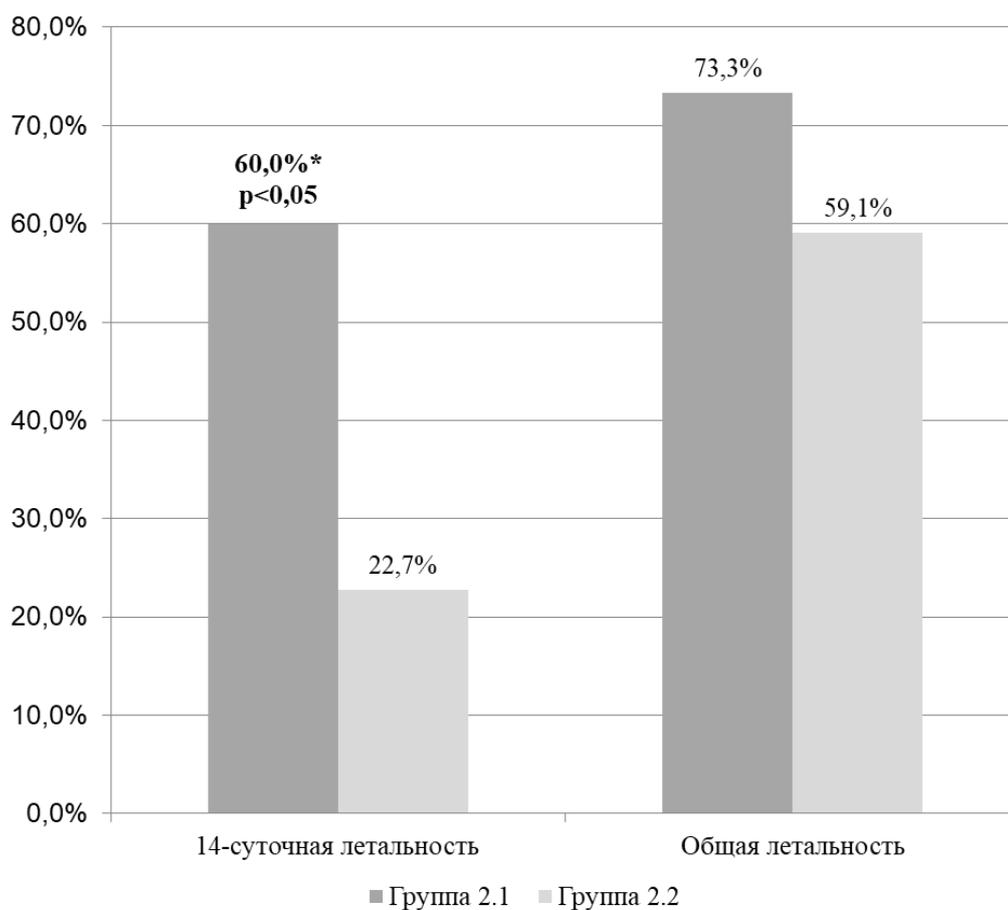
Группы	Умерло пациентов	Выжило пациентов	Летальность %
Группа 2.1	22	8	73,3
Группа 2.2	13	9	59,1

При анализе 14-суточной летальности, когда летальный исход мог быть напрямую связан с критической гипернатриемией, было выявлено достоверное отличие между группами ($p < 0,05$): летальность в группе 2.1 60 % против 22,7 % в группе 2.2 (таблица 10, рисунок 15).

Таблица 10 – Летальность пациентов с ГН (14-суточная) в группе 2.1 и 2.2

Группа	Умерло пациентов	Выжило пациентов	Летальность %
Группа 2.1	18	12	60,0*
Группа 2.2.	5	17	22,7

Примечание – * $p < 0,05$ в сравнении между группами.



Примечание – * $p < 0,05$ в сравнении между группами.

Рисунок 15 – Летальность 14-суточная и общая у пациентов с гипернатриемией

Применение данных терапевтических мероприятий по профилактике и коррекции гипернатриемии позволило в большинстве случаев купировать значимую гипернатриемию ($\text{Na}_{\text{сыворотки}} > 150$ ммоль/л), что отразилось на достоверном уменьшении 14-суточной летальности у пациентов с крайне тяжелой ожоговой травмой, когда негативное влияние ГН на организм наиболее выражено. Наилучшие результаты по купированию гипернатриемии были получены при раннем начале ее коррекции. Это было достигнуто, в первую очередь, у тех пациентов, которые поступали из приемного покоя и выводились из ожогового шока в условиях ОРИТ ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

У пациентов, которые поступали из центральных районных больниц отстрочено, после выведения из ожогового шока уже при развитии ГН и повышении $\text{Na}_{\text{сыворотки}} > 155\text{--}160$ ммоль/л, отмечалась низкая эффективность данных мероприятий. В группе 2.1 не удалось купировать ГН у подобных пациентов в 100 % случаев, в группе 2.2 – у 40 %. То есть, критическая гипернатриемия с экспозицией более суток, является самостоятельным фактором, ухудшающим прогноз при тяжелой ожоговой травме, что согласуется с литературными данными.

ГЛАВА 5 ОБМЕН НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМОЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Интенсивность обмена нуклеиновых кислот оценивали у 37 взрослых пациентов с ожогами II-III степени $\geq 40\%$ поверхности тела по динамике концентрации мочевой кислоты и олигонуклеотидов сыворотки крови.

Группу 3.1 составили выжившие пациенты ($n = 23$), группу 3.2 – умершие ($n = 14$). Пациенты в группах достоверно не отличались по возрасту и тяжести ожоговой травмы.

При анализе динамики концентрации мочевой кислоты сыворотки крови отмечены 3 этапа ее изменений (рисунок 16, таблица 11).

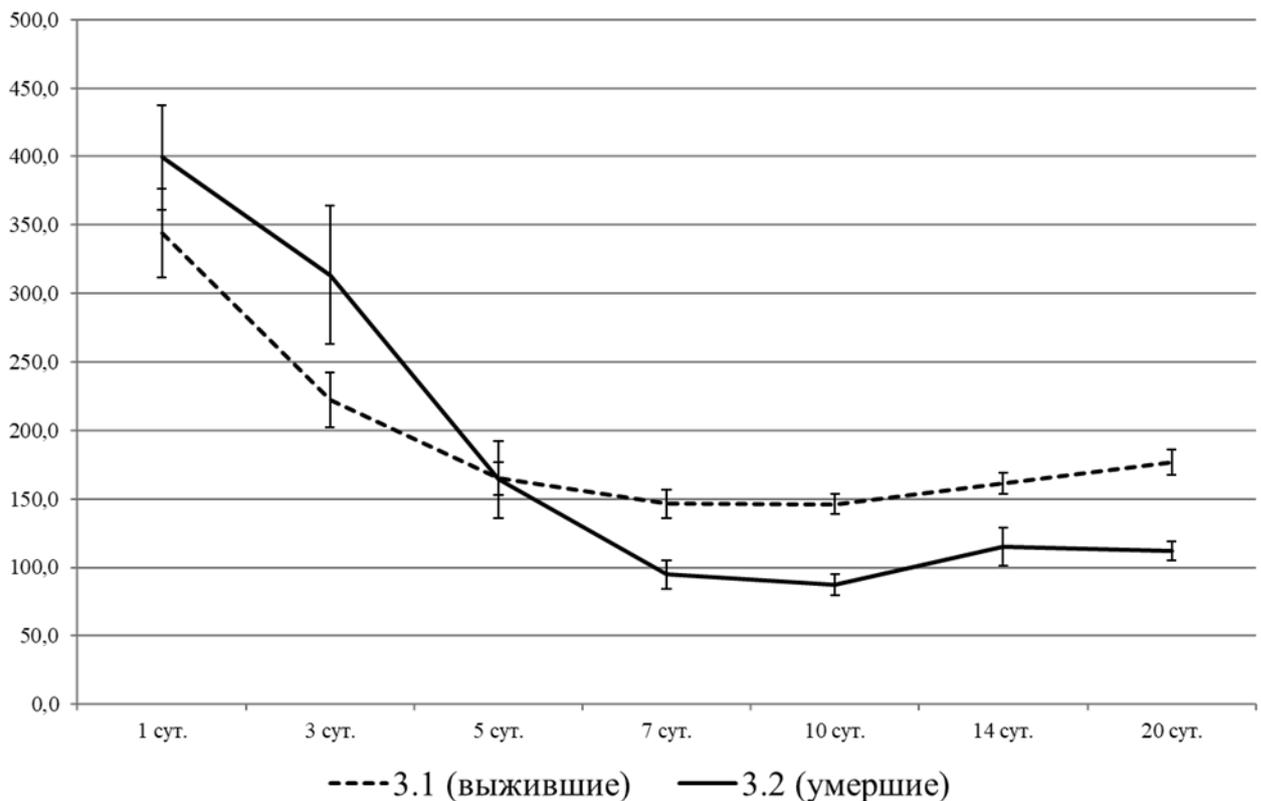


Рисунок 16 – Динамика изменений концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у больных с тяжелой ожоговой травмой, мкмоль/л

На первом, начальном этапе (ожоговый шок), как правило, отмечались нормальные значения концентрации мочевой кислоты.

