

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛОВ ПРИ ТЕРАПИИ ОЖОГОВОГО ШОКА

В. А. Багин¹, В. А. Руднов^{1,2}, А. А. Савицкий^{1,2}, М. Н. Астафьева¹, И. А. Коробко¹,
В. И. Вейн¹, Я. Г. Божко², Т. В. Спильник²

EFFICIENCY AND SAFETY OF USING HYDROXYETHYL STARCH IN THE BURN SHOCK MANAGEMENT

V. A. Bagin¹, V. A. Rudnov^{1,2}, A. A. Savitskiy^{1,2}, M. N. Astafieva¹, I. A. Korobko¹,
V. I. Vein¹, Ya. G. Bozhko², T. V. Spilnik²

¹МАУ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург

²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург

¹Municipal Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russia

С целью оценки эффективности и безопасности применения 6% раствора гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 130/0.4 для терапии ожогового шока проведено ретроспективное, когортное, сравнительное исследование. Критериями включения являлись: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет, термический ожог на площади от 20 до 80% поверхности тела, необходимость в инфузионной терапии, предполагаемый срок нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии более 3 сут, отсутствие острого почечного повреждения (ОПП) на момент поступления. Все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу, ГЭК(+), включены 24 пациента, которые в составе инфузионной терапии в первые 3 сут, помимо базового раствора Рингера, получили 6% раствор ГЭК 130/0.4, 2-ю группу, ГЭК(-), составили 25 пациентов, получившие только раствор Рингера. Госпитальная летальность в группе ГЭК(+) – 45,8% (умерли 11 пациентов), а в группе ГЭК(-) – 28,0% (умерли 7 пациентов), $p = 0,3182$. Независимыми факторами риска развития ОПП у пациентов с ожоговой травмой явились большая площадь поражения: ОШ = 1,09 (1,01–1,19), $p = 0,04$; больший индекс Баух ОШ = 1,09 (1,01–1,19), $p = 0,02$ и потребность в катехоламинах – ОШ = 12,7 (1,2–144,9), $p = 0,04$. В исследовании не обнаружено достоверной разницы в частоте ОПП, потребности в заместительной почечной терапии и смертности в группах пациентов, получавших и не получавших ГЭК. Применение растворов ГЭК в дозах, не превышающих рекомендуемые, не способствовало сокращению объемов инфузионной терапии.

Ключевые слова: ожог, ожоговый шок, острое почечное повреждение, ГЭК, гидроксиэтилкрахмал.

The retrospective cohort comparative study was conducted in order to evaluate efficiency and safety of using 6% hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 for managing burn shock. The enrollment criteria were as follows: men and women above 18 years old, thermal burns from 20 to 80% of the body surface, the need of infusion therapy, expected duration of the patient's stay in the intensive care department for more than 3 days, the absence of acute renal failure at the moment of hospital admission. All patients were divided into two groups. The 1st group (HES+) included 24 patients who received infusion therapy for 3 days with Ringer's solution and 6% HES 130/0.4 additionally, the 2nd group (HES-) included 25 patients who were treated only with Ringer's solution. Hospital mortality in the group (HES+) made 45.8% (11 patients died), and in the group (HES-) it made 28.0% (7 patients died), $p = 0.3182$. The extended surface of lesion was the independent factor of acute renal failure development in those suffering from severe burn injury: OR = 1.09 (1.01–1.19), $p = 0.04$; Baux OR greater index = 1.09 (1.01–1.19), $p = 0.02$ and the need in catecholamines – OR = 12.7 (1.2–144.9), $p = 0.04$. The study showed no confident difference in the frequency of acute renal failure, in the need of substitution renal therapy and mortality in two groups of patients receiving and not receiving HES. Using HES solutions in doses not exceeding the recommended ones did not facilitated the reduction of infusion therapy volume.

Key words: burn, burn shock, acute renal lesion, HES, hydroxyethyl starch.

Инфузионная терапия у пациентов с ожоговой травмой является важнейшим элементом лечения

в первые 48–72 ч после госпитализации. Необходимость в инфузии у большинства взрослых паци-

ентов возникает при получении ожога на площади более 15% поверхности тела. Для расчета потребности в инфузии существует большое количество формул, которые предусматривают использование кристаллоидных растворов, в некоторых случаях – в сочетании с коллоидами. Наиболее часто используемая формула Parkland позволяет вычислить приблизительный объем необходимой инфузии, который следует корректировать согласно клинической ситуации. Основными клиническими критериями адекватности восполнения внутрисосудистого объема служат среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений, диурез, а также уровень лактата крови [32]. Для достижения целевых значений вышеназванных параметров рекомендуется использовать полиионные кристаллоидные растворы, такие как раствор Рингера, а также некоторые коллоидные растворы. По мнению экспертов, не существует преимуществ включения в состав переливаемых сред синтетических коллоидов или альбумина по сравнению с использованием только кристаллоидных растворов в первые 8–24 ч после получения травмы [19]. К концу 1-х сут потребность в натрии уменьшается, проницаемость сосудов снижается, поэтому обычно в программу инфузионной терапии добавляют коллоиды.

