

На правах рукописи

Саматов Игорь Юрьевич

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

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Верещагин Евгений Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Кравцов Сергей Александрович

(Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Кемеровская область, г. Ленинск-Кузнецкий)

доктор медицинских наук, профессор

Шень Наталья Петровна

(Тюменский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики, г. Тюмень)

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

Защита состоится «_____» _____ 2021 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/492>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Острый период ожоговой болезни – период ожогового шока и начальный период ожоговой токсемии, когда формируется синдром полиорганной недостаточности, от степени выраженности которого и способности организма перестроиться на механизмы долговременной адаптации во многом зависит прогноз по течению ожоговой болезни [Парамонов Б. А., 2000].

Особенностью ожогового шока является пролонгированная во времени гиповолемия за счет прямой плазмопотери с ран, повышение сосудистой проницаемости, присоединение дистрибутивного компонента, выход жидкости в интерстициальное пространство, развитие отека тканей [Карваял Х. Ф., Паркс Д. Х., 1990; Парамонов Б. А., 2000; Фисталь Э. Я. и др., 2008; Ahrns K. 2004; Ipaktchi K. et al., 2006]. Интенсивная терапия начального периода ожоговой болезни считается одним из важных этапов лечения, влияющего на частоту развития осложнений [Alharbi Z., Piatkowski A., 2012]. Проведение инфузионной терапии по общепринятой Паркландской формуле [Baxter C., Shires T., 1968] часто сопровождается гипергидратацией, повышенными рисками развития поликомпартмент-синдрома, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома полиорганной недостаточности и увеличения летальности [Pruitt B., 2000; Ivy M. et al., 2000; O'Mara M. et al. 2005; Hayek S. et al. 2011; Cardemans C. et al., 2012]. Признается, что нет оптимальных формул, учитывающих индивидуальные особенности пациента [Hayek S. et al. 2011], как и доступного клинического параметра, адекватно оценивающего волевическую нагрузку [Cessoni, M. et al., 2011], поэтому рекомендуется проведение противошоковой терапии с использованием «целевых точек» под контролем сердечного выброса и индекса глобального конечного диастолического объема [Шатовкин К. А., 2011; Лекманов А. У. и др., 2016; Csontos C. et al., 2008]. Оптимальным методом мониторинга центральной гемодинамики, с точки зрения информативности и простоты в использовании, является технология транспульмональной термодилуции, которая давно применяется в ряде ожоговых центров [Шлык И. В., Шатовкин К. А., 2007; Адмакин А. Л., 2008; Самарев А. В., 2009; Азовский Д. К., Лекманов А. У., 2019; Holm C. et al., 2004; Csontos C. et al., 2008; Bransri L. et al., 2011; Sancher M. et al., 2013; Soussi S. et al., 2018].

На фоне проведения необходимой, но достаточно агрессивной противошоковой терапии кристаллоидными растворами в раннем постшоковом периоде у ряда пациентов с тяжелой ожоговой травмой отмечается стойкая тенденция к гипернатриемии, которую многие авторы [Ушакова Т. А., Алексеев А. А., 2015; Namdar T., 2011] считают самостоятельным фактором клеточного повреждения,

усугубляющего органические нарушения и достоверно увеличивающего летальность [Maggiore U. et al., 2009; Stewart J., 2013; Lam N., 2018]. Единые рекомендации по эффективной коррекции ГН у ожоговых пациентов как с помощью терапевтических мероприятий, так и с применением экстракорпоральных технологий отсутствуют.

Водно-электролитные нарушения связаны с расстройствами метаболизма. Ранее было показано, что нутритивно-метаболические нарушения у септических пациентов сопровождаются депрессией обмена нуклеиновых кислот, а адекватная его коррекция способствует улучшению репарации тканей, уменьшению лимфопении, снижению числа периоперационных осложнений [Валеева В. А., Верещагин Е.И., Беркасова И. В., Стрельцова Е. И., 2012]. Однако обмен нуклеиновых кислот при тяжелой ожоговой травме не изучен, как и отсутствуют доступные для рутинной клинической практики методы его контроля.

Обозначенные проблемы взаимосвязаны, а ранняя диагностика и коррекция этих нарушений, безусловно, влияют на прогноз, что определяет актуальность темы исследования.

Степень разработанности темы диссертации. Интенсивная терапия тяжелой ожоговой травмы в остром периоде требует комплексного подхода в отношении диагностики и коррекции волевических, электролитных и метаболических нарушений. Учитывая гемодинамические тенденции у подобных пациентов и развитие гипергидратации, общепринятая схема коррекции гипернатриемии не достаточно эффективна. Дополнительным способом оценки метаболических нарушений представляется обмен нуклеиновых кислот, но в клинической практике отсутствует доступный критерий для контроля его интенсивности, который может являться, в том числе, ориентиром для назначения фармакологической коррекции при выявленной 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 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. При анализе изменений центральной гемодинамики у пациентов с тяжелой ожоговой травмой подтвержден гемодинамический профиль ожогового шока, что объективизирует ответ пациента на предложенную регидратацию и диктует необходимость использования стратегии персонализированной инфузионной терапии и кардиотонической поддержки.

Определена оптимальная схема терапевтической профилактики и коррекции гипернатриемии, которая является независимым предиктором летального исхода и фактором, утяжеляющим прогноз по течению ожоговой болезни.

Определены показания к инициации заместительной почечной терапии и оптимальная модальность при экстракорпоральном купировании гипернатриемии.