С 3-х суток отмечалось снижение концентрации МК сыворотки крови у всех пациентов группы 3, а с 7-х суток оно было значимым в группе 3.2 (умершие пациенты) по отношению к пациентам группы 3.1 (выжившие пациенты) ($p < 0,01$). Медленный рост концентрации МК сыворотки крови отмечался с 14-х суток, однако в группе 3.2 достоверный рост не был отмечен. На 20-е сутки концентрация МК сыворотки крови в группе 3.2 составила ($112,1 \pm 6,9$) мкмоль/л, а в группе 3.1 – ($176,9 \pm 9,1$) мкмоль/л ($p < 0,01$).

Таблица 11 – Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови (мкмоль/л)

Сутки от начала травмы	Концентрация мочевой кислоты, мкмоль/л		p
	Группа 3.1	Группа 3.2	
	M ± m	M ± m	
1-е сутки	344,1 ± 32,1	399,2 ± 38,5	0,2825
3-и сутки	222,0 ± 20,2	313,5 ± 50,2	0,0544
5-е сутки	165,0 ± 12,0	164,1 ± 27,9	0,9706
7-е сутки	146,3 ± 10,1	94,7 ± 10,5*	0,0031
10-е сутки	146,1 ± 7,3	87,5 ± 7,6*	0,0001
14-е сутки	161,2 ± 7,9	114,8 ± 14,0*	0,0041
20-е сутки	176,9 ± 9,1	112,1 ± 6,9*	0,0002

Примечания:

1. Норма 200–350 мкмоль/л для женщин, 200–415 мкмоль/л для мужчин.
2. * $p < 0,05$ по сравнению с группой 3.1.

Изменения нуклеиновых кислот сыворотки крови в группах имели разнонаправленный характер (рисунок 17, таблица 12).

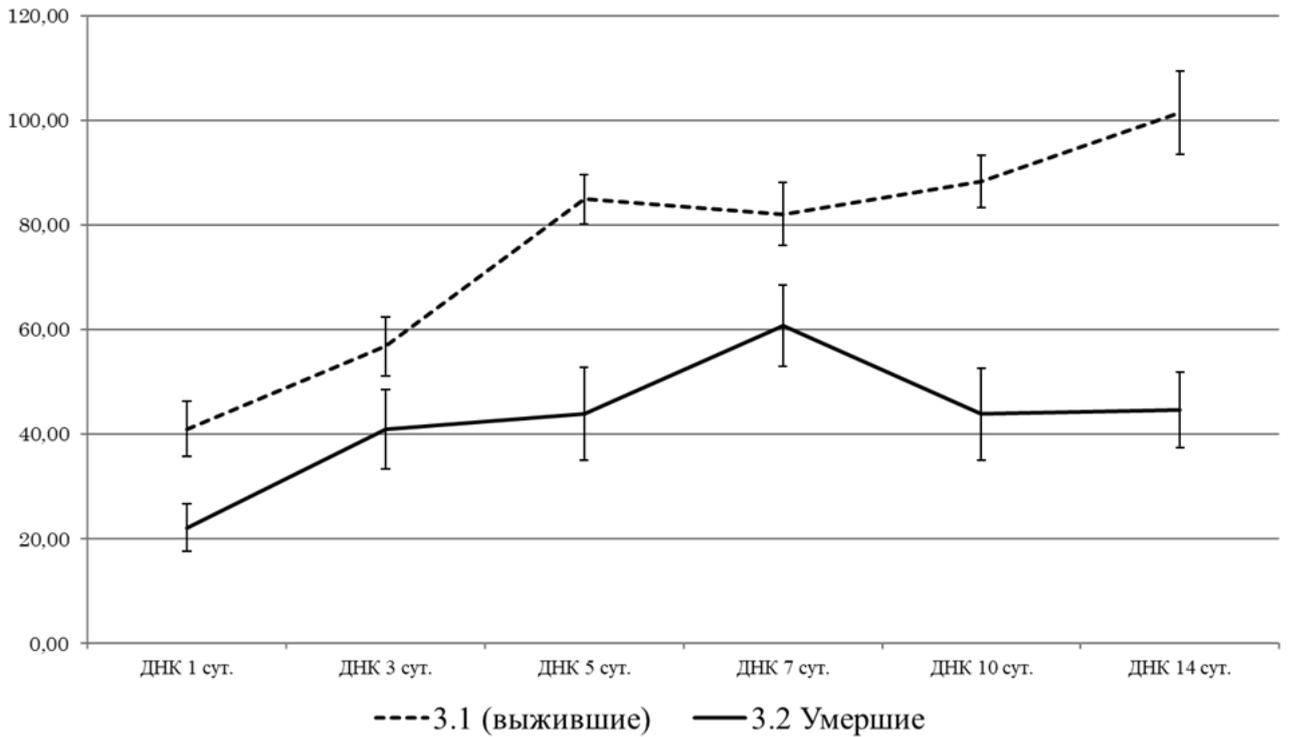


Рисунок 17 – Динамика изменений концентрации олигонуклеотидов сыворотки крови у больных с тяжелой ожоговой травмой, нг/мл

В периоде ожогового шока отмечались нормальные значения концентрации олигонуклеотидов сыворотки крови, но в группе 3.2 достоверно меньшие, чем в группе 3.1. Последующее увеличение ее концентрации типично для обеих групп, но в группе выживших, начиная с 5-х суток концентрация олигонуклеотидов сыворотки крови была достоверно выше, чем в группе умерших, а на 14-е сутки достоверные отличия достигали уже более, чем 2 раза ($p < 0,0001$).

Таблица 12 – Концентрация олигонуклеотидов в сыворотке крови (нг/мл)

Сутки от начала травмы	Концентрация олигонуклеотидов сыворотки крови, нг/мл		p
	Группа 3.1	Группа 3.2	
	М ± m	М ± m	
1-е сутки	41,00 ± 5,32	22,08 ± 4,54*	0,0294
3-и сутки	56,80 ± 5,62	40,92 ± 7,58	0,1096
5-е сутки	84,92 ± 4,71	43,83 ± 8,88*	0,0001

Продолжение таблицы 12

7-е сутки	82,08 ± 5,97	60,67 ± 7,55*	0,0423
10-е сутки	88,32 ± 4,97	43,83 ± 8,77*	0,0001
14-е сутки	101,50 ± 7,97	44,55 ± 7,23*	0,0001
Примечания:			
1. Нормальные значения 10–50 нг/мл.			
2. * $p < 0,05$ по сравнению с группой 3.1.			

При анализе частоты использования глутамина было отмечено, что в группе 3.1 внутривенная его форма (дипептид аланин/глутамина) использовалась в 1,6 раза чаще по сравнению с группой 3.2 ($p < 0,05$).

Применение глутамина сопровождалось достоверным увеличением концентрации мочевой кислоты сыворотки крови: ее рост составил от $(80,6 \pm 8,46)$ мкмоль/л до $(128,7 \pm 9,07)$ мкмоль/л на 7-е сутки, и до $(149,1 \pm 9,54)$ мкмоль/л на 10-е сутки ($p < 0,01$).

Напротив, у пациентов, у которых глутамин не применялся, достоверного роста концентрации мочевой кислоты сыворотки крови в эти сроки не отмечалось (рисунок 18).

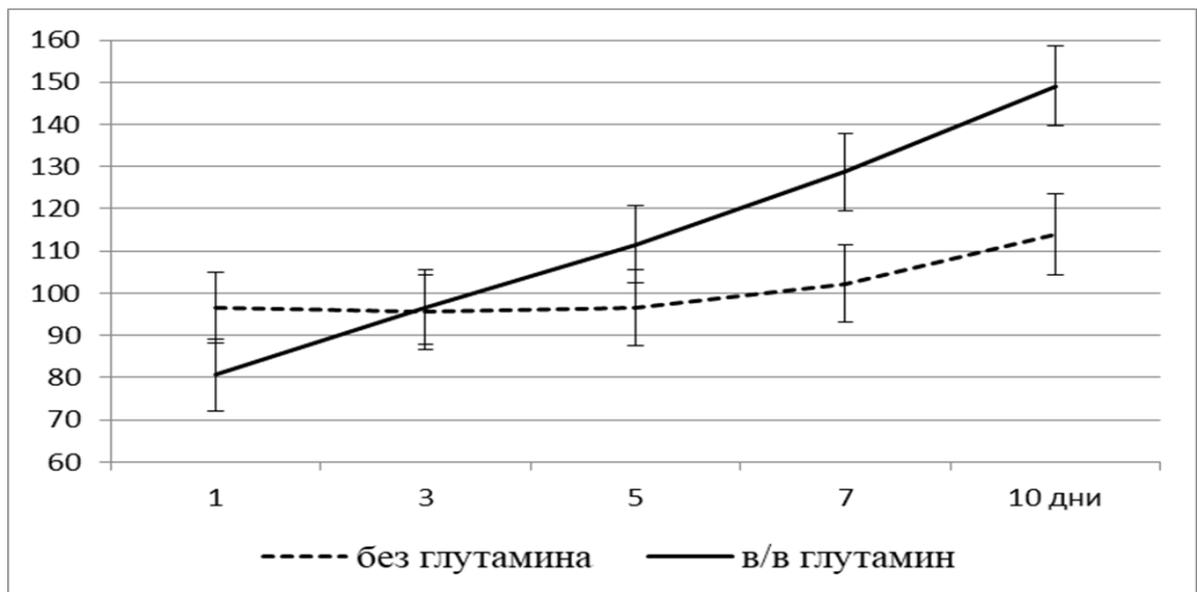


Рисунок 18 – Изменение концентрации МК сыворотки крови (мкмоль/л) у больных с тяжелой ожоговой травмой при в/в использовании L-глутамина

Тяжелая ожоговая травма сопровождается выраженным изменением метаболизма НК. Об этом свидетельствуют однотипные изменения концентраций МК и НК сыворотки крови в обеих группах.