Наиболее часто рекомендуемым коллоидом при терапии ожогового шока является 5% раствор альбумина [16]. Применение альбумина может способствовать сокращению общего объема инфузии и нормализации соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, однако положительного влияния растворов альбумина на выживаемость во многих исследованиях не отмечено [14, 24]. Снижение объема инфузии чрезвычайно важно, так как известно, что либеральная стратегия инфузионной терапии и перегрузка жидкостью способствуют углублению повреждения кожи, повышенной частоте фасциотомий и развитию абдоминального компартмент-синдрома [3, 22]. Некоторые авторы, в том числе и обзор, представленного Cochrane Injuries Group в 1998 г., указывали на повышение летальности при использовании альбумина для терапии ожогового шока [9, 20]. Однако в настоящее время существует метаанализ, показывающий положительное влияние растворов альбумина на частоту развития компартмент-синдрома – отношение шансов (ОШ) = 0,19 (95%-ный ДИ 0,07–0,5), $p < 0,001$, повышение выживаемости – ОШ = 0,34 (95%-ный ДИ 0,19–0,58), $p < 0,001$ [29]. Тем не менее в реальных условиях в РФ широкое применение альбумина лимитировано его высокой стоимостью. В этой связи у пациентов с ожоговой травмой возникает необходимость в применении других коллоидов, в том числе растворов ГЭК. Специально проведенных и хорошо спланированных исследований по оценке безопасности и эффективности растворов ГЭК у пациентов с ожогами немного. В небольшом рандомизирован-

ном контролируемом исследовании E. Vlachou et al. показали снижение капиллярной утечки и потребности в жидкости у пациентов, получивших в составе инфузии одну треть 6% раствора ГЭК 200/0,5, по сравнению с пациентами, получившими только кристаллоидные растворы [33]. Несмотря на это, M. Véchir et al. в работе, выполненной у 30 пациентов, выявили выраженную тенденцию к повышению летальности у больных с ожогами (HR = 7,12; $p = 0,16$) при применении гиперонкотических 10% растворов ГЭК 200/0,5 [20]. Эта же группа исследователей не обнаружила негативного влияния на частоту почечной недостаточности, острый респираторный дистресс-синдром и выживаемость при использовании 6% растворов ГЭК 130/0,4 [8]. В силу особенностей патологии подобные исследования включают небольшое количество пациентов, поэтому на первый план вышла оценка безопасности применения растворов ГЭК в общей популяции пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Некоторые исследования, такие как CRYSTMAS study, CRISTAL Randomized Trial и другие, показали безопасность и эффективность растворов ГЭК для терапии пациентов с сепсисом [4, 10, 17]. Однако значительная часть современных, широкомасштабных работ, в том числе и метаанализов, продемонстрировали повышенный риск развития почечного повреждения и/или потребности в заместительной почечной терапии, а некоторые – и повышенный риск смерти при применении ГЭК у пациентов как в общей популяции пациентов ОРИТ, так и у пациентов с сепсисом [1, 2, 15, 18, 28, 30, 31, 34]. Между тем неясно, какое значение имеют молекулярная масса, концентрация и доза введенного ГЭК в формировании вышеперечисленных осложнений. Также отсутствуют и аргументированные доказательства негативного влияния растворов ГЭК в случае их ограниченного применения в первые 48–72 ч после получения ожоговой травмы, в связи с чем решено провести данное исследование.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения 6% растворов ГЭК 130/0,4 для волемической терапии ожогового шока.

Материал и методы

С целью оценки эффективности и безопасности применения растворов ГЭК для терапии ожогового шока проведено ретроспективное, когортное, сравнительное исследование. Пациенты, получившие ГЭК в структуре инфузионной терапии, были госпитализированы в 2011 г., то есть до выхода рекомендаций FDA об ограничении показаний к их применению [21]. Критериями включения в исследование являлись: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет, ожог на площади от 20 до 80% поверхности тела, необходимость в проведении инфузи-

онной терапии, предполагаемый срок нахождения пациента в ОРИТ свыше 3 сут, отсутствие острого почечного повреждения (ОПП) на момент поступления, определяемого как повышение концентрации креатинина более 150% от базального уровня, отсутствие в анамнезе хронической патологии почек. Поскольку у подавляющего большинства больных исходный уровень креатинина был неизвестен, базальный уровень концентрации креатинина в крови, адаптированный к возрасту и полу пациента, рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [25]. Критериями исключения служили: пациенты, госпитализированные позже 1-х сут от момента получения травмы; пациенты, получившие за первые 3 сут терапии ≤ 500 мл раствора ГЭК. Всего первичному скринингу подвергнут 61 пациент, и 12 из них исключены из последующего анализа по перечисленным причинам (рис. 1).

Все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу, ГЭК(+), включены 24 пациента, которые в составе инфузионной терапии в первые 3 сут, помимо базового раствора Рингера, получили 6% раствор ГЭК 130/0.4, 2-ю группу, ГЭК(-), составили 25 пациентов, получивших только раствор Рингера. В обеих группах сравнили пациентов по полу, возрасту, общей площади ожоговой поверхности согласно «правилу девятки» и «правилу ладони» [23], площади глубоких ожогов (III степень по МКБ-10) и индексу Ваух, рассчитанному как сумма площади поверхности ожогов в процентах и возраста в годах [5], а также по наличию ингаляционной травмы. Бронхоскопию выполняли всем пациентам с признаками ингаляционного поражения (ожоги в области лица, головы, охриплость голоса, кашель и пр.). Наличие и тяжесть ингаляционной травмы основывали на критериях F. W. Endorf et al.: степень 0 – нет поражения, 1 – легкое, 2 – средней степени, 3 – тяжелое, 4 – массивное поражение дыхательных путей [13]. В данном исследовании диагнозу ингаляционной травмы соответствовала эндоско-

пическая картина 1–4-й степени поражения. Индекс коморбидности оценивали по Charlson; при его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при достижении пациентом возраста старше 49 лет [12].