С помощью одновременного контроля концентрации олигонуклеотидов и мочевой кислоты сыворотки крови выявлены признаки депрессии обмена

нуклеиновых кислот, когда потребность в НК превосходит возможность их синтеза, и определен доступный критерий для назначения ее фармакологической коррекции.

Методология и методы исследования. Проведено одноцентровое обсервационное 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 целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации подкреплены убедительными данными, 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), на межрегиональной научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и хирургов «Реанимация и интенсивная терапия травматического и ожогового шока» (Екатеринбург, 2008), на региональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры общей хирургии КемГМА, 25-летию Кемеровского ожогового центра (Кемерово, 2008), на Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Современные аспекты термической травмы» (Санкт-Петербург, 2011), на заседании Новосибирского областного научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов (Новосибирск, 2012), на Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Ожоги и медицина катастроф» (Уфа, 2014), на 17-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Санкт-Петербург, 2018), на 22-м конгрессе Национальной Ассоциации клинического питания RUSPEN (Москва, 2018), на заседании регионального отделения Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Новосибирск, 2018), на научно-практической конференции «Анестезиология и реаниматология: вопросы и ответы» (Новокузнецк, 2019), на Всероссийской конференции с Международным участием «Актуальные вопросы комбустиологии» (Сочи, 2019), на межрегиональной научно-практической конференции «Современная комбустиология: успехи, проблемы, задачи» (Краснодар, 2020), на 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 Государственной Новосибирской областной клинической больницы, а также в учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии имени профессора И. П. Верещагина Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 1 патент на изобретение и 7 статей в научных журналах и изданиях, включенных 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, состоит из введения, 5 глав, обсуждения результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 165 источников, из которых 130 – в зарубежных изданиях, списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 18 рисунками.

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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственной Новосибирской областной клинической больницы (протокол № 2 от 11.05.2018).

Данное одноцентровое обсервационное исследование было проведено на клинической базе кафедры анестезиологии и реаниматологии имени профессора И. П. Верещагина Новосибирского государственного медицинского университета в Государственной Новосибирской областной клинической больнице (отделение реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы). Работа соответствует «Правилам клинической практики в РФ» (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 266).

В основу положены результаты анализа историй болезни пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы Государственной Новосибирской областной клинической больницы с ноября 2005 г. по декабрь 2018 г. Для анализа историй болезни, соответственно задачам исследования, было сформировано три группы (рисунок 1):

- контроль гемодинамики в ожоговом шоке (группа 1, n = 78);



Рисунок 1 – Дизайн исследования

- коррекция гипернатриемии (группа 2, n = 174);

В данной группе было выделено две подгруппы, исходя из тактики коррекции гипернатриемии (группа 2.1, n = 92, и группа 2.2, n = 82). Принципиальное отличие подгрупп 2.1 и 2.2 в способе коррекции дефицита свободной воды: в группе 2.1 дополнительная регидратация осуществлялась внутривенным назначением 5-процентного раствора глюкозы, а в группе 2.2 приоритетно использовался энтеральный способ доставки жидкости путем ведения 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 заместительная почечная терапия, но в группе 2.2 отмечено более раннее ее начало.

- 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, $n = 14$).

Во всех группах преобладало мужское население работоспособного возраста, значимых отличий по полу и возрасту не было.

В группе 1 было 65 мужчин/13 женщин в возрасте 46 (33; 54) лет, в группе 2.1 – 71 мужчина/21 женщина в возрасте 46 (32; 56) лет, в группе 2.2 – 65 мужчин/17 женщин в возрасте 46 (33; 55) лет, в группе 3.1 – 16 мужчин/7 женщин в возрасте 47 (42; 56) лет, в группе 3.2 – 10 мужчин/4 женщины в возрасте 42 (31; 54) лет.

Индекс тяжести поражения (ИТП) у всех пациентов превышал 90 условных единиц, что характеризовало ожоговую травму как тяжелую с сомнительным или неблагоприятным прогнозом, достоверных отличий в группах по тяжести травмы не было (таблица 1).

Таблица 1 – 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)

Общеклинические и биохимические анализы крови, включая определение концентрации мочевой кислоты, осуществляли на анализаторе «AU-480» (Beckman Coulter, Inc., Великобритания), контроль электролитного, газового и кислотно-щелочного состава крови – с помощью Radiometer ABL FLEX 800. Определение кортизола и альдостерона проводили иммунохимическим методом на анализаторе Siemens Immulite 2000xp (Германия). Для оценки концентрации олигонуклеотидов сыворотки крови использовали модифицированный метод Шмидта – Тангаузера, измерения проводили при 270 и 290 нм на спектрофотометре «Genesys 10uv» («Thermo Spectronic», Германия).

Термодилуционный катетер PULSION PV2015L20 с целью контроля центральной гемодинамики устанавливали в бедренную артерию. Мониторинг начинали в ожоговом шоке как можно раньше, в среднем спустя $(8,8 \pm 2,7)$ часа от момента травмы, продолжительность его составила $(8,3 \pm 1,2)$ суток.

Консервативная коррекция гипернатриемии в подгруппе 2.1 осуществлялась дополнительной внутривенной регидратацией 5-процентным раствором глюкозы с расчетом необходимого объема дефицита свободной воды: $0,6 (\% \text{ содержания воды в организме}) \times \text{ИМТ} \times ([\text{Na}]_{\text{сыворотки}} / [\text{Na}]_{\text{норма}} - 1)$ [Adroque H. J., 1997].