В остром периоде характерно снижение концентрации МК, которое связано с усиленным синтезом нуклеиновых кислот *de novo* и повышенным потреблением пуриновых оснований, следовательно, лишь малая их часть подвергается конечному метаболизму до мочевой кислоты.

Достоверная разница между концентрацией МК сыворотки крови в группе выживших и умерших и снижение ее концентрации менее 100 мкмоль/л является прогностически неблагоприятным фактором, свидетельствует о значимой депрессии обмена НК и требует его коррекции.

Таким образом, определение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови можно рекомендовать в качестве дополнительного критерия для оценки метаболического статуса при ожоговой болезни, а также использовать как показание для назначения глутамин: МК сыворотки крови < 150 мкмоль/л – относительное, < 100 мкмоль/л – абсолютное.

Напротив, использование глутамин при высоких значениях мочевой кислоты сыворотки крови (> 400 мкмоль/л) нежелательно, поскольку метаболизм пуриновых оснований до мочевой кислоты, как известно, сопровождается генерацией активных форм кислорода.

Снижение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови в раннем постшоковом периоде ставит под сомнение некро/апоптотическую природу олигонуклеотидов. Эти данные свидетельствуют в пользу концепции об активной секреции олигонуклеотидов во внеклеточное пространство и активном поддержании их определенного уровня в сыворотке крови.

Поддержание концентрации НК сыворотки крови в 2 и более раза, превышающего нормальные значения, по-видимому, является фактором, влияющим на выживание. Об этом свидетельствует достоверное увеличение концентрации олигонуклеотидов сыворотки крови у пациентов группы 3.1 как

по сравнению с нормой, так и по сравнению с пациентами группы 3.2, начиная с 10–14 суток.

Резюме. У больных с тяжелой ожоговой травмой отмечено изменение метаболизма нуклеиновых кислот, о чем свидетельствуют изменения концентрации олигонуклеотидов и мочевой кислоты сыворотки крови.

В остром периоде тяжелой ожоговой травмы характерно снижение мочевой кислоты (менее 100 мкм/л) с постепенной стабилизацией (при благоприятном течении ожоговой болезни). Для выживших пациентов характерно постепенное увеличение концентрации олигонуклеотидов сыворотки крови, данные изменения достоверно отличаются от группы умерших пациентов.

Уровень мочевой кислоты сыворотки крови можно рекомендовать в клинической практике при ожоговой травме как дополнительный метаболический критерий, и как критерий для определения показаний к назначению глутамина при выявленной депрессии обмена нуклеиновых кислот.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, ожоговая болезнь течет стадийно и длительно и именно в остром ее периоде формируется синдром полиорганной недостаточности, от степени выраженности которого зависит прогноз.

Настоящая работа посвящена попытке решения трех актуальных проблем в интенсивной терапии острого периода тяжелой ожоговой травмы.

Это проблема интенсивной терапии ожогового шока, в частности, обеспечение, по возможности, наиболее корректной, адекватной стратегии инфузионной терапии и патогенетически обоснованной кардиотонической поддержки, проблема профилактики и лечения гипернатриемии, а также проблема контроля обмена нуклеиновых кислот как способа оптимизации обменных процессов у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Хотя ожоговый шок считается классическим гиповолемическим шоком, результаты анализа гемодинамического мониторинга с помощью транспульмональной термодилуции свидетельствуют о невозможности обеспечить адекватную преднагрузку и сердечный выброс только инфузионной терапией. Более того, волевическая нагрузка *ad libitum* приводит к серьезным нарушениям механики дыхания и газообмена вследствие увеличения свободной воды и снижению растяжимости легких. Избыточная нагрузка кристаллоидами сопровождается экстравазацией жидкости и интерстициальными отеками, что серьезно осложняет клиническую ситуацию, тем более, на фоне повреждения гликокаликса и синдрома капиллярной утечки.

Депрессия миокарда наряду со сниженной преднагрузкой определяет низкий сердечный выброс. В этой ситуации абсолютно показанным является использование кардиотонической поддержки. Препаратом выбора с учетом гемодинамического профиля ожогового шока, является добутамин. Использование инотропной поддержки у пациентов с тяжелым ожоговым шоком, как и раннее включение в схему инфузионной терапии нативных коллоидных

растворов, позволяет, в том числе, оптимизировать и минимизировать общий объем внутривенной регидратации.

Проблема гипернатриемии в остром периоде тяжелой ожоговой травмы стоит настолько остро, что многие исследователи повышение концентрации $Na_{\text{сыворотки}} > 145$ ммоль/л считают опасным для жизни осложнением, а летальность в группе пациентов с гипернатриемией может достигать 60 % и более.

В исследовании была принята гипотеза, что гипернатриемия развивается как следствие ожогового шока, активации ренин-ангиотензиновой системы и избыточного введения кристаллоидных растворов. Было введено ограничение на внутривенное использование гипоосмолярных растворов и болюсное введение фуросемида. В конечном итоге был принят алгоритм использования наиболее безопасной, дополнительной энтеральной водной нагрузки, малых доз фуросемида титровано (1–1,5 мг/кг/сутки) и спиронолактона (300 мг/сутки). При необходимости дополнительной внутривенной регидратации в качестве базисного средства использовали сбалансированный полиионный изотонический кристаллоидный раствор.

Определены показания к использованию заместительных методов почечной терапии при гипернатриемии. Было показано, что методы ЗПТ высокоэффективны и безопасны в коррекции гипернатриемии при раннем ее начале – не позднее 7-х суток от момента получения травмы, при этом уровень $Na_{\text{сыворотки}}$ не должен превышать 160–163 ммоль/л. Предпочтение, безусловно, должно отдаваться продленным технологиям заместительной почечной терапии ввиду необходимости медленного снижения концентрации $Na_{\text{сыворотки}}$, оптимальной модальностью является постоянная вено-венозная гемодиализация.

Комплексное использование данной схемы позволило снизить влияние гипернатриемии на исход ожоговой болезни.

Проблема дополнительной оценки нутритивно-метаболического статуса рассмотрена с позиции депрессии обмена нуклеиновых кислот в остром периоде

ожоговой болезни. При критических состояниях именно от активности метаболизма НК будут зависеть и синтез белка, и обмен липидов и углеводов, и, в конечном итоге, кислородозависимые процессы и генерация энергии.

С целью дополнительной оценки метаболического статуса был разработан «Способ оценки интенсивности обмена нуклеиновых кислот в клинической практике» (патент РФ на изобретение № 2682322), который основан на одновременном определении концентрации сывороточной ДНК (показатель синтеза и активной секреции олигонуклеотидов) и концентрации мочевой кислоты сыворотки крови (показатель интенсивности распада нуклеиновых кислот).

Было показано, что депрессия обмена нуклеиновых кислот возникает с начала ожоговой болезни. В остром периоде характерно снижение мочевой кислоты (менее 100 мкмоль/л) с постепенной стабилизацией, характерной для группы выживших пациентов.

Кроме того, для выживших больных в остром периоде характерно увеличение олигонуклеотидов сыворотки крови по сравнению с нормой, а начиная с 5–7-х суток, данные изменения достоверно отличаются от группы умерших пациентов.

Таким образом, наиболее выраженная депрессия отмечена именно в группе умерших, что подчеркивает важность и контроля, и поддержки метаболизма НК.

Уровень мочевой кислоты сыворотки крови можно рекомендовать в клинической практике для дополнительной метаболической оценки при ожоговой болезни и как критерий для определения показаний к использованию глутамин.

ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов транспульмональной термодилуции подтвердил основные закономерности развития гемодинамических и волевических нарушений у пациентов с тяжелым ожоговым шоком и позволил использовать стратегию индивидуализированной инфузионной терапии и инотропной кардиотонической поддержки.

2. В остром периоде тяжелой ожоговой травмы примерно у трети пациентов развивается гипернатриемия. Предложенная схема ее купирования (отказ от внутривенного введения гипосмолярных растворов, дополнительная, по возможности, энтеральная водная нагрузка, назначение спиронолактона и фуросемида титровано) позволяет эффективно, безопасно и своевременно выполнить коррекцию гипернатриемии у большинства пациентов.

3. При неэффективности терапевтических мероприятий по купированию гипернатриемии показано раннее применение экстракорпоральных технологий в виде продленных методик заместительной почечной терапии. Оптимальная модальность – постоянная вено-венозная гемодиализация, допустимо использование постоянной вено-венозной гемофильтрации и продленного низкопоточного гемодиализа. Наибольшая эффективность отмечена при ранней инициации заместительной почечной терапии, не дожидаясь дальнейшего роста $Na_{\text{сыворотки}}$ и манифестации органных нарушений.