Первичными точками оценки в исследовании являлись 28-дневная и госпитальная летальность; вторичными – длительность госпитализации, потребность в инфузионной терапии и вазопрессорах, частота развития ОПП и потребность в заместительной почечной терапии. Проводили диагностику и определяли степень тяжести ОПП по шкале RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Kidney Disease) [7].

Статистическую обработку выполняли при помощи программы MedCalc® (version 11.4.2.0., Mariakerke, Belgium). Для проверки наличия нормального распределения использовали тест Колмогорова – Смирнова. Для анализа количественных данных использовали t-критерий Стьюдента. При отсутствии условий для применения параметрических методов анализ количественных данных проводили при помощи U-теста Манна – Уитни. Данные представлены в виде Me (95%-ный ДИ), где Me – медиана, 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 по Пирсону или точный критерий Фишера, 28-суточную летальность оценивали при помощи анализа Каплана – Мейера. Для сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05.

Для выявления факторов риска смерти и риска ОПП рассчитывали отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал – ОШ (95%-ный ДИ). Впоследствии проводили логистический регрессионный анализ по методу пошаговой процедуры отбора признаков (Stepwise), позволяющий определить независимые факторы риска ОПП и смерти у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.



Рис. 1. Алгоритм скрининга пациентов и формирования групп

Результаты

Базисные характеристики пациентов в обеих группах были схожи между собой. Пациенты, включенные в группу ГЭК(+), были более старшего возраста – 52 года (37,00–64,02) и 39 лет (34,38–51,00) – в сравнении с пациентами из группы ГЭК(-), $p = 0,0801$. Кроме того, эти пациенты имели большую площадь глубоких ожогов – 12,50 (4,99–25,00) и 5,00 (0,00–18,05) % соответственно, $p = 0,0989$. Однако в обоих случаях эти различия не носили статистически значимого характера. По остальным параметрам, включая пол, возраст, общую площадь ожоговой поверхности, наличие ингаляционной травмы, ИВЛ, тяжести состояния по индексу Ваух и индексу коморбидности Charlson группы пациентов были сравнимы (табл. 1).

Индекс Ваух – интегральный показатель тяжести ожоговой травмы – выражается в условных единицах, при этом суммируются площадь поверхности ожогов в процентах и возраст в годах [5].

Индекс Charlson выражается в условных единицах в зависимости от наличия и тяжести сопутствующей патологии [12].

Помимо ГЭК, пациенты в первые 72 ч могли по клиническим показаниям получать другие коллоидные растворы, такие как 4% раствор желатина, 10% раствор альбумина, а также эритроцитную массу при концентрации гемоглобина ниже 70 г/л и свежемороженную плазму при коагулопатии с клиническими проявлениями. Тем не менее достоверной разницы в частоте назначения и объемах коллоидных растворов в первые 3 сут между группами не наблюдалось. Обращает на себя внимание, что кристаллоидные растворы без коллоидных применялись лишь у 9 (37,5%) пациентов, тогда как остальные – из группы ГЭК(-) получили те или иные коллоиды, в основном 4% желатин – 8

(33,3%) и/или 10% альбумин – 6 (25%) пациентов. Объемы введенных коллоидов не превышали разрешенные максимальные объемы, взятые из инструкции к препаратам (табл. 2). В среднем за 72 ч пациенты группы ГЭК(+) получили по 3 л коллоидов.

После проведенного анализа определены первичные и вторичные точки исследования. Госпитальная летальность в группе ГЭК(+) составила 45,8% (умерли 11 пациентов), а в группе ГЭК(-) – 28,0% (умерли 7 пациентов), $p = 0,3182$. Кумулятивная 28-суточная выживаемость в группах также достоверно не отличалась и составляла 66,7% (умерли 8 пациентов) в группе ГЭК(+) и 72,0% (умерли 7 пациентов) в группе ГЭК(-), $p = 0,6528$ (рис. 2).

В качестве вторичных точек в исследовании прежде всего оценивали частоту развития ОПП, которая составила в группе ГЭК(+) 29,2% (7 пациентов) и 20,0% (5 пациентов) – в группе ГЭК(-), $p = 0,5201$. По степени тяжести развития ОПП в группах также не было достоверного различия; частота развития ОПП степени R по шкале RIFLE (RIFLE-R) составила в группе ГЭК(+) 12,5%, ГЭК(-) – 12%, RIFLE-I – 4,2 и 4%, RIFLE-F – 12,5 и 4% соответственно, во всех случаях $p > 0,05$. Потребность в заместительной почечной терапии в виде вено-венозной гемофильтрации возникла у 2 (8,3%) пациентов из группы ГЭК(+) и у 1 пациента из группы ГЭК(-), $p = 1,0000$. Неким суррогатным критерием эффективности терапии ГЭК могла оказаться потребность в вазопрессорных препаратах, однако в данном исследовании частота использования нордреналина в группах не отличалась; в группе ГЭК(+) составила 20,8%, а в группе ГЭК(-) – 20%, $p = 1,0000$. При оценке длительности пребывания в стационаре среди выживших пациентов достоверных различий не обнаружено. Длительность пребывания в ОРИТ в группе ГЭК(+) составила 19,00 (12,88–43,80) сут, в группе ГЭК(-) – 13,00 (9,32–29,36) сут, $p = 0,1266$.