Ввиду прогрессирования симптомов гипергидратации, с 2012 года внутривенное введение гипоосмолярных растворов было прекращено. У пациентов подгруппы 2.2 использовалась дополнительная энтеральная регидратация, а при выраженной интестинальной дисфункции – внутривенная регидратация сбалансированным изотоническим кристаллоидным раствором. Фуросемид в группе 2.2 назначался в виде постоянной внутривенной инфузии (1–1,5 мл/кг/сутки), всегда применялся спиронолактон (300 мг/сутки), причем профилактически он назначался уже при концентрации $\text{Na}_{\text{сыворотки}} \geq 145$ ммоль/л.

При неэффективности консервативных методов и продолжающемся росте концентрации $\text{Na}_{\text{сыворотки}} \geq 160$ –163 ммоль/л инициировалась ЗПТ. Использовались продленные методики, учитывая необходимость медленного снижения концентрации натрия во избежание развития отека мозга – не более чем на 0,5 ммоль/час, или на 10–12 ммоль/сутки. Оптимальной модальностью, с учетом высокого клиренса электролитов за счет диффузии через мембрану гемофильтра и одновременной потребности в удалении среднемолекулярных субстанций, являлась постоянная вено-венозная гемодиализация. Допускалось применение постоянной вено-венозной гемофильтрации и продленного низкопоточного гемодиализа. Использовались аппараты Multifiltrate и Fresenius 5008 (Германия). Ультрафильтрация для негативного водного баланса назначалась в зависимости от степени гипергидратации со средней скоростью 1–3 мл/кг/час. Общая доза замещения составляла 35–45 мл/кг/час. Применялись гемофильтры UltraFlux AV, бикарбонатный субституат. Продленная антикоагуляция достигалась инфузией гепарина до целевого увеличения АЧТВ в 1,8–2,0 раза от нормы. Принципиальное отличие инициации ЗПТ в группах – более раннее начало в группе 2.2, не дожидаясь роста концентрации $\text{Na}_{\text{сыворотки}}$ до критических значений и манифестации сопряженных с ГН органических расстройств.

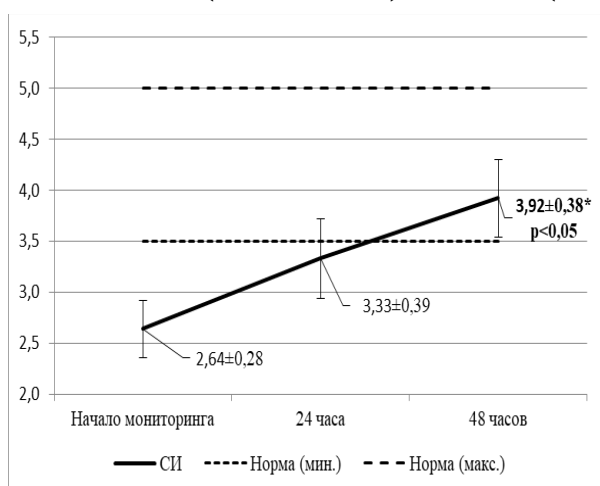
Оценку нарушений обмена нуклеиновых кислот осуществляли по определению концентрации олигонуклеотидов и мочевой кислоты сыворотки крови.

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 Йейтса. 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 % ($p < 0,05$).

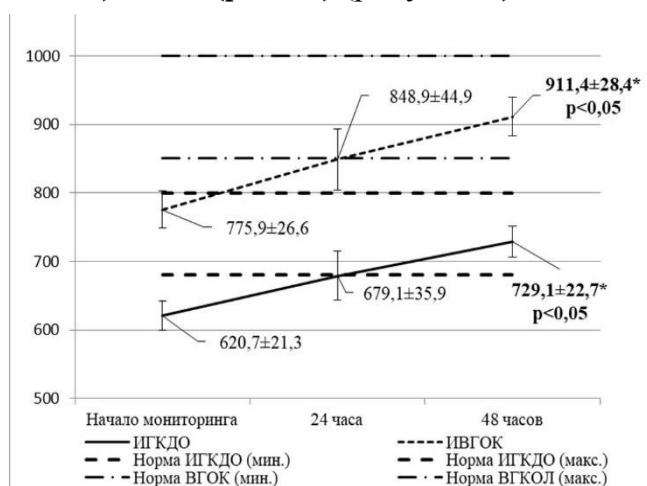
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ мониторинга центральной гемодинамики у пациентов с тяжелым ожоговым шоком показал, что параметры, отражающие состояние контрактильности (СИ, ИУО, ИФС, ГФИ, ИСЛЖ) и преднагрузки (ИГКДО, ИВГОК), были значительно снижены относительно нормы на начальном этапе исследования. На фоне проведения цель-ориентированной противошоковой терапии с контролем «ключевых» точек отмечалось их постепенное повышение. Так, СИ с $(2,64 \pm 0,28)$ л/мин/м² достоверно вырос до $(3,92 \pm 0,38)$ л/мин/м² ($p < 0,05$) к концу вторых суток от момента травмы (рисунок 2). Показатели, оценивающие состояние преднагрузки, имели схожую динамику: ИГКДО с $(620,7 \pm 21,3)$ мл/м² повысился 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 ($p < 0,05$) (рисунок 3).