4. У пациентов с тяжелой ожоговой травмой отмечена депрессия метаболизма нуклеиновых кислот, более выраженная в группе умерших пациентов, о чем свидетельствует динамика концентрации олигонуклеотидов и мочевой кислоты сыворотки крови, что может являться прогностически важным фактором в определении прогноза по течению ожоговой болезни. Эффективным способом фармакологической коррекции нарушений обмена нуклеиновых кислот является дотация глутамина.

5. Определение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови можно рекомендовать в клинической практике для дополнительной оценки метаболических нарушений и как критерий для назначения глутамина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении тяжелого ожогового шока предпочтение следует отдавать персонифицированной стратегии инфузионной терапии с оценкой индивидуального ответа пациента на предложенный объем и темп инфузионной терапии.

2. Учитывая гемодинамический профиль ожогового шока, показана кардиотоническая поддержка, препаратом выбора является добутамин.

3. Консервативные методы коррекции гипернатриемии, во избежание высокого риска прогрессирования гипергидратации, не должны включать внутривенное введение гипоосмолярного раствора (5 % раствор глюкозы). При уровне $Na_{\text{сыворотки}} \geq 145$ ммоль/л показано профилактическое назначение дополнительной энтеральной водной нагрузки (20–30 мл/кг/сут) за счет питьевой воды и спиронолактона (200–300 мг/сутки). При уровне $Na_{\text{сыворотки}} > 150$ ммоль/л необходима коррекция дефицита свободной воды. Наиболее безопасно энтеральное введение жидкости в назогастральный или назоинтестинальный зонд. При выраженной дисфункции желудочно-кишечного тракта и невозможности введения питьевой воды в зонд, должна проводиться дополнительная внутривенная регидратация сбалансированным изотоническим кристаллоидным раствором. Всегда дополнительно назначается спиронолактон (до 300 мг/сутки) и фуросемид (1–1,5 мл/кг/сутки) внутривенно в виде постоянной инфузии через дозатор.

4. При неэффективности консервативного протокола показана ранняя инициация ($Na_{\text{сыворотки}} < 160$ –163 ммоль/л) продленной заместительной почечной терапии в режиме постоянной вено-венозной гемодиализации, постоянной вено-венозной гемофильтрации, продленного низкопоточного гемодиализа. Во избежание развития отека мозга, допустимая скорость снижения $Na_{\text{сыворотки}}$ не должна превышать 0,5 ммоль/час, или 10–12 ммоль/сутки.

5. Эффективный метод коррекции депрессии обмена нуклеиновых кислот заключается в парентеральном назначении дипептида аланин/глутамин,

для определения показаний к использованию которого рекомендовано определение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови как клинически пригодного маркера интенсивности обмена нуклеиновых кислот: снижение МК сыворотки крови ниже 100 мкмоль/л расценивается как абсолютное, менее 150 мкмоль/л – как относительное показание к использованию глутамина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПД	вариабельность пульсового давления
ВУО	вариабельность ударного объема
ГН	гипернатриемия
ГФИ	глобальная фракция изгнания
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИВГОК	индекс внутригрудного объема крови
ИВСВЛ	индекс внесосудистой воды легких
ИГКДО	индекс глобального конечного диастолического объема
ИМТ	идеальная масса тела
ИПСЛ	индекс проницаемости сосудов легких
ИСЛЖ	индекс сократимости левого желудочка
ИССС	индекс системного сосудистого сопротивления
ИТП	индекс тяжести поражения
ИУО	индекс ударного объема
ИФС	индекс функции сердца
МК	мочевая кислота
НК	нуклеиновые кислоты
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	ожоговый шок
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СВ	сердечный выброс
СИ	сердечный индекс
ТИТ	термоингаляционная травма
Cst	торако-пульмональная податливость (статический комплайнс)
CVVHDF	постоянная вено-венозная гемодиализация
CVVHF	постоянная вено-венозная гемофильтрация

LIS	шкала повреждения легких
$Na_{\text{норма}}$	концентрация натрия в сыворотке крови в норме
$Na_{\text{сыворотки}}$	концентрация натрия в сыворотке крови
PaO_2/FiO_2	респираторный индекс (индекс оксигенации)
SLED	продленный низкопоточный гемодиализ
$S_{\text{глуб. ожогов}}$	площадь глубоких ожогов
$S_{\text{ожогов}}$	общая площадь ожогового поражения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азовский, Д. К. Эффективность расширенного мониторинга у детей с критическими ожогами в острый период / Д. К. Азовский, А. У. Лекманов // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 1. – С. 57–67. DOI: 10.17116/anaesthesiology201901157
2. Алексеев, А. А. Ожоговый шок: проблемы остаются / А. А. Алексеев, Т. А. Ушакова – Текст : электронный // Комбустиология. – 2013. – № 49–50. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/razdel-2-ozhogovaya-bolezn-patogenez-diagnostika-klinika-lechenie/>
3. Афонин, А. Н. Диагностика и коррекция гемодинамических расстройств у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой : специальность 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Афонин Алексей Николаевич ; Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко – Москва, 2005. – 27 с. : ил. – Библиогр.: с. 24–26. – Место защиты : Российский гос. мед. ун-т. – Текст : непосредственный.
4. Беркасова, И. В. Профилактика и интенсивная терапия нутритивной недостаточности при реконструктивных операциях на пищевode : специальность 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Беркасова Инесса Викторовна ; Новосибирский государственный медицинский университет – Новосибирск, 2013. – 34 с. : ил. – Библиогр.: с. 28–33. – Место защиты : Новосибирский гос. мед. ун-т. – Текст : непосредственный.
5. Вагнер, Д. О. Абдоминальный компартмент-синдром у тяжелообожженных: причины развития и способы лечения / Д. О. Вагнер, В. Н. Юрина // Термические поражения и их последствия : сб. науч. тр. : (материалы съезда). – Москва, 2017. – С. 40.
6. Верещагин, Е. И. Циркуляторный шок: современное представление, классификация, терапия : руководство для врачей / Е. И. Верещагин,

С. В. Васильев, А. В. Шабалин // под общ. ред. Е. И. Верещагина. – Новосибирск : Сибмедиздат, 2006. – 80 с.

7. Внесосудистая вода легких – предиктор развития полиорганной недостаточности у детей с тяжелым ожоговым повреждением / А. У. Лекманов, Д. К. Азовский, С. Ф. Пилютик, В. М. Абрамова // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 1. – С. 23–28. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-23-28

8. Горн, М. М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс / М. М. Горн, У. И. Хейнтц, П. Л. Сверинген : пер. с англ. – СПб. : «Невский Диалект», 2000. – 320 с.

9. Диагностика и лечение ожогового шока: клинические рекомендации / А. А. Алексеев, М. Г. Крутиков, И. В. Шлык [и др.] – Москва, 2014. – 145 с.

10. Зайчик, А. Ш. Основы общей патологии. / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. В 3 ч. Ч. 2. Основы патохимии. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ, 2000. – 688 с.

11. Инотропная поддержка миокарда дофамином у тяжелообожженных в периоде ожогового шока / С. А. Петрачков [и др.] // Съезд комбустиологов России, 2-й : сб. науч. тр. – Москва, 2008. – С. 117.

12. Инструктивно-методические рекомендации по оказанию помощи детям с термической травмой / Н. П. Насонова, А. К. Штукатуров, О. В. Марковская [и др.] // Екатеринбург : УГМА, 2002. – 42 с.

13. Интенсивная терапия : национальное руководство : в 2 т. / под ред. И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1056 с.

14. Использование непрерывной почечной терапии для лечения гипернатриемии у пациентов с тяжелой ожоговой травмой / М. А. Петрушин, Д. В. Федерякин, И. Ю. Старченко [и др.] // Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии : материалы междунар. конф. – М., 2018.

15. Карваял, Х. Ф. Ожоги у детей / Х. Ф. Карваял, Д. Х. Паркс – М.: Медицина, 1990. – 510 с.

16. Кузьков, В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии : монография / В. Кузьков, М. Киров – Архангельск: СГМУ, 2015. – 390 с.
17. Лекманов, А. У. «Старые и новые» проблемы инфузионной терапии у пациентов в остром периоде тяжелой ожоговой травмы / А. У. Лекманов, Д. К. Азовский, С. Ф. Пилютик // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Том VI, N 1. – С. 74–81.
18. Лекманов, А. У. Продленная веновенозная гемофильтрация в терапии детей с тяжелой термической травмой, осложненной полиорганной недостаточностью / А. У. Лекманов, В. М. Абрамова, С. Ф. Пилютик // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 1. – С. 18–21.
19. Марино, П. Интенсивная терапия / Марино Пол ; перевод с английского под ред. А. П. Зильбера. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 768 с.
20. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей : национальные клинические рекомендации. – М., 2020. – 118 с.
21. Опыт экстракорпоральной непрерывной коррекции гомеостаза по технологии «Prisma» в комплексном лечении тяжелообожженных / Ю. И. Тюрников, Е. И. Архипов, А. А. Буш, Е. И. Хожасанова // Скорая медицинская помощь. – 2006. – Том 7 (3). – С. 93–94.
22. Оценка методов современного мониторинга центральной гемодинамики в ожоговом шоке / А. Л. Адмакин [и др.] // Съезд комбустиологов России, 2-й : сб. науч. тр. – Москва, 2008. – С. 76.
23. Парамонов, Б. А. Ожоги : руководство для врачей / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. Г. Яблонский. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2000. – 488 с.
24. Патогенез, классификация, диагностика и лечение отечного синдрома у обожженных / Э. Я. Фисталь, И. И. Сперанский, Г. Е. Самойленко, В. В. Арефьев. – Текст : электронный // Комбустиология. – 2008. – С. 18–26. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/patogenez-klassifikatsiya-diagnostika-i-lechenie-otychnogo-sindroma-u-obozhzhyonny-h>

25. Показатели обмена нуклеиновых кислот у больных с абдоминальным сепсисом / В. А. Валеева, Е. И. Верещагин, И. В. Беркасова, Е. И. Стрельцова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 6. – С. 217–222.