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

Показатели	Группа ГЭК(+), <i>n</i> = 24	Группа ГЭК(-), <i>n</i> = 25	<i>p</i>
Пол, м, <i>n</i> (%)	17 (70,83)	19 (76,00)	0,9316
Возраст, лет, Ме (95%-ный ДИ)	52,00 (37,00–64,02)	39,00 (34,38–51,00)	0,0801
Общая площадь ожогов, %, Ме (95%-ный ДИ)	35,50 (29,97–45,00)	35,00 (26,94–47,33)	0,5157
Площадь глубоких ожогов, %, Ме (95%-ный ДИ)	12,50 (4,99–25,00)	5,00 (0,00–18,05)	0,0989
Ингаляционная травма, <i>n</i> (%)	10 (41,67)	9 (36,00)	0,9095
ИВЛ, <i>n</i> (%)	13 (54,16)	14 (56,00)	0,8742
Индекс Ваух, ЕД, Ме (95%-ный ДИ)	89,00 (76,96–105,01)	78,00 (71,00–90,61)	0,1738
Индекс Charlson, ЕД, Ме (95%-ный ДИ)	2,00 (1,00–3,00)	1,00 (0,38–3,00)	0,2846

Таблица 2

Структура и объемы используемых коллоидов и компонентов крови в схемах инфузионной терапии

Характеристика	ГЭК (+), n = 24	ГЭК (-), n = 25	p
Структура инфузионной терапии в первые 3 сут			
6% ГЭК, n (%)	0	25 (100)	–
Декстраны, n (%)	0	0	–
4% желатины, n (%)	8 (33,3)	4 (16)	0,1963
10% альбумин, n (%)	6 (25)	4 (16)	0,4962
Кристаллоиды без коллоидов, n (%)	9 (37,5)	0	–
Эритроцитарная масса	3 (12,5)	1 (4)	0,3486
Свежезамороженная плазма	3 (12,5)	2 (8)	0,6671
Объем введенных коллоидов в первые 3 сут			
6% ГЭК 1-е сут, мл, Ме (95%-ный ДИ)	0	1 000 (500–1 893)	–
6% ГЭК 2-е сут, мл, Ме (95%-ный ДИ)	0	1 000 (500–1 000)	–
6% ГЭК 3-и сут, мл, Ме (95%-ный ДИ)	0	1 000 (500–1 000)	–
4% желатины, мл, Ме (95%-ный ДИ)	2 000 (500–3 359)	1 750 (500–3 000)	0,6828
10% альбумин, мл, Ме (95%-ный ДИ)	200 (200–800)	250 (200–400)	0,9143

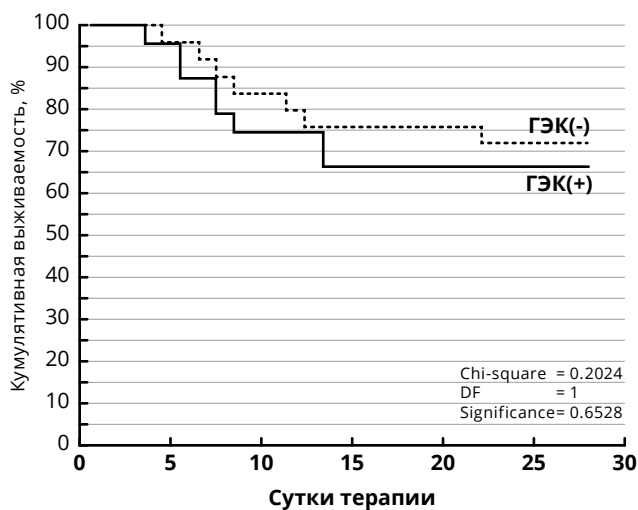


Рис. 2. Кумулятивная 28-суточная выживаемость в группах ГЭК(+) и ГЭК(-)

Длительность пребывания в ЛПУ – соответственно 36,00 (28,09–52,67) и 32,00 (23,32–44,68) сут, $p = 0,3254$ (табл. 3).

Помимо вышеперечисленного, в качестве вторичных точек эффективности выполнена оценка общего объема инфузионной терапии и диуреза у пациентов в обеих группах. Необходимый начальный объем инфузии рассчитывали исходя из формулы Parkland, а в последующем – при достижении диуреза 0,5–2,0 мл/(кг · ч⁻¹) (в зависимости от клинической ситуации) проводили коррекцию инфузии в сторону уменьшения или

увеличения, максимальный объем перелитых растворов не мог составлять более 1 200 мл/ч. Обращает на себя внимание отсутствие достоверной разницы как в объемах инфузии, так и в объемах диуреза за первые 3 сут терапии в обеих группах. Весь объем инфузии и диуреза за 3 сут показан на рис. 3 и 4, данные представлены в виде медианы, 25%-ного и 75%-ного квартилей и 95%-ного доверительного интервала.

В связи с тем, что явно не прослеживается влияние растворов ГЭК на частоту ОПП при ожоговой травме, сочли необходимым провести однофакторный анализ, основанный на методологии отношения шансов (ОШ), и логистический регрессионный анализ по методу Stepwise для выявления независимых факторов риска развития ОПП. Независимыми факторами риска развития ОПП у пациентов с ожоговой травмой являются большая площадь поражения – ОШ = 1,09 (1,01–1,19), $p = 0,04$; более высокий индекс Ваух – ОШ = 1,09 (1,01–1,19), $p = 0,02$, потребность в катехоламинах – ОШ = 12,7 (1,2–144,9), $p = 0,04$ (табл. 4).