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

Рисунок 2 – Динамика сердечного СИ, л/мин/м²



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

Рисунок 3 – Динамика ИГКДО и ИВГОК, мл/м²

Отмечена нормализация и таких показателей, как ВУО и ВПД (рисунок 4), которые чувствительны к состоянию как волемического статуса, так и контрактильности и отражают динамическую оценку восприимчивости СВ к инфузионной нагрузке. Показатель, напрямую отражающий состояние преднагрузки (ИССС), постепенно снижался (рисунок 5) на фоне проводимой терапии: с (2924 ± 338) дин × сек × см⁻⁵/м² до (1798 ± 244) дин × сек × см⁻⁵/м² ($p < 0,05$). Учитывая значимое снижение контрактильности и повышение преднагрузки в

начальном периоде ожогового шока, в качестве инотропного агента назначался добутамин, обладающий не только кардиотоническим эффектом, но и увеличивающий преднагрузку за счет снижения системного сосудистого сопротивления.

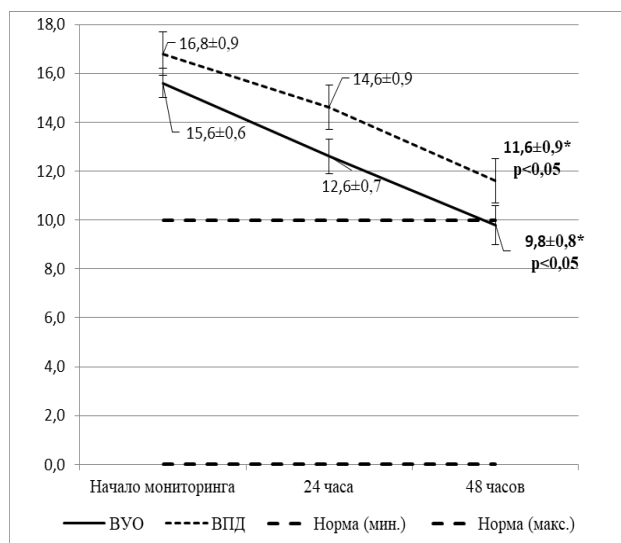


Рисунок 4 – Динамика ВУО и ВПД,
%

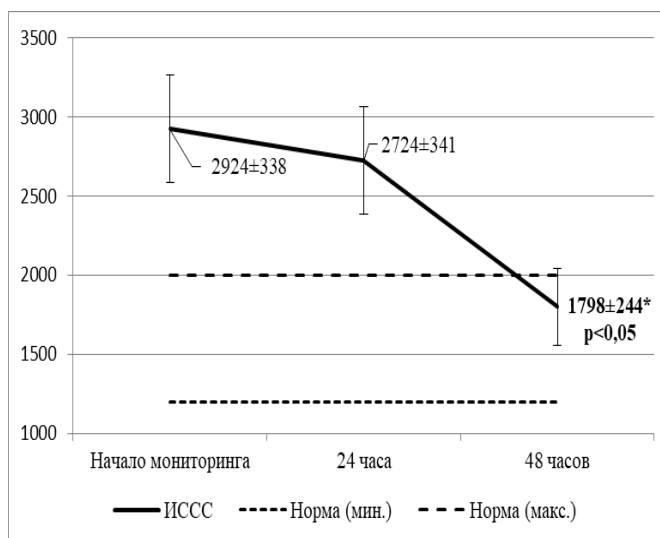


Рисунок 5 – Динамика ИССС,
дин × сек × см⁻⁵/м²

Таким образом, гемодинамический профиль тяжелого ожогового шока выглядел следующим образом: снижение глобальной преднагрузки, депрессия контрактильности, повышение постнагрузки. На фоне инфузионной терапии, которая корректировалась индивидуально, исходя из динамики СВ и других гемодинамических показателей, а также назначения кардиотонической поддержки, отмечена постепенная нормализация показателей. Одновременно диагностирована не достоверная, но, тем не менее, тенденция к накоплению жидкости во внесосудистом секторе легких: ИВСВЛ с $(5,6 \pm 0,6)$ мл/кг вырос до $(7,9 \pm 1,7)$ мл/кг и повышение проницаемости сосудов легких с $(1,9 \pm 0,5)$ до $(2,9 \pm 0,3)$ (рисунок 6), что клинически сопровождалось ухудшением оксигенации и биомеханики дыхания: PaO_2/FiO_2 снизился с $(315 \pm 29,6)$ мм рт. ст. до $(205 \pm 45,8)$ мм рт. ст., а торако-пульмональная податливость с $(88,2 \pm 7,9)$ мл/мбар до $(44,2 \pm 4,8)$ мл/мбар ($p < 0,05$) (рисунок 7).

В ходе исследования была определена частота развития гипернатриемии ($Na_{\text{сыворотки}} > 150$ ммоль/л) в раннем постшоковом периоде: в группе 2.1 ГН регистрировалась у 30 из 92 пациентов (32,6 %), в группе 2.2 – у 22 из 82 (26,8 %).

С целью уточнения роли альдостерона в развитии гипернатриемии была определена динамика его концентрации у пациентов 2.2 группы ($n = 7$) в первые

5 суток (рисунок 8). Отмечено многократное ее увеличение в 3-и сутки с (35 ± 12) пг/мл до (240 ± 34) пг/мл ($p < 0,05$). Параллельно определяли концентрацию кортизола (рисунок 9): она находилась на верхней границе референсных значений, что говорит о максимальном напряжении симпатико-адреналовой системы в шоке. Тем не менее, применяемая стратегия противошоковой терапии позволила избежать истощения коры надпочечников.