26. Проблемы проведения инфузионно-трансфузионной терапии в системе комплексного лечения пострадавших в состоянии ожогового шока и некоторые варианты их решения / А. Л. Адмакин [и др.] // Съезд комбустиологов России, 2-й : сб. науч. тр. – Москва, 2008. – С. 98–99.

27. Продленная заместительная почечная терапия в лечении деструктивного панкреатита / Д. А. Наборщиков, Е. И. Верещагин, А. А. Смагин, Е. И. Стрельцова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 6. – С. 232–237.

28. Руководство по критической медицине : в 2 т. Т. 1 / Ж.-Л. Венсан, Э. Абрахам, Ф. Мур, П. Кочанек, М. Финк – 7-е изд. в 2 томах. – Санкт-Петербург : Человек, 2019. – С. 68–69.

29. Самарев, А. В. Коррекция синдрома малого сердечного выброса у тяжелообожженных в периоде ожогового шока : специальность 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», 14.00.27 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Самарев Александр Владимирович ; Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2009. – 24 с. : ил. – Библиогр. : с. 22–23. – Место защиты : Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова. – Текст : непосредственный.

30. Ушакова, Т. А. Гиперосмоляный синдром при ожоговой травме / Т. А. Ушакова, А. А. Алексеев // Лабораторная диагностика. – 2015. – № 6. – С. 44–48.

31. Шатовкин, К. А. Внесосудистая вода легких при нарушениях газообмена у пострадавших с тяжелой термической травмой / К. А. Шатовкин, И. В. Шлык // Съезд анестезиологов и реаниматологов, XII-й : (материалы съезда). – Москва, 2010. – С. 475-476.

32. Шатовкин, К. А. Гемодинамический и волюметрический мониторинг у пострадавших с тяжелой термической травмой при нарушениях газообмена :

специальность 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шатовкин Кирилл Анатольевич ; Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе – Санкт-Петербург, 2011. – 27 с. : ил. – Библиогр. : с. 24–26. – Место защиты : Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова. – Текст : непосредственный.

33. Шень, Н. П. Ожоги у детей / Н. П. Шень – Москва : Триада-Х, 2011. – 148 с.

34. Шлык, И. В. Использование гемодинамического и волюметрического мониторинга при синдроме полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой термической травмой / И. В. Шлык, К. А. Шатовкин, А. В. Самарев // Съезд анестезиологов и реаниматологов, XI-й : (материалы съезда). – Санкт-Петербург, 2007. – С. 105–106.

35. Эффективность критериев начала заместительной почечной терапии у пациентов с политравмой, осложненной синдромом полиорганной дисфункции / С. А. Кравцов, А. В. Шаталин, Д. А. Скопинцев, В. А. Малев // Политравма. – 2016. – № 4. – С. 45–51.

36. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation / C. Holm, M. Mayr, J. Tegeler [et al.] // Burns. – 2004. – Vol. 30 (8). – P. 798–807. DOI: 10.1016/j.burns.2004.06.016

37. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes / L. Gamrin, P. Essen, A. M. Forsberg [et al.] // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24 (4). – P. 575–83. DOI: 10.1097/00003246-199604000-00005

38. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. / M. O'Mara, H. Slater, I. Goldfarb, P. Caushaj // J. Trauma. – 2005. – Vol. 58 (5). – P. 1011–1018. DOI: 10.1097/01.ta.0000162732.39083.15

39. A protocol for resuscitation of severe burn patients guided by transpulmonary thermodilution and lactate levels: a 3-year prospective cohort study /

M. Sancher, A. Carcia-de-Lorenzo, E. Herrero [et al.] // *Crit. Care* – 2013. – Vol. 17 (4). – P. 176. DOI: 10.1186/cc12855

40. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation / L. Bollhalder, A. M. Pfeil, Y. Tomonaga, M. Schwenkglenks // *Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 32 (2). – P. 213–23. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.11.003

41. Aboelatta, Y. Volume overload of fluid resuscitation in acutely burned patients using transpulmonary thermodilution technique / Y. Aboelatta, A. Abdelsalam // *J. Burn. Care Res.* – 2013. – Vol. 34 (3). – P. 349-54. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182642b32

42. Abramow, M. Cellular events in vasopressin action / Abramow M., Beauwens R. C., Cogan E. // *Kidney Int. Suppl.* – 1987. – Vol. 21. – P. 56–66.

43. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats. / M. I. Rosón, S. Cavallero, S. Della Penna // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70 (8). – P. 1439–46. DOI: 10.1038/sj.ki.5001831

44. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. / F. Hammarqvist, J. Wernerman, R. Ali [et al.] // *Ann Surg.* – 1989. – V. 209 (4). – P. 455–61. DOI: 10.1097/00000658-198904000-00011

45. Adroque, H. Hypernatremia / H. Adroque, N. Madias // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1493–1499. DOI: 10.1056/NEJM200005183422006

46. Adroque, H. J. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. / H. J. Adroque, N. E. Madias // *Intensive Care Med.* – 1997. – Vol. 23 (3). – P. 309–316. DOI: 10.1007/s001340050333

47. Ahrns, K. S. Trends in burn resuscitation: Shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjuvant therapies / K. S. Ahrns // *Crit. Care. Nurs. Clin. North. Am.* – 2004. – Vol. 16 (1). – P. 75–98. DOI: 10.1016 / j.ccell.2003.09.007.

48. Albumin augmentation improves condition of guinea pig hearts after 4 hr of cold ischemia / M. Jacob, O. Paul, L. Mehringer [et al.] // *Transplantation.* – 2009. –

Vol. 87. – P. 956–965. DOI: 10.1097/TP.0b013e31819c83b5

49. An overview on fluid resuscitation and resuscitation endpoints in burns: Past, present and future. Part 1 – historical background, resuscitation fluid and adjunctive treatment / Y. Peeters, S. Vandervelden, R. Wise, M. Malbrain // *Anaesthesiology intensive therapy*. – 2015. – Vol. 47. – P. 6–14. DOI: 10.5603/AIT.a2015.0063

50. An overview on fluid resuscitation and resuscitation endpoints in burns: Past, present and future. Part 2 - avoiding complications by using the right endpoints with a new personalized protocolized approach / Y. Peeters, M. Lebeer, R. Wise, M. Malbrain // *Anaesthesiology intensive therapy*. – 2015. – Vol. 47. – P. 15–26. DOI: 10.5603/AIT.a2015.0064

51. Arterial thermodilution in burn patients suggests a more rapid fluid administration during early resuscitation / C. Csontos, V. Foldi, T. Fischer, L. Bogar // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Vol. 52(6). – P. 742–9. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01658.x

52. Assesment of hemodynamic efficacy and safery of 6% hydroxyethyl strach 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRISTMAS study / B. Guidet, O. Marinnet, T. Boulain [et al.] // *Crit. Care* – 2012. – Vol. 16 (3). – P. 94. DOI: 10.1186/cc11358

53. Batchinsky, A. Assessment of cardiovascular regulation after burns by nonlinear analysis of the electrocardiogram / A. Batchinsky, S. Wolf, N. Molter // *J. Burn. Care Res.* – 2008. – Vol. 29. – P. 56–63. DOI: 10.1097 / BCR.0b013e31815f5a8b

54. Baxter, C. Guedelines for fluid resuscitation / C. Baxter // *J. Trauma*. – 1981. – Vol. 21, Suppl. 8. – P. 687–689.

55. Baxter, C. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns / C. Baxter, T. Shires // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1968. – Vol. 3. – P. 874–894. DOI: 10.1111 / j.1749-6632.1968.tb14738.x

56. Baxter, C. R. Fluid volume and electrolyte changes of the early postburn period / C. Baxter // *Clin. Plast. Surg.* – 1974. – Vol. 1 (4) – P. 693–703.