С использованием аналогичной методологии выполнили оценку факторов риска смерти у пациентов с ожоговой травмой. Несмотря на то что в однофакторном анализе многие показатели демонстрируют существенное влияние на вероятность неблагоприятного исхода, однако в качестве независимых факторов риска смерти выступали те же самые, что и при оценке риска ОПП. Это индекс Ваух – ОШ = 1,1 (1,02–1,19), $p < 0,01$ и потребность в кате-

Таблица 3

Вторичные исходы в группах ГЭК(+) и ГЭК(-)

Показатели	Группа ГЭК(+), n = 24	Группа ГЭК(-), n = 25	p
Длительность пребывания в ОРИТ, Ме (95%-ный ДИ), сут	19,00 (12,88–43,80)	13,00 (9,32–29,36)	0,1266
Длительность пребывания в ЛПУ, Ме (95%-ный ДИ), сут	36,00 (28,09–52,67)	32,00 (23,32–44,68)	0,3254
Потребность в норадреналине в первые 3 сут, n (%)	5 (20,83)	5 (20,00)	1,0000
ОПП (RIFLE R, I, F), n (%)	7 (29,2)	5 (20,0)	0,5201
ОПП (RIFLE R), n (%)	3 (12,5)	3 (12,0)	1,0000
ОПП (RIFLE I), n (%)	1 (4,2)	1 (4,0)	1,0000
ОПП (RIFLE F), n (%)	3 (12,5)	1 (4,0)	0,3486
ЗПТ, n (%)	2 (8,3)	1 (4,0)	1,0000

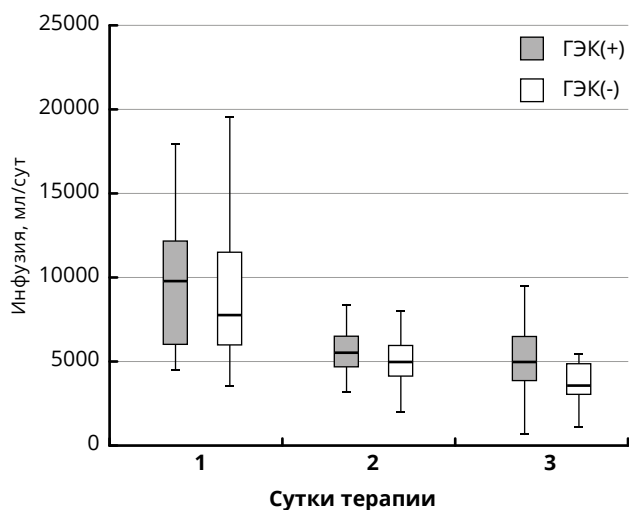


Рис. 3. Общий объем инфузии за первые 3 сут терапии у пациентов в группах ГЭК(+) и ГЭК(-). Во всех случаях $p > 0,05$

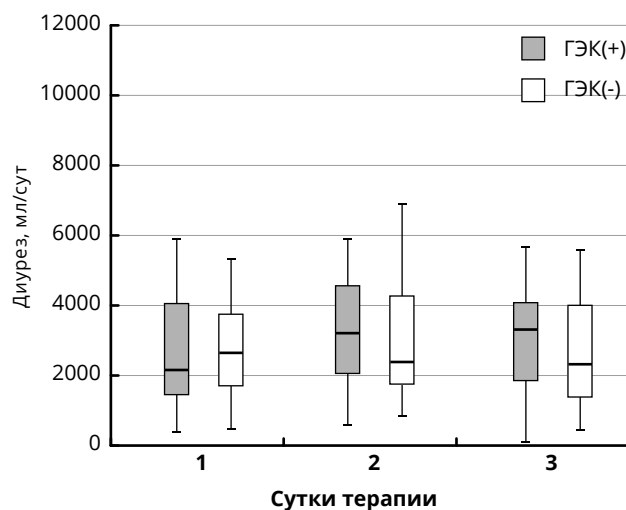


Рис. 4. Объем диуреза за первые 3 сут терапии у пациентов в группах ГЭК(+) и ГЭК(-). Во всех случаях $p > 0,05$

Таблица 4

Отношение шансов риска развития ОПП в однофакторном анализе и уравнении логистической регрессии по методу Stepwise у пациентов с ожоговой травмой

Показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95%-ный ДИ)	p	ОШ (95%-ный ДИ)	p
ГЭК	1,14 (0,3–4,3)	0,84	–	–
Индекс Ваух	1,11 (1,04–1,20)	< 0,01	1,09 (1,01–1,19)	0,02
S ожога	1,13 (1,05–1,20)	< 0,01	1,09 (1,01–1,19)	0,04
S глубокого ожога	1,08 (1,01–1,15)	0,01	–	–
Катехоламины	17,1 (3,4–84,7)	< 0,01	12,7 (1,2–144,9)	0,04
SOFA	1,65 (0,95–2,80)	0,07	–	–

холаминах – ОШ = 38,8 (3,1–488,0), $p < 0,01$. Между тем оказалось, что принадлежность к мужскому полу служит фактором, способствующим снижению летальности – ОШ = 0,1 (0,01–0,81), $p = 0,03$ (табл. 5).