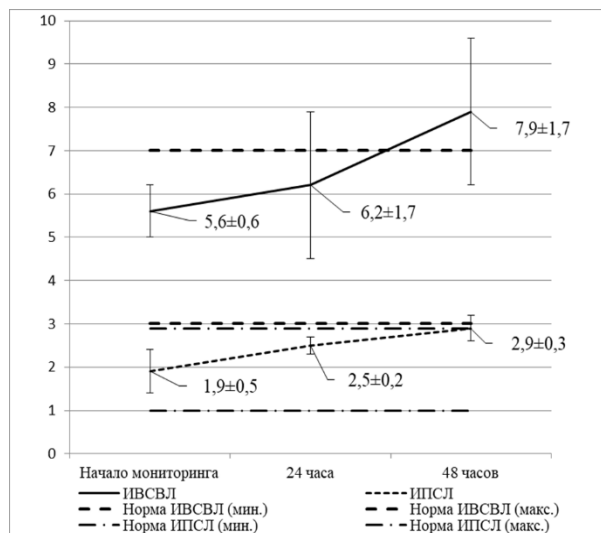


Рисунок 6 – Динамика ИВСВЛ, мл/кг и ИПСЛ

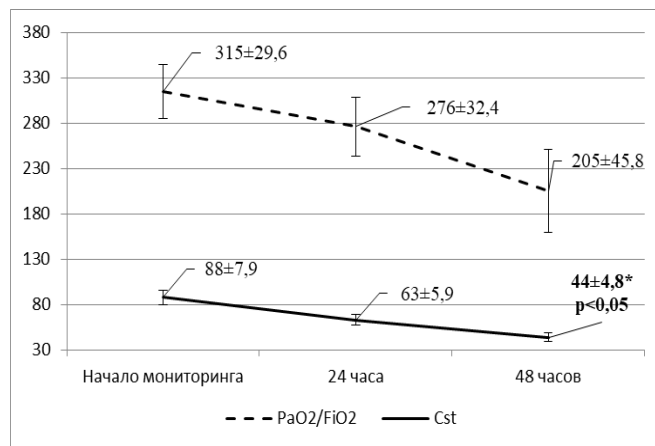
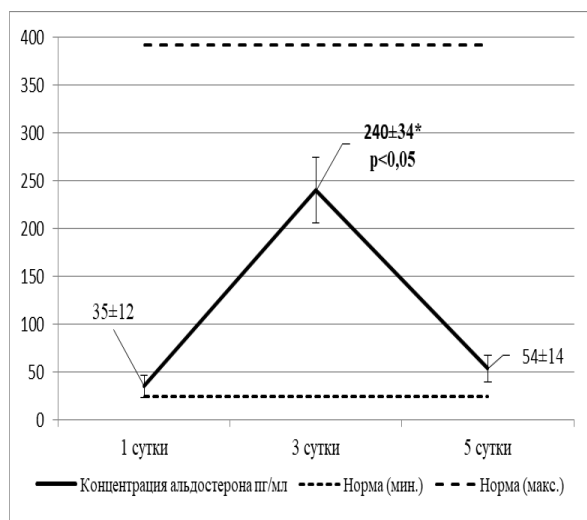


Рисунок 7 – Динамика PaO₂/FiO₂ и Cst, мл/мбар



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

Рисунок 8 – Динамика концентрации альдостерона в сыворотке крови в остром периоде тяжелой ожоговой травмы, пг/мл

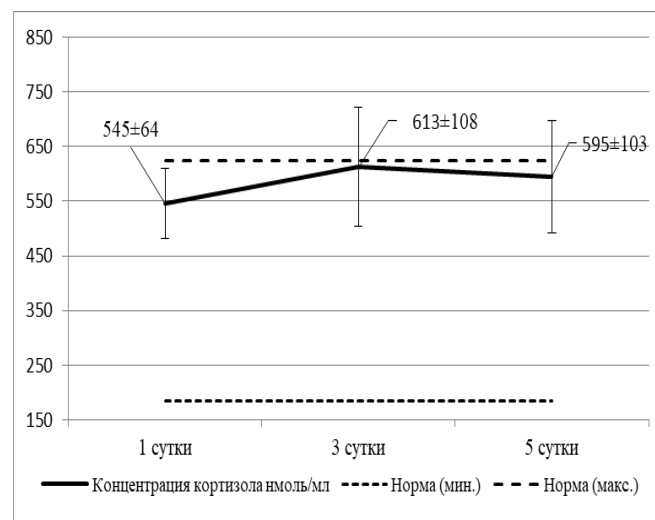
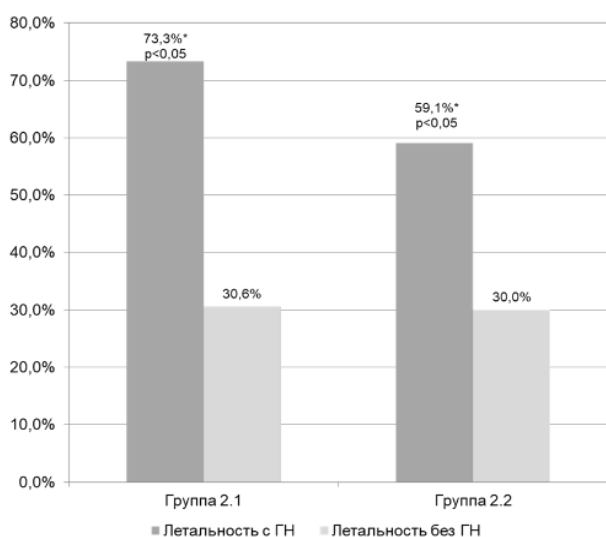


Рисунок 9 – Динамика концентрации кортизола в остром периоде тяжелой ожоговой травмы, нмоль/мл

Для купирования ГН назначались описанные терапевтические мероприятия, а при их неэффективности, примерно у 1/3 пациентов, у 10 из 30 в группе 2.1 (33,3 %) и у 7 из 22 (31,8 %) в группе 2.2 инициировалась ЗПТ, причем в группе 2.2 максимально рано, до манифестации сопряженных с гипернатриемией органных расстройств.

