

Тактика коррекции гипернатриемии при ожоговой травме

И.Ю. Саматов^{1,2}, А.Л. Вейнберг², Е.И. Стрельцова^{1,2}, Е.И. Верещагин¹

¹Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

²Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Резюме

Гипернатриемия (ГН) наряду с септическими осложнениями является наиболее частым и опасным осложнением у больных с тяжелой термической травмой. Общепринятой тактикой в преодолении критической ГН считается внутривенное введение гипосмолярных растворов, хотя безопасность и эффективность такого подхода ставятся под сомнение. Целью работы были уточнение патогенеза ГН и разработка алгоритма ее коррекции в острейшем периоде тяжелой термической травмы. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включено 82 взрослых пациента, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы Новосибирской областной клинической больницы в период с 2015 по 2018 г., с общей площадью ожогов II–III степени более 40 % или при наличии глубоких ожогов площадью 20 % и более. **Результаты.** Доля пациентов с ГН (содержание Na в плазме крови более 150 ммоль/л) составила 27 %, возникала она обычно на 4–6-е сутки после получения травмы. На протяжении периода исследования уровень кортизола находился на верхней границе нормы. В ходе исследования динамики концентрации альдостерона в сыворотке крови у больных с ГН отмечено ее достоверное увеличение к третьим суткам по сравнению с исходными значениями. С учетом полученных данных коррекция ГН проводилась с помощью дополнительной энтеральной регидратации (назначение *per os* или в зонд питьевой воды до 20–30 мл/кг массы тела в сутки), назначения спиронолактона (200–300 мг в сут), внутривенного титрованного применения малых доз фуросемида (60–100 мг в сут). При невозможности купирования ГН консервативным протоколом и ее прогрессировании (при уровне натрия > 160–163 ммоль/л) инициировалась постоянная заместительная почечная терапия. Использование данного алгоритма позволило снизить связанную с ГН летальность в 3 раза. **Заключение.** Достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови у пациентов с тяжелой термической травмой возникает на третьи сутки ожоговой болезни, поэтому использование спиронолактона необходимо начинать именно в эти сроки. Титрованное внутривенное введение малых доз фуросемида (60–100 мг/сут) позволяет добиться устойчивого натрийуретического действия без развития эффекта «рикошета». Эти методы наиболее эффективны на фоне дополнительной энтеральной регидратации.

Ключевые слова: ожоговая травма, гипернатриемия, альдостерон, интенсивная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Верещагин Е.И., e-mail: eivv1961@gmail.com

Для цитирования: Саматов И.Ю., Вейнберг А.Л., Стрельцова Е.И., Верещагин Е.И. Тактика коррекции гипернатриемии при ожоговой травме. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 63–68. doi: 10.15372/SSMJ20200309

Correction of critical hypernatremia in severe burn trauma

I.Yu. Samatov^{1,2}, A.L. Weinberg², E.I. Streltsova^{1,2}, E.I. Vereshchagin¹

¹Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

²Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

Abstract

Hypernatremia along with septic complications is the most frequent and dangerous complication in patients with severe burn trauma. The intravenous infusion of hypoosmolar solutions is considered to be a common tactic in overcoming critical hypernatremia, although the safety and effectiveness of this approach is questioned. The aim of the work was to clarify the pathogenesis of hypernatremia and define the tactic for its correction in the acute period of severe burn trauma. **Material and Methods.** The retrospective study included 82 adult patients treated in the ICU of the Burn Trauma Center of Novosibirsk Regional Clinical Hospital between 2015–2018 years. There were patients both with partial thickness burns TBSA >40 % or with full thickness burns TBSA 20 % with or without the thermoinhalation trauma. **Results.** Hypernatremia (serum Na > 150 mmol/L) usually occurred 4–6 days after a severe burn injury. This complication was detected in 27 % of patients. Cortisol serum levels were at the upper limit of the norm, meantime the serum concentration of aldosterone was significantly increased on 3rd day after trauma. Based on the obtained data, hypernatremia was corrected using enteral rehydration (oral water up to 20–30 ml/kg/day), Spironolactone (200–300 mg/day), intravenous titration of furosemide in small doses (60–100 mg/day). Permanent renal replacement therapy started when a patient's serum sodium level was greater than 160–163 mmol/L. **Conclusion.** Significant increase of the serum aldosterone concentration in patients with severe burn trauma was noted by the 3 day, so the use of spironolactone should begin in these terms. Titrated intravenous introduction of furosemide in small doses (60–100 mg/day) allows removing sodium without adverse effects. In addition, the use of additional enteral rehydration is necessary.

Key words: burn injury, hypernatremia, aldosterone, intensive care.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interest.

Correspondence author: Vereshchagin E.I., e-mail: eivv1961@gmail.com

Citation: Samatov I.Yu., Weinberg A.L., Streltsova E.I., Vereshchagin E.I. Correction of critical hypernatremia in severe burn trauma. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (3): 63–68. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200309

Введение

Гипернатриемия (ГН) наряду с септическими осложнениями является наиболее частым и опасным осложнением у больных с ожоговой травмой [1, 2]. Так, ГН отмечалась у 37,5 % лиц с ожоговой травмой, при этом летальность даже при некротической ГН (содержание Na в плазме крови > 145 ммоль/л) составила более 20 % [3]. Вообще при тяжелой ГН (содержание Na > 150 ммоль/л) летальность достигает 60 %, а ГН считается самостоятельным фактором клеточного и тканевого повреждения [4]. Среди способствующих этому состоянию факторов отмечают применение диуретиков, клеточную гипергидратацию, плазмотерию, испарение воды с раны, секвестрацию жидкости в «третье пространство», а также интестинальные потери при неизбежной кишечной недостаточности [1, 5]. Кроме того, развитию ГН способствует массивная инфузионная терапия несбалансированными кристаллоидами [4, 6]. Поэтому наиболее оптимальной стратегией в преодолении критической ГН считается внутривенное введение гипоосмолярных растворов (0,45%-й раствор NaCl и/или 5%-й раствор глюкозы) [1, 5, 6]. Между тем безопасность внутривенного использования гипоосмолярных растворов вызывает сомнение. Дело в том, что вследствие дегидратации клеток ЦНС при ГН происходит компенсаторная задержка ими электролитов (бы-

страя адаптация) и накопление органических осмотически активных веществ (медленная адаптация). Как следствие, при быстрой коррекции критической ГН или коррекции гипоосмолярными растворами происходит нарастание признаков отека мозга, гипоксии и полиорганной недостаточности вплоть до летального исхода [4].

Болюсное введение салуретиков (в первую очередь фуросемида) рутинно используется для контроля гидробаланса у критических больных, в том числе при термической травме. Фуросемид, блокируя реабсорбцию Na⁺ и Cl⁻, вызывает выведение и жидкости, и натрия, однако после прекращения действия препарата экскреция Na значительно уменьшается даже ниже исходного уровня (эффект «рикошета»). Более того, включаются механизмы, вызывающие задержку натрия в организме. Таким образом, наиболее очевидный способ управления гидробалансом и профилактики, и терапии ГН способен сам индуцировать ГН. Между тем клинические наблюдения свидетельствуют, что именно малые дозы фуросемида при титрованном введении обеспечивают стабильный натрийуретический эффект. Таким образом, необходимо было оценить эффект малых доз фуросемида при титрованном введении на скорость экскреции натрия при ГН.

Другим важным вопросом