Обсуждение

В последнее время мы стали свидетелями важных изменений основополагающих принципов

Таблица 5

Отношение шансов риска смерти в однофакторном анализе и уравнении логистической регрессии по методу Stepwise у пациентов с ожоговой травмой

Показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95%-ный ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95%-ный ДИ)	<i>p</i>
ГЭК	2,03 (0,64–6,39)	0,22	–	–
Индекс Ваух	1,1 (1,04–1,16)	< 0,01	1,1 (1,02–1,19)	< 0,01
S ожога	1,04 (1,01–1,09)	0,04	–	–
S глубокого ожога	1,05 (0,99–1,10)	0,06	–	–
Катехоламины	37,7 (4,25–335,0)	< 0,01	38,8 (3,1–488,0)	< 0,01
SOFA	1,65 (0,99–2,76)	0,05	–	–
Муж пол	0,14 (0,03–0,56)	< 0,1	0,1 (0,01–0,81)	0,03
ТИП	2,77 (0,86–8,80)	0,08	–	–
Возраст	1,07 (1,02–1,12)	< 0,01	–	–
Charlson	1,4 (1,05–1,87)	0,01	–	–

инфузионной терапии. Исследования, нацеленные на изучение безопасности пациента, стали новым трендом в интенсивной терапии. И, несмотря на очевидные фармакодинамические преимущества таких растворов, как ГЭК, мировым медицинским сообществом принято решение резко ограничить их применение [21]. Это касается в первую очередь пациентов с сепсисом и коагулопатией, но также относится и к общей популяции пациентов ОРИТ. Представляется, что, несмотря на включение в список противопоказаний для применения ГЭК ожоговой травмы, обоснованных аргументов для формулировки подобного заключения пока нет, поскольку в силу ограниченного количества пациентов широкомасштабных исследований не проведено. Особенно важной видится проблема сверхмассивных инфузий и отсутствие абсолютных объективных критериев адекватности волеми при экстремальной ожоговой травме. У пациентов данной когорты специалисты уже многие десятилетия не обходятся без применения коллоидных растворов, позволяющих сокращать объемы инфузии. И если в Европе и Северной Америке проблема относительно просто решается с переходом на более широкое применение растворов альбумина, то в РФ, в связи с его высокой стоимостью, таковая возможность отсутствует. По этой причине среди врачей, работающих в ожоговых центрах, остро стоит вопрос: проводить инфузию вообще без коллоидных растворов, или применять растворы желатинов, или применять ГЭК «off label». Именно в этой связи предпринята попытка объективной оценки безопасности и, главное, необходимости использования растворов ГЭК в первые 48–72 ч после получения ожоговой травмы.

Первое, что обращает на себя внимание, это относительно небольшие объемы растворов ГЭК, которые понадобились для достижения целевых параметров диуреза (табл. 2). В каждый из первых 3 дней терапии инфузия 6% раствора ГЭК в среднем не превышала 1 000 мл/сут, однако существенная часть пациентов из обеих групп получила другие коллоиды, а именно: 4% раствор желатина или 10% раствор альбумина. В обеих группах статистически значимой разницы в количестве и качестве перелитых компонентов крови и коллоидных растворов, за исключением ГЭК, не было. Известно, что нефротоксический эффект растворов ГЭК является дозозависимым [11]. Очень возможно, что с этим, а также с малой выборкой связано отсутствие в данном исследовании статистически значимой разницы в частоте развития ОПП и потребности в заместительной почечной терапии. Второй важный результат, который обращает на себя внимание: отсутствие у растворов ГЭК тех потенциально позитивных эффектов, которые ожидаются при их применении, а именно: в нашем исследовании не наблюдали достоверного снижения потребности в общем объеме инфузии при сравнимом темпе диуреза (рис. 3 и 4). При применении ГЭК и в эксперименте, и в клинике показано достоверное снижение выраженности «capillary leak syndrome» и потребности в инфузионных объемах, однако дозы крахмалов, обычно используемые в этих исследованиях, значительно превышают те дозы, которые использовали мы [6, 8, 26]. Весьма вероятно, это и есть главная причина отсутствия заметного влияния ГЭК на общие объемы инфузионной терапии. Учитывая ретроспективный характер набора материала, для получения достоверных выводов необходимым условием является

проведение логистического регрессионного анализа, в результате которого из множества модифицируемых и немодифицируемых факторов установлены независимые предикторы развития ОПП и смерти при ожоговой травме. По степени выраженности влияния эти факторы распределились следующим образом: потребность в катехоламинах, общая площадь ожоговой поверхности и/или индекс Вaux. Никакого влияния 6% растворов ГЭК–130/0.4 на частоту развития ОПП, потребность в заместительной почечной терапии и выживаемость при регрессионном анализе не обнаружено.

Ограничение исследования

Признаем, что исследование имеет определенные ограничения, к которым относятся: ретроспективный характер работы, малый объем выборки, наличие в схемах инфузионной терапии, помимо растворов ГЭК, еще и желатинов, потенциальный нефротоксический эффект которых полностью не исследован.

Заключение

При включении ГЭК 130/0.4 в схему волемиического возмещения при ожоговой травме в дозах, не превышающих рекомендованные объемы, в течение первых 3 сут терапии не наблюдается повышения летальности, частоты ОПП и потребности в заместительной почечной терапии. Между тем применение растворов ГЭК не способствует сокращению общих объемов инфузионной терапии.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

МАУ «Городская клиническая больница № 40»,
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.