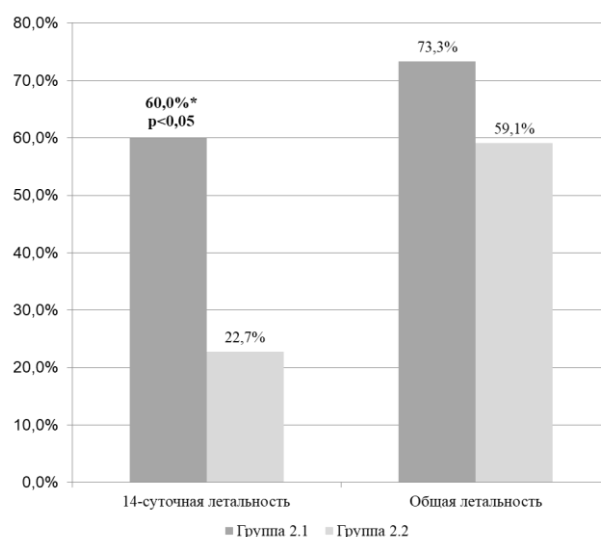
Летальность у пациентов с ГН была достоверно выше – 73,3 % против 30,6 % ($p < 0,05$) в группе 2.1 и 59,1 % против 30,0 % ($p < 0,05$) в группе 2.2 (рисунок 10).

Проведя анализ общей летальности в группах у пациентов с ГН, достоверного ее снижения отмечено не было. Тем не менее, имела место тенденция к уменьшению летальности: 73,3 % в группе 2.1 против 59,1 % в группе 2.2. Выявлено достоверное снижение 14-суточной летальности, когда негативное влияние ГН наиболее выражено и летальный исход мог быть связан именно с гипернатриемией: 60,0 % в группе 2.1 против 22,7 % ($p < 0,05$) в группе 2.2 (рисунок 11).



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

Рисунок 10 – Летальность в зависимости от наличия гипернатриемии



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

Рисунок 11 – Летальность 14-суточная и общая у пациентов с гипернатриемией

Оценивая интенсивность обмена НК, отмечалось снижение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови у всех пациентов 3-й группы начиная с 3-х суток, а с 7-х суток оно было значимым в группе 3.2 (умершие пациенты) по отношению к пациентами группы 3.1 (выжившие пациенты) ($p < 0,01$). Снижение мочевой кислоты сыворотки крови связано с усиленным синтезом нуклеиновых кислот de novo и повышенным потреблением пуриновых оснований, следовательно, лишь малая их часть подвергается конечному метаболизму до мочевой кислоты. Снижение

концентрации МК сыворотки крови менее 100 мкмоль/л является прогностически неблагоприятным фактором и свидетельствует о значимой депрессии обмена нуклеиновых кислот. Медленный рост концентрации МК сыворотки крови отмечался с 14-х суток и на 20-е сутки составил $(176,9 \pm 9,1)$ мкмоль/л в группе 3.1 против $(112,1 \pm 6,9)$ мкмоль/л в группе 3.2 ($p < 0,01$) (таблица 2).

Таблица 2 – Концентрация мочевого кислоты в сыворотке крови (мкмоль/л)

Сутки от начала травмы	Концентрация мочевого кислоты, мкмоль/л		
	группа 3.1	группа 3.2	p
	M $\pm$ m	M $\pm$ m	
1-е сутки	$344,1 \pm 32,1$	$399,2 \pm 38,5$	0,2825
3-и сутки	$222,0 \pm 20,2$	$313,5 \pm 50,2$	0,0544
5-е сутки	$165,0 \pm 12,0$	$164,1 \pm 27,9$	0,9706
7-е сутки	$146,3 \pm 10,1$	$94,7 \pm 10,5^*$	0,0031
10-е сутки	$146,1 \pm 7,3$	$87,5 \pm 7,6^*$	0,0001
14-е сутки	$161,2 \pm 7,9$	$114,8 \pm 14,0^*$	0,0041
20-е сутки	$176,9 \pm 9,1$	$112,1 \pm 6,9^*$	0,0002
Примечания:			
1. Норма 200–350 мкмоль/л для женщин, 200–415 мкмоль/л для мужчин;			
2. * $p < 0,01$ по сравнению с группой 3.1.			

Изменения концентрации нуклеиновых кислот (олигонуклеотидов сыворотки крови) в группах имели разнонаправленный характер (таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация олигонуклеотидов в сыворотке крови (нг/мл)

Сутки от начала травмы	Концентрация олигонуклеотидов сыворотки крови, нг/мл		
	группа 3.1	группа 3.2	p
	M $\pm$ m	M $\pm$ m	
1-е сутки	$41,00 \pm 5,32$	$22,08 \pm 4,54^*$	0,0294
3-и сутки	$56,80 \pm 5,62$	$40,92 \pm 7,58$	0,1096
5-е сутки	$84,92 \pm 4,71$	$43,83 \pm 8,88^*$	0,0001
7-е сутки	$82,08 \pm 5,97$	$60,67 \pm 7,55^*$	0,0423
10-е сутки	$88,32 \pm 4,97$	$43,83 \pm 8,77^*$	0,0001
14-е сутки	$101,50 \pm 7,97$	$44,55 \pm 7,23^*$	0,0001
Примечания:			
1. Норма 10–50 нг/мл;			
2. * $p < 0,01$ по сравнению с группой 3.1.			