57. Bendjelid, K. Hemodynamic monitoring development: helpful technology or expensive luxury? / K. Bendjelid // *J. Clin. Monit. Comput* – 2012. – Vol. 26. – P. 337–339. DOI: 10.1007/s10877-012-9394-5
58. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions / M. Yáñez-Mó, P. R. Siljander, Z. Andreu [et al.] // *J. Extracell Vesicles*. – 2015. – Vol. 4. – P. 270. DOI: 10.3402/jev.v4.27066
59. Branched DNA-based Alu quantitative assay for cell-free plasma DNA levels in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome / Y. Q. Hou, D. Y. Liang, X. L. Lou [et al.] // *J. Crit. Care*. – 2016. – Vol. 31 (1). – P. 90–5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.10.013
60. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin / A. Cochran, S. Morris, L. Edelman, J. Saffle // *Burns*. – 2007. – Vol. 33 (1). – P. 25–30. DOI: 10.1016/j.burns.2006.10.005
61. Burn resuscitation: is it straightforward or a challenge? / S. Hayek, A. Ibrahim, G. Abu Sitah, B. Atiyeh // *Ann Burns Fire Disasters*. – 2011. – Vol. 31; 24 (1). – P. 17–21.
62. Cartotto, R. Burn state of science: fluid resuscitation / R. Cartotto, D. G. Greenhalgh, C. Cancio // *J. Burn. Care Res*. – 2017. – Vol. 38 (3). – P. 596–606. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000541
63. Cartotto, R. Fluid resuscitation of the thermally injured patient / R. Cartotto. // *Clin. Plastic. Surg.* – 2009. – Vol. 36 (4). – P. 569–581. DOI: 10.1016/j.cps.2009.05.002
64. Cessoni, M. What is a fluid challenge? / M. Cessoni, A. Parsons, A. Rhodes // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2011. – Vol. 17. – P. 290–295. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32834699cd
65. Chappell, D. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness / D. Chappell, M. Westphal, M. P. Jacob // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 155–162. DOI: 10.1097/ACO.0b013e328328d1b6

66. Circulating cell-free DNA as a potential marker in smoke inhalation injury / Y. Hayun, Y. Shoham, Y. Krieger [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V. 98 (12). – P. 14863. DOI: 10.1097/MD.00000000000014863
67. Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method / S. Friesecke, A. Heinrich, P. Abel, S. B. Felix // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37 (1). – P. 119–25. DOI: 10.1097 / CCM.0b013e31819290d5
68. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine / M. Cessoni, D. De Backer, M. Antonelli [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40. – P. 1795–1815. DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z
69. Continuous veno-venous hemodialysis and filtration for extensive burn with severe hypernatremia / K. Nakamura, R. Inokuchi, T. Niruma [et al.] // *Acute Medicine and Surgery*. – 2016. – Vol. 3. – P. 260–264.
70. Continuous venovenous hemofiltration in severely burned patients with acute kidney injury: a cohort study / K. Chung, J. Lundy, J. Matson [et al.] // *Critical Care*. – 2009. – Vol. 13. – P. 62. DOI: 10.1186/cc7801
71. Counter statement to open letter to the Executive Director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation / P. Coriat, B. Guidet, S. de Hert [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113 (1). – P. 194–195. DOI: 10.1093/bja/aeu217
72. Damage-associated molecular patterns and immune activation in bipolar disorder / L. Stertz, G. R. Fries, A. R. Rosa [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2015. – V. 132 (3). – P. 211–7. DOI: 10.1111/acps.12417
73. Davenport, L. The role of invasive monitoring in the resuscitation of major burns: a systematic review and meta-analysis. / L. Davenport, P. Geoffrey, P Dobson // *Int. J. Burns Trauma*. – 2019. – Vol. 9 (2). – P. 28–40.
74. Derivation of a prediction rule for posttraumatic organ failure using plasma DNA and other variables / T. H. Rainer, Y. M Lo., L. Y. Chan [et al.] //

Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 945. – P. 211–220. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03888.x

75. Disnatremia, its correction, and mortality in patients undergoing continuous renal replacement therapy: a prospective observational study / S. S. Han, E. Bae, D. K. Kim [et al.] // BMC Nephrology. – 2016. – Vol. 17. – P. 2. DOI: 10.1186/s12882-015-0215-1

76. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients : quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells / S. Jahr, H. Hentze, S. D. Englisch [et al.] // Cancel Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 1659–16654.

77. Dobutamine increases cardiac output of the total artificial heart. Implications for vascular contribution of inotropic agents to augmented ventricular function / P. Binkley, K. Murray , K. Watson [et al.] // Circulation. – 1991. – Vol. 84 (3). – P. 1210–1215. DOI: 10.1161/01.cir.84.3.1210

78. Dolecek, R. Endocrine changes after burn trauma – a review / R. Dolecek // Keio J. Med. – 1989. – Vol. 38(3). – P. 262–76. DOI: 10.2302/kjm.38.262

79. Dysnatremias and survival in adult burn patients: a retrospective analysis / J. Stewart, B. Morrow, M. Tilley [et al.] // Am. J. Nephrology. – 2013. – Vol. 37 (1). – P. 59–64. DOI: 10.1159/000346206

80. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307

81. Ebrahim, M. K. Only some septicaemic patients develop hypernatremia in the burn intensive care unit: why? / M. K. Ebrahim, A. George, R. L. Bang // Burns. – 2002. – Vol. 28. – P. 543–547. DOI: 10.1016/s0305-4179(02)00068-2

82. Effect of glutamine on the nucleic acids exchange during the perioperative period in reconstructive oesophagus surgery / I. V. Peshkova, S. S. Bogachev, E. A. Drobyazgin [et al.] // Journal of Nutritional Health & Food Engineering. – 2015. – V. 2 (4). – P. 108–112. DOI: 10.15406/jnhfe.2015.02.00058

83. Effect of pleural fluid on the measurement of extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution / D. H. Deeren, H. Dits, R. Daelemans,

M. LNG Malbrain // *Clinical Intensive Care*. – 2004. – Vol. 15 (4). – P. 119–122.
DOI: 10.1080/09563070400013333

84. Effectiveness of Parcland formula in the estimation of resuscitation fluid volume in adult thermal burns / E. Geley, C. Gaurav, B. Elvino, P. M. Kingsly // *Chin. J. Traumatol.* – 2019. – Vol. 22 (2). – P. 113–116.
DOI: 10.1016/j.cjtee.2019.01.006

85. Effects of S-dobutamine on venous blood return and organ nutrient blood flow / G. Pollock, N. Bowling, R. Tuttle, J. Hayes // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 1992. – Vol. 20 (5). – P. 742–749.

86. Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients / I. Tjader, O. Rooyackers, A. M. Forsberg [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2004. – V. 30 (2). – P. 266–75. DOI: 10.1007/s00134-003-2048-9

87. Elevated orbital pressure: another untoward effect of massive resuscitation after burn injury / S. R. Sullivan, A. J. Ahmadi, C. N. Singh [et al.] // *J. Trauma*. – 2006. – Vol. 60 (1). – P. 72–6. DOI: 10.1097/01.ta.0000197657.25382.b2

88. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: New insights for diagnosis and therapeutic applications / J. De Toro, L. Herschlik, C. Waldner, C. Mongini // *Front Immunol.* – 2015. – V. 6. – P. 203.
DOI: 10.3389/fimmu.2015.00203

89. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition. Intensive care / P. Singer, M. M. Berger, G. van den Berghe [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2009. – V. 28. – P. 387–400.
DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.024

90. Exosomal miR-223 contributes to mesenchymal stem cell-elicited cardioprotection in polymicrobial sepsis / X. Wang, H. Gu, D. Qin [et al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – V. 5. – P. 13721. DOI: 10.1038/srep13721

91. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance / C. Cardemans, I. de Laet, N. van Regenmortel [et al.] // *Ann. Intensive Care*. – 2012. – Vol. 2 – S 1.
DOI: 10.1186 / 2110-5820-2-S1-S1

92. Fluid volumes infused during burn resuscitation 1980-2015: A quantitative review / A. Shah, I. Pedraza, C. Mitchell, G. Kramer // *Burns*. – 2020. – Vol. 46 (1). – P. 52–57. DOI: 10.1016/j.burns.2019.11.013
93. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model / E. A. Hoste, K. Maitland, C. S. Brudney [et al.] // *British J. of anaesthesia*. – 2014. – T. 113. N 5. – P. 740–747. DOI: 10.1093/bja/aeu300
94. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy / S. A. Leon, B. Shapiro, D. M. Sklaroff, M. J. Yaros // *Cancer Res*. – 1977. – Vol. 37. – P. 646–650.
95. Glutamine and the preservation of gut integrity. / R. R. Hulst, B. K. Kreel, M. F. Meyenfeldt [et al.] // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1363–5.
96. Hemodynamic management of critically ill burn patients: an international survey / S. Soussi, M. Berger, K. Colpaert [et al.] // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22. – P. 194. DOI: 10.1186/s13054-018-2129-3
97. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists / M. Cannesson, G. Pestel, C. Ricks [et al.] // *Crit. Care* – 2011. – Vol. 15. – R. 197. DOI: 10.1186/cc10364
98. Hemodynamic monitoring using the PiCCO system in a 10 month old infant suffering from serious burn injury. / J. Koppl, D. Karovic, B. Podhoransky [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2007. – Vol. 108 (8). – P. 359–363.
99. Heparin-free hemodialysis in the treatment of hypernatremia in severely burned patients / J. Chai, L. Diao, Zh. Sheng [et al.] // *Burns*. – 2000. – Vol. 26. – P. 634–637. DOI: 10.1016/s0305-4179(00)00005-x
100. Holm, C. Resuscitation in shock associated with burns: tradition or evidence-based medicine? / C. Holm. // *Resuscitation*. – 2000 – Vol. 44. – P. 157–164. DOI: 10.1016/s0300-9572(00)00159-3
101. How well does the Parcland formula estimate actual fluid resuscitation volumes? / R. C. Cartotto, M. Innes, M. A. Musgrave [et al.] // *J. Burn Care Rehabil*. – 2002. – Vol. 23. – P. 258–65. DOI: 10.1097/00004630-200207000-00006

102. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer`s acetate in severe sepsis / A. Perner, N. Haase, A. B. Guttormsen [et al.] // *New Eng. J. Med.* – 2012. – Vol. 367 (2). – P. 124–134. DOI: 10.1056/NEJMoa1204242
103. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care / J. A. Mybyrgh, S. Finfer, R. Bellono [et al.] // *New Eng. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1901–1911. DOI: 10.1056/NEJMoa1209759
104. Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality / G. Lindner, G.-Ch. Funk, Ch. Schwarz [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50 (6). – P. 952–7.
105. Hypernatremic state in hypermetabolic burn patients / G. Warden, D. Wilmore, P. Rogers [et al.] // *Arch. Surg.* – 1973. – Vol. 106. – P. 420–427. DOI: 10.1001/archsurg.1973.01350160038006
106. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx / D. Chappell, D. Bruegger, J. Potzel [et al.] // *Crit. Care* – 2014. – Vol. 18 (5). – P. 538. DOI: 10.1186 / s13054-014-0538-5
107. Hypervolemic hypernatremia is the most common type of hypernatremia in the intensive care unit / S. Sarahian, M. M. Pouria, T. S. Ing, R. Sam // *Int. Urol. Nephrol.* – 2015. – Vol. 47 (11). – P. 1817–21. DOI: 10.1007/s11255-015-1103-0
108. Impact of hypernatremia on burn wound healing: results of an exploratory, retrospective study / T. Namdar, P. I. Stollwerck, F. H. Strang [et al.] // *Ostomy Wound Manage.* – 2011. – Vol. 57 (3). – P. 30–4.
109. Incidence and prognosis of disnatremias present on ICU admission / G.-C. Funk, G. Linder, W. Druml [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36. – P. 304–11. DOI: 10.1007/s00134-009-1692-0
110. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in severely burned patients: Pilot study and review of the literature / R. Wise, J. Jacobs, S. Pilate [et al.] // *Intensive Ther.* – 2016. – Vol. 48 (2). – P. 95–109. DOI: 10.5603/AIT.a2015.0083

111. Increased mortality in hypernatremic burned patients / T. Namdar, F. Siemers, P. Stollwerck [et al.] // *Ger. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 8. – Doc. 11. DOI: 10.3205/000100
112. Intestinal amino acid content in critically ill patients / B. Ahlman, O. Ljungqvist, B. Persson [et al.] // *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 1995. – V. 19 (4). – P. 272–8. DOI: 10.1177/0148607195019004272
113. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients / M. Ivy, N. Atweh, J. Palmer [et al.] // *J. Trauma* – 2000. – Vol. 49. – P. 387–391. DOI: 10.1097 / 00005373-200009000-00001
114. Ipaktchi, K. Advances in burn critical care / K. Ipaktchi, S. Arbabi. // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34 (9). – P. 239–44. DOI: 10.1097 / 01.CCM.0000232625.63460.D4.
115. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? / J. Friedrich, S. Sullivan, L. Engrav [et al.] // *Burns.* – 2004. – Vol. 30. – P. 464–466. DOI: 10.1016 / j.burns.2004.01.021
116. Joergensen, D. Acute Dysnatremias – a dangerous and overlooked clinical problem // D. Joergensen, K. Tazmini, D. Jacobsen. // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 27. – P. 58. DOI: 10.1186/s13049-019-0633-3
117. Kaempferol inhibits the production of ROS to modulate OPN- $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ integrin pathway in HUVECs / H.-B. Xiao, X.-Y. Lu, Z.-K. Liu, Z.-F. Luo // *J. Physiol. Biochem.* – 2016. – Vol. 72 (2). – P. 303–13. DOI: 10.1007/s13105-016-0479-3
118. Kahn, A. Controlled fall in natremia and risk of seizures in hypertonic dehydration / A. Kahn, E. Brachet, D. Blum // *Intensive Care Med.* – 1979. – Vol. 5. – P. 27–31. DOI: 10.1007/BF01738999
119. Lam, N. Risk factors and outcome of hypernatremia amongst severe adult burn patients / N. Lum, N. Minh // *Ann. Burns Fire Disasters.* – 2018. – Vol. 31 (4). – P. 271–277.

120. Latenser, B. Critical care of the burn patient: The first 48 hours / B. Latenser // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37 (10). – P. 2819–22. DOI: 10.1097 / CCM.0b013e3181b3a08f.

121. Lin, M. Disorders of water imbalance / M. Lin, S. Liu, I. Lim // *Emerg. Med. Clin. North Am.* – 2005. – № 23 (3). – P. 749–70. DOI: 10.1016/j.emc.2005.03.001

122. Linder, G. Hyponatremia in the critically ill patients / G. Lindner, G.-C. Funk // *Crit Crit. Care.* – 2013. – Vol. 216. – P. 211–20. DOI: 10.1016/j.jcerc.2012.05.001

123. Low cardiac index and stroke volume on admission are associated with poor outcome in critically ill burn patients: a retrospective cohort study / S. Soussi, B. Deniau, A. Ferry [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2016. – Vol. 6 (1) – P. 87. DOI: 10.1186/s13613-016-0192-y

124. Mahabir, R. N. Diuretic and clinical effects of low-dose furosemide in congestive heart failure patients. / R. N. Mahabir, R. Bacchus // *J Clin. Pharmacol.* – 1976. – Vol. 16 (10). – P. 510–517.

125. Maintenance fluid therapy and fluid creep impose more significant fluid, sodium, and chloride burdens than resuscitation fluids in critically ill patients: A retrospective study in a tertiary mixed ICU population // N. Regenmortel, W. Verburghe, E. Roelant [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 409–417. DOI: 10.1007/s00134-018-5147-3

126. Mandel, P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme / P. Mandel, P. Metais // *C. R. Acad. Sci. Paris.* – 1948. – Vol. 142. – P. 241–243.

127. Maric, P. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense / P. Maric, C. Rodrigo // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41 (7). – P. 1774–1781. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd

128. Marik, P. A rational approach to fluid therapy in sepsis / P. Marik, R. Bellomo // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 116 (3). – P. 339–49. DOI: 10.1093/bja/aev349

129. Mitochondrial DNA: An Endogenous Trigger for Immune Paralysis / S. T. Schäfer, L. Franken, M. Adamzik [et al.] // *Anesthesiology*. – 2016. – V. 124 (4). – P. 923–33. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001008.

130. Mortality determinants in massive pediatric burns. An analysis of 103 children with $\geq 80\%$ TBSA burns ($\geq 70\%$ full-thickness) / S. E. Wolf, J. K. Rose, M. H. Desai [et al.] // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 225– P. 554–565. DOI: 10.1097/00000658-199705000-00012

131. Namdar, T. Progressive fluid removal can avoid electrolyte disorders in severely burned patients / T. Namdar, P. Stollwerck, F. Stang [et al.] // *Ger. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 57 (3). – P. 30–49. DOI: 10.3205/000136

132. Newsholme, E. A. Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance / E. A. Newsholme, B. Crabtree, M. S. Ardawi // *Q. J. Exp. Physiol.* – 1985. – Vol. 70 (4). – P. 473–89. DOI: 10.1113/expphysiol.1985.sp002935

133. Nussey, S. *Endocrinology: An integrated approach* / S. Nussey, S. Whitehead // BIOS Scientific Publishers Limited, 2001. – 358 p.

134. Observations on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system after low volume colloid resuscitation for burn injury. / R. W. Griffiths, J. G. Millar, J. Albano, P. G. Shakespeare // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1983. – Vol. 65 (4). – P. 212–5.

135. «Opioid creep» is real and may be the cause of «fluid creep» / S. Sullivan, J. Friedrich, L. Engrav [et al.] // *Burns*. – 2004. – Vol. 30. – P. 583–590. DOI: 10.1016/j.burns.2004.03.002

136. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review / P. E. Wischmeyer, R. Dhaliwal, M. McCall [et al.] // *Crit. Care*. – 2014. – Vol. 18 (2). – P. 76. DOI: 10.1186/cc13836

137. Park, S. H. Early albumin use improves mortality in difficult to resuscitate burn patients / S. H. Park, M. R. Hemmila, W. L. Wahl // *J. Trauma Acute care Surg.* – 2012. – Vol. 73 (5). – P. 1294–1297. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827019b1

138. Payen, D. Prediction of fluid challenge effect: filling pressure when left ventricular function is abnormal, diastolic volume when left ventricular function is normal / D. Payen // *Crit. Care* – 2011. – Vol. 15 – P. 139.

139. Pham, T. American burn association practice guidelines burn shock resuscitation / T. Pham, L. Cancio, N. Gibran // *J. Burn. Care Res.* – 2008. – Vol. 29. – P. 257–266. DOI: 10.1097 / BCR.0b013e31815f3876.