Багин Владимир Анатольевич

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии и реанимации № 5.

Тел.: 8 (343) 266–95–03.

E-mail: baginola@gmail.com

Руднов Владимир Александрович

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель главного врача по анестезиологии
и реанимации, заведующий кафедрой
анестезиологии и реаниматологии УГМУ, главный
анестезиолог-реаниматолог г. Екатеринбурга и УрФО.

Тел.: 8 (343) 266–95–06.

E-mail: vrudnov@mail.ru

Савицкий Артур Алексеевич

врач отделения анестезиологии и реанимации № 5,
ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии
УГМУ.

Тел.: 8 (343) 266–95–03.

E-mail: aralsav@mail.ru

Астафьева Мария Николаевна

врач отделения анестезиологии и реанимации № 1.

Тел.: 8 (343) 266–95–06.

E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

Коробко Иван Анатольевич

врач отделения анестезиологии и реанимации № 5.

Тел.: 8 (343) 266–95–03.

E-mail: korobkoivan@mail.ru

Вейн Вера Игоревна

врач отделения анестезиологии и реанимации № 5.

Тел.: 8 (343) 266–95–03.

E-mail: vevavera@yandex.ru

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский
университет»,
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

Тел.: 8 (343) 266–95–06.

Божко Яков Григорьевич

ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: yakov-bozhko@yandex.ru

Спильник Татьяна Владимировна

ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: spilnik.tatyana@yandex.ru

Литература

1. Кулабухов В. В., Руднов В. А. Анализ соблюдения современной стратегии по ведению пациентов с сепсисом и профилактике инфекций на этапе интенсивной терапии. Результаты многоцентрового исследования // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 7–13.
2. Лекманов А. У. Полезны ли гайдлайны? коллоиды/кристаллоиды – конец войне? (по материалам surviving sepsis campaign, 2012. часть 1) // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 61–67.
3. Ahrns K. S. Trends in burn resuscitation: Shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjuvant therapies // Crit. Care Nurs Clin. N. Am. – 2004. – Vol. 16. – P. 75–98.
4. Annane D., Siami S., Jaber S. et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 17. – P. 1809–1817.
5. Baux S., Mimoun M., Saade H. et al. Burns in the elderly // Burns. – 1989. – Vol. 15, № 4. – P. 239–240.
6. Béchir M., Puhon M. A., Neff S. B. et al. Research early fluid resuscitation with hyperoncotic hydroxyethyl starch 200/0.5 (10%) in severe burn injury // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. R123.
7. Bellomo R., Ronco C., Kellum J. A. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8. – P. R204–R212.

8. Béchir M., Puhan M. A., Fasshauer M. et al. Early fluid resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double-blind clinical trial // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. R299.
9. Berger M. M., Bernath M. A., Chiole'ro R. L. Resuscitation, anaesthesia and analgesia of the burned patient // *Curr. Opin Anaesth.* – 2001. – Vol. 14. – P. 431–435.
10. Boussekey N., Darmon R., Langlois J. et al. Resuscitation with low volume hydroxyethylstarch 130 kDa/0.4 is not associated with acute kidney injury // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. R40.
11. Brunkhorst F. M., Engel C., Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 125–139.
12. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chron. Dis.* – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
13. Endorf F. W., Gamelli R. L. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation // *J. Burn. Care Res.* – 2007. – Vol. 28. – P. 80–83.
14. Faraklas I., Lam U., Cochran A. et al. Colloid normalizes resuscitation ratio in pediatric burns // *J. Burn. Care Res.* – 2011. – Vol. 32, № 1. – P. 91–97.
15. Gattas D. J., Dan A., Myburgh J. et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy // *Int. Care Med.* – 2013. – Vol. 39. – P. 558–568.
16. Greenhalgh D. G. Burn resuscitation: the results of the ISBI/ABA survey // *Burns.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 176–182.
17. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. R94.
18. Haase N., Perner A., Hennings L. I. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // *BMJ.* – 2013. – P. 1839.
19. Holm C. Resuscitation in shock associated with burns. Tradition or evidence-based medicine? // *Resuscitation.* – 2000. – Vol. 44. – P. 157–164.
20. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials / Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317. – P. 235–240.
21. Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication – Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding / U.S. Food and Drug Administration. Page Last Updated: 06/24/2013 – <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.htm>.
22. Ipaktchi K., Arbabi S. Advances in burn critical care // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. S239–S244.
23. Jeschke G. M., Kamolz L. P., Sjöberg F. et al. Handbook of Burns Volume 1: Acute Burn Care // *New York.* – SpringerWein. – 2012.
24. Lawrence A., Faraklas I., Watkins H. et al. Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates «fluid creep» // *J. Burn. Care Res.* – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 40–47.
25. Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 461–470.
26. Lobo D. N., Stanga Z., Aloysius M. M. et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: A randomized, three-way crossover study in healthy volunteers // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 464–470.
27. Mutter T. C., Ruth C. A., Dart A. B. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 23, № 7. – P. CD007594.
28. Myburgh J. A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care / CHEST Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 20. – P. 1901–1911.
29. Navickis J. R., Greenhalgh D. G., Wilkes M. M. Albumin in burn shock resuscitation: A meta-analysis of controlled clinical studies // *J. Burn. Care Res.* – 2014 // pdfsjournals.Iww.com
30. Patel A., Waheed U., Brett S. J. Randomised trials of 6% tetra starch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis // *Int. Care Med.* – 2013. – Vol. 39. – P. 811–822.
31. Perner A., Haase N., Guttormsen A. B. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis 6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 2. – P. 124–134.
32. Pham T. N., Cancio L. C., Gibran N. S. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation / American Burn Association // *J. Burn. Care Res.* – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 257–266.
33. Vlachou E., Gosling P., Moiem N. S. Hydroxyethylstarch supplementation in burn resuscitation – a prospective randomised controlled trial // *Burns.* – 2010. – Vol. 36. – P. 984–991.
34. Zarychanski R., Abou-Setta A. M., Turgeon A. F. et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, № 7. – P. 678–688.