В периоде ожогового шока отмечались нормальные значения концентрации олигонуклеотидов сыворотки крови в обеих группах, но в группе 3.2 достоверно меньшие, чем в группе 3.1 ($p < 0,05$). Последующее достоверное ее увеличение характерно для пациентов группы 3.1 (выжившие), начиная с 5-х суток, а на 14-е сутки отличия между группами достигали уже более чем 2 раза ($p < 0,001$).

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 ($p < 0,01$) использования препарата.

Напротив, у пациентов, у которых глутамин не применялся, достоверного роста мочевой кислоты сыворотки крови в эти сроки отмечено не было (рисунок 10).

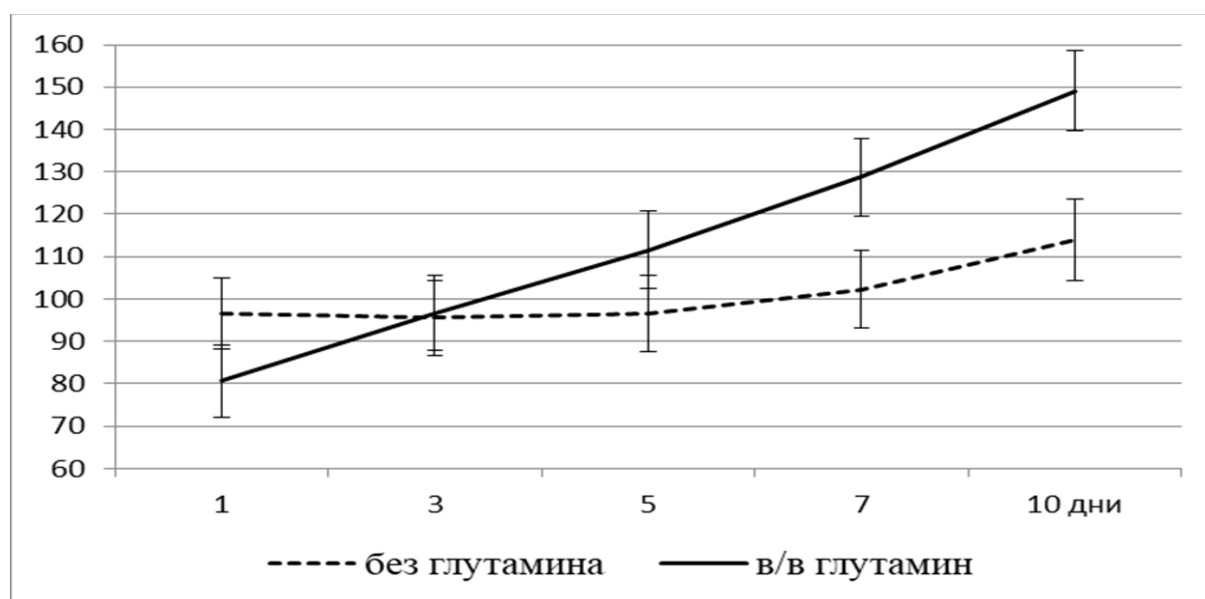


Рисунок 10 – Изменение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови у больных с тяжелой ожоговой травмой при внутривенном использовании глутамина, мкмоль/л.

Снижение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови менее 150 мкмоль/л мы расценили как относительное, а ниже 100 мкмоль/л как абсолютное показание к назначению фармакологической коррекции депрессии обмена нуклеиновых кислот у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

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 гипоосмолярных 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 гемодиафильтрация, допустимо использование постоянной вено-венозной гемофильтрации и продленного низкопоточного гемодиализа. Наибольшая эффективность отмечена при ранней инициации заместительной почечной терапии, не дожидаясь дальнейшего роста $\text{Na}_{\text{сыворотки}}$ 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 гипосмолярного 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 низкотоочного 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Саматов, И. Ю.** Мониторинг центральной гемодинамики и внесосудистой воды легких у пациентов с ожоговым шоком / **И. Ю. Саматов, А. К. Ровина** // **Скорая медицинская помощь.** – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 80–81.

2. Хмельницкая, Н. А. Роль лабораторного контроля при проведении искусственного питания тяжелообожженных / Н. А. Хмельницкая, **И. Ю. Саматов, А. К. Ровина** // **Скорая медицинская помощь.** – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 97–98.

3. **Саматов, И. Ю.** Возможности применения транспульмональной термодилуции у пациентов с ожоговым шоком / **И. Ю. Саматов, А. К. Ровина** // **Сибирский консилиум.** – 2006. – № 1 (48). – С. 69–70.

4. **Саматов, И. Ю.** Коррекция гипернатриемии у больных с тяжелой

ожоговой травмой / **И. Ю. Саматов**, А. Л. Вейнберг, А. В. Межин [и др.] // **Политравма**. – 2018. – № 2. – С. 35–40.

5. **Саматов, И. Ю.** Инвазивный мониторинг центральной гемодинамики в остром периоде тяжелой термической травмы как способ оптимизации интенсивной терапии / **И. Ю. Саматов**, А. Л. Вейнберг, Е. И. Верещагин // **Политравма**. – № 1. – 2019. – С. 31–35.

6. Обмен нуклеиновых кислот у больных с тяжелой ожоговой травмой и возможности его коррекции / Е. И. Верещагин, И. М. Митрофанов, **И. Ю. Саматов** [и др.] // **Общая реаниматология**. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 4–11.

7. Тактика коррекции гипернатриемии при ожоговой травме / **И. Ю. Саматов**, А. Л. Вейнберг, Е. И. Стрельцова, Е. И. Верещагин // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2020. – Т. 40, № 3. – С. 63–68.

8. **Пат. 2682322** С1 Российская Федерация, МПК (51) G01N 33/49 C12Q 1/62 C12Q 1/68. Способ оценки интенсивности обмена нуклеиновых кислот в клинической практике : 2017145735; заявл. 25.12.2017; опубл. 19.03.2019 / Е. И. Верещагин, И. В. Пешкова, С. С. Богачев, **И. Ю. Саматов**; Е. И. Стрельцова; заявитель Верещагин Евгений Иванович. – 6 с.

9. **Саматов, И. Ю.** Опыт применения инвазивного мониторинга гемодинамики и гемофильтрации у больных с шоком и острым повреждением легких / **И. Ю. Саматов**, И. А. Бодунов, А. К. Ровина // Сибирский Консилиум // Материалы 4-й межрегиональной с Международным участием научно-практич. конференции, посвященной 20-летию кафедры анестезиологии и реаниматологии НГМУ. – Новосибирск, 2007. – № 2 (57). – С. 68–70.

10. **Саматов И. Ю.** Возможности улучшения интенсивной терапии острого периода тяжелой термической травмы на современном этапе / **И. Ю. Саматов** // 2-й съезд комбустиологов России : сборник научн. трудов. – Москва, 2008. – С. 120–121.

11. **Саматов, И. Ю.** Применение фильтрационных методик в остром периоде тяжелой термической травмы / **И. Ю. Саматов** // Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии : сборник материалов 8-й Международной конференции. – Москва, 2012. – С. 127–128.

12. Место заместительной почечной терапии в интенсивной терапии тяжелой термической травмы / **И. Ю. Саматов**, А. Л. Черняк, Д. Н. Востриков [и др.] // Комбустиология // Ожоги и медицина катастроф : материалы Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием. Глава 2. – Уфа, 2014. – № 24. – 2 с.

13. **Саматов, И. Ю.** Мониторинг центральной гемодинамики в остром

периоде тяжелой термической травмы как способ контроля эффективности интенсивной терапии / **И. Ю. Саматов**, В. Н. Кохно // Комбустиология // Ожоги и медицина катастроф : материалы Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием. Глава 2. – Уфа, 2014. – № 25. – 2 с.

14. **Саматов, И. Ю.** Коррекция гипернатриемии при тяжелой термической травме / **И. Ю. Саматов**, А. Л. Вейнберг, Е. И. Верещагин // Термические поражения и их последствия : сборник научных трудов Международной конференция, 5-го съезда комбустиологов России. – Москва, 2017. – С. 163.

15. **Саматов, И. Ю.** Оценка обмена нуклеиновых кислот у ожоговых пациентов / **И. Ю. Саматов**, А. Л. Вейнберг, Е. И. Верещагин // Термические поражения и их последствия : сборник научных трудов Международной конференция, 5-го съезда комбустиологов России. – Москва, 2017. – С. 163–164.

16. **Саматов, И. Ю.** Синдром гипернатриемии при тяжелой ожоговой травме: к вопросу о патогенезе и возможных способах его коррекции / **И. Ю. Саматов**, А. Л. Вейнберг, Д. Н. Востриков, Е. И. Верещагин // Комбустиология // Актуальные вопросы комбустиологии : материалы Всероссийской конференции с Международным участием. Часть 2. – Сочи, 2019. – № 57. – 2 с.

17. **Саматов, И. Ю.** Интенсивная терапия тяжелого ожогового шока с позиций его гемодинамического профиля и волюметрического мониторинга / **И. Ю. Саматов**, А. К. Ровина // Сибирский консилиум // Материалы 5-й межрегиональной научно-практич. конференции. – Новосибирск, 2008. – № 2 (65). – С. 63–65.

18. **Саматов, И. Ю.** Интенсивная терапия и гемодинамический мониторинг тяжелого ожогового шока: современные возможности / **И. Ю. Саматов** // Вестник Кузбасского научного центра // Материалы региональной научно-практич. конференции. Выпуск 8. – Кемерово, 2008. – С. 77–80.

19. **Саматов, И. Ю.** Интенсивная терапия и мониторинг ожогового шока: объективная реальность и современные возможности / **И. Ю. Саматов** // Сборник материалов 6-й межрегиональной научно-практич. конференции. – Новосибирск, 2009. – С. 134–137.

20. **Саматов, И. Ю.** Применение транспульмональной термодилуции в остром периоде тяжелой термической травмы / **И. Ю. Саматов**, А. К. Ровина // Сборник материалов 9-й межрегиональной научно-практич. конференции. – Новосибирск, 2012. – С. 295–299.

21. Применение различных методов заместительной почечной терапии в остром периоде тяжелой термической травмы / **И. Ю. Саматов**, А. Л. Черняк,

Д. Н. Востриков [и др.] // Сборник материалов 10-й межрегиональной научно-практич. конференции. – Новосибирск, 2013. – С. 213–215.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВПД	– вариабельность пульсового давления
ВУО	– вариабельность ударного объема
ГН	– гипернатриемия
ГФИ	– глобальная фракция изгнания
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИБГОК	– 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
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс
Cst	– статический комплайнс (торако-пульмональная податливость)
Na _{норма}	– концентрация натрия в сыворотке крови в норме
Na _{сыворотки}	– концентрация натрия в сыворотке крови пациента
PaO ₂ /FiO ₂	– индекс оксигенации