140. Platelet-derived exosomes from septic shock patients induce myocardial dysfunction / L. C. Azevedo, M. Janiszewski, V. Pontieri [et al.] // *Crit. Care.* – 2007. – V. 11. – R. 120. DOI: 10.1186/cc6176

141. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients / L. Cancio, S. Chavez, M. Alvarado-Ortega [et al.] // *J. Trauma.* – 2004. – Vol. 56. – P. 404–414. DOI: 10.1097 / 01.TA.0000075341.43956.E4.

142. Pruitt, B. A. Fluid resuscitation for the extensively burned patient / B. A. Pruitt // *J Trauma* – 1981. – Vol. 21. – P. 690–2.

143. Pruitt, B. A. Protection from excessive resuscitation: pushing the pendulum back / B. A. Pruitt // *J. Trauma.* – 2000. – Vol. 49 (3). – P. 567–568. DOI: 10.1097/00005373-200009000-00030

144. Resuscitation using less fluid has no negative impact on hydration status in children with moderate sized scalds: a prospective single-centre UK study / L. Hollén, K. Coy, A. Day, A. Young // *Burns.* – 2017. – Vol. 43 (7). – P. 1499–1505. DOI: 10.1016/j.burns.2017.04.011

145. Robertson, G. L. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function / G. L. Robertson // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 30 (3). – P. 671–94. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70207-3

146. Sam, R. Understanding hypernatremia / R. Sam, I. Feizi // *Am. J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 36 (1) – P. 97–104. DOI: 10.1159/000339625

147. Sánchez-Sánchez, M. First resuscitation of critical burn patients: progresses and problems / M. Sánchez-Sánchez, A. García-de-Lorenzo, M. Asensio // *Med. Intensiva.* – 2016. – Vol. 40 (2). – P. 118–24. DOI: 10.1016/j.medin.2015.12.001

148. Schwartz, S. Supportive therapy in burn care: consensus summary on fluid resuscitation / S. I. Schwartz // *J. Trauma*. – 1979 – Vol. 19., Suppl. 11. – P. 876–877.

149. Shatovkin, K. Haemodynamics and volemic stage in patients with respiratory disorders to thermal injury / K. Shatovkin, I. Shlyk // *Critical Care Med*. – 2010. – Vol. 14. – P. 212–213. DOI: 10.1186 / cc8444

150. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia / M. Rehm, D. Bruegger, F. Christ [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 1896–1906. DOI: 10.1161 /CIRCULATIONAHA.106.684852

151. Smedberg, M. Is the glutamine story over? / M. Smedberg, J. Wernerman // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 20. – P. 361–369. DOI: 10.1186/s13054-016-1531-y

152. Snyder, N. A. Hyponatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity / N. A. Snyder, D. W. Feigal, A. I. Arieff // *Ann. Intern. Med*. – 1987. – Vol. 107 (3). – P. 309–319. DOI: 10.7326/0003-4819-107-2-309

153. Sodium variability is associated with increased mortality in severe burn injury / S. Sen, N. Tran, B. Chan [et al.] // *Burns Trauma*. – 2017. – Vol. 5. – P. 34. DOI: 10.1186/s41038-017-0098-4

154. Terrasini, N. Exosomes in Critical Illness / N. Terrasini, V. Lionetti // *Crit. Care Med*. – 2017. – V. 45 (6). – P. 1054–1060. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002328

155. The Link between Hypermetabolism and Hyponatremia in Severely Burned Patients / C. Rugg, M. Ströhle, S. Schmid, J. Kreutziger // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (3). – P. 774. DOI: 10.3390/nu12030774

156. The Parkland formula under fire: is the criticism justified? / J. Blumetti, J. Hunt, B. Arnoldo [et al.] // *Burn Care Res*. – 2008. – Vol. 29 (1). – P. 180–6. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31815f5a62

157. The relation between the incidence of hyponatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury / U. Maggiore, E. Picetti, E. Antonucci [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 13 (4). – P. 110–115. DOI: 10.1186/cc7953

158. Transpulmonary thermodilution versus transthoracic echocardiography for cardiac output measurements in severely burned children / P. Wurzer, L. Branski, M. Jeschke [et al.] // *Shock*. – 2016. – Vol. 46 (3). – P. 249–53. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000627

159. Transpulmonary thermodilution for hemodynamic measurements in severely burned children / L. Branski, D. Herndon, J. Byrd [et al.] // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15 (2). – P. 118. DOI: 10.1186/cc10147

160. Treatment of acute hypernatremia in severely burned patients using continuous veno-venous hemofiltration with gradient sodium replacement fluid: a report of nine cases / Ch. Huang, P. Zhang, R. Du [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2013. – Vol. 39. – P. 1495–1496. DOI: 10.1007/s00134-013-2933-9

161. Treatment of burns in the first 24 hours: simple and practical guide by 10 questions in a step-by-step form / Z. Alharbi, A. Piatkowski, R. Dembinski [et al.] // *World J. Emerg. Surg*. – 2012. – Vol. 7. – P. 13. DOI: 10.1186/1749-7922-7-13

162. Vadi, S. Hypernatremia due to urea-induced osmotic diuresis: Physiology at the bedside / S. Vadi, K. Yim // *Indian. J. Crit. Care Med*. – 2018. – Vol. 22. – P. 664–669. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_266_18

163. Vasopressin secretion: osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis / M. J. McKinley, M. L. Mathai, R. M. McAllen [et al.] // *J. Neuroendocrinol*. – 2004. – Vol. 16(4). – P. 340–347. DOI: 10.1111/j.0953-8194.2004.01184.x

164. Vivó, C. Initial evaluation and management of the critical burn patient. / C. Vivó, R. Galeiras, M D. del Caz // *Med. Intensiva*. – 2016. – Vol. 40 (1). – P. 49–59. DOI: 10.1016 / j.medin.2015.11.010

165. Vlassov, V. V. Extracellular nucleic acids / V. V. Vlassov, P. P. Laktionov, E. Y. Rykova // *Bioessays*. – 2007. – Vol. 29. – P. 654–667. DOI: 10.1002/bies.20604

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования С. 42
2. Рисунок 2 – Динамика сердечного индекса (СИ), л/мин/м² С. 54
3. Рисунок 3 – Динамика индекса ударного объема (ИУО), мл/м² С. 55
4. Рисунок 4 – Динамика индекса функции сердца (ИФС), мин С. 55
5. Рисунок 5 – Динамика глобальной фракции изгнания (ГФИ), % С. 56
6. Рисунок 6 – Динамика индекса сократимости левого желудочка (ИСЛЖ), мм рт. ст./сек С. 56
7. Рисунок 7 – Динамика вариабельности ударного объема (ВУО) и вариабельности пульсового давления (ВПД), % С. 57
8. Рисунок 8 – Динамика индекса глобального конечного диастолического объема и индекса внутригрудного объема крови С. 58
9. Рисунок 9 – Динамика индекса системного сосудистого сопротивления, дин × сек × см⁻⁵/м² С. 59
10. Рисунок 10 – Динамика индекса внесосудистой воды легких и индекса проницаемости сосудов легких, мл/кг С. 60
11. Рисунок 11 – Динамика индекса оксигенации (PaO₂/FiO₂), мм рт. ст., и торако-пульмональной податливости (Cst), мл/мбар С. 61
12. Рисунок 12 – Динамика концентрации альдостерона в сыворотке крови в остром периоде тяжелой ожоговой травмы С. 64
13. Рисунок 13 – Динамика концентрации кортизола в сыворотке крови в остром периоде тяжелой ожоговой травмы С. 64
14. Рисунок 14 – Летальность в зависимости от наличия гипернатриемии (в группе 2.1 и группе 2.2) С. 67
15. Рисунок 15 – Летальность 14-суточная и общая у пациентов с гипернатриемией С. 68
16. Рисунок 16 – Динамика изменений концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у больных с тяжелой ожоговой травмой, мкмоль/л С. 70

17. Рисунок 17 – Динамика изменений концентрации олигонуклеотидов сыворотки крови у больных с тяжелой ожоговой травмой, нг/мл С. 72
18. Рисунок 18 – Изменение концентрации МК сыворотки крови (мкмоль/л) у больных с тяжелой ожоговой травмой при в/в использовании L-глутамин С. 73
19. Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту (группа 1) С. 43
20. Таблица 2 – Распределение пациентов по полу и возрасту (группа 2.1) С. 43
21. Таблица 3 – Распределение пациентов по полу и возрасту (группа 2.2) С. 44
22. Таблица 4 – Распределение пациентов по полу и возрасту (группа 3) С. 44
23. Таблица 5 – Распределение пациентов в группах по тяжести травмы С. 45
24. Таблица 6 – Результаты мониторинга гемодинамики в периоде ожогового шока С. 53
25. Таблица 7 – Летальность пациентов в зависимости от наличия гипернатриемии (группа 2.1) С. 66
26. Таблица 8 – Летальность пациентов в зависимости от наличия гипернатриемии (группа 2.2) С. 66
27. Таблица 9 – Летальность пациентов с ГН (общая) в группе 2.1 и 2.2 С. 67
28. Таблица 10 – Летальность пациентов с ГН (14-суточная) в группе 2.1 и 2.2 С. 68
29. Таблица 11 – Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови (мкмоль/л) С. 71
30. Таблица 12 – Концентрация олигонуклеотидов в сыворотке крови (нг/мл) С. 72