References

1. Kulabukhov V.V., Rudnov V.A. Analysis of compliance with the new strategy for managing sepsis patients and infection prevention during intensive therapy. Results of multicenter trial. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2015, vol. 12, no. 2, pp. 7-13. (In Russ.)
2. Lekmanov A.U. Are the guidelines useful? Colloids/crystalloids - end of the war? (basing on the materials pf surviving sepsis campaign, 2012, part 1). *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2014, vol. 11, no. 1, pp. 61-67. (In Russ.)
3. Ahrens K.S. Trends in burn resuscitation: Shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjuvant therapies. *Crit. Care Nurs Clin. N. Am.*, 2004, vol. 16, pp. 75-98.
4. Annane D., Siami S., Jaber S. et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA*, 2013, vol. 310, no. 17, pp. 1809-1817.
5. Baux S., Mimoun M., Saade H. et al. Burns in the elderly. *Burns*, 1989, vol. 15, no. 4, pp. 239-240.
6. Béchir M., Puhan M.A., Neff S.B. et al. Research early fluid resuscitation with hyperoncotic hydroxyethyl starch 200/0.5 (10%) in severe burn injury. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, pp. R123.
7. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care*, 2004, vol. 8, pp. R204–R212.
8. Béchir M., Puhan M.A., Fasshauer M. et al. Early fluid resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, pp. R299.
9. Berger M.M., Bernath M.A., Chiole'ro R.L. Resuscitation, anaesthesia and analgesia of the burned patient. *Curr. Opin Anaesth.*, 2001, vol. 14, pp. 431-435.
10. Boussekey N., Darmon R., Langlois J. et al. Resuscitation with low volume hydroxyethylstarch 130 kDa/0.4 is not associated with acute kidney injury. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, pp. R40.
11. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 358, pp. 125-139.
12. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373-383.
13. Endorf F.W., Gamelli R.L. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. *J. Burn. Care Res.*, 2007, vol. 28, pp. 80-83.
14. Faraklas I., Lam U., Cochran A. et al. Colloid normalizes resuscitation ratio in pediatric burns. *J. Burn. Care Res.*, 2011, vol. 32, no. 1, pp. 91-97.
15. Gattas D.J., Dan A., Myburgh J. et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Int. Care Med.*, 2013, vol. 39, pp. 558-568.

16. Greenhalgh D.G. Burn resuscitation: the results of the ISBI/ABA survey. *Burns*, 2010, vol. 36, no. 2, pp. 176-182.
17. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit. Care*, 2012, vol. 16, pp. R94.
18. Haase N., Perner A., Hennings L.I. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*, 2013, pp. 1839.
19. Holm C. Resuscitation in shock associated with burns. Tradition or evidence-based medicine?. *Resuscitation*, 2000, vol. 44, pp. 157-164.
20. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials / Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ*, 1998, vol. 317, pp. 235-240.
21. Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication – Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding / U.S. Food and Drug Administration. Page Last Updated: 06/24/2013 – <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.htm>.
22. Ipaktchi K., Arbabi S. Advances in burn critical care. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, pp. S239–S244.
23. Jeschke G.M., Kamolz L.P., Sjöberg F. et al. Handbook of Burns Volume 1: Acute Burn Care. New York. SpringerWein, 2012.
24. Lawrence A., Faraklas I., Watkins H. et al. Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates «fluid creep». *J. Burn. Care Res.*, 2010, vol. 31, no. 1, pp. 40-47.
25. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.*, 1999, vol. 130, pp. 461-470.
26. Lobo D.N., Stanga Z., Aloysius M.M. et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: A randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, no. 2, pp. 464-470.
27. Mutter T.C., Ruth C.A., Dart A.B. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, vol. 23, no. 7, pp. CD007594.
28. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care / CHEST Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, no. 20, pp. 1901-1911.
29. Navickis J.R., Greenhalgh D.G., Wilkes M.M. Albumin in burn shock resuscitation: A meta-analysis of controlled clinical studies. *J. Burn. Care Res.*, 2014, pdfsjournals.lww.com
30. Patel A., Waheed U., Brett S.J. Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int. Care Med.*, 2013, vol. 39, pp. 811-822.
31. Perner A., Haase N., Guttormsen A.B. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis 6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, no. 2, pp. 124-134.
32. Pham T.N., Cancio L.C., Gibran N.S. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation / American Burn Association. *J. Burn. Care Res.*, 2008, vol. 29, no. 1, pp. 257-266.
33. Vlachou E., Gosling P., Moiem N.S. Hydroxyethylstarch supplementation in burn resuscitation – a prospective randomised controlled trial. *Burns*, 2010, vol. 36, pp. 984-991.
34. Zarychanski R., Abou-Setta A.M., Turgeon A.F. et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013, vol. 309, no. 7, pp. 678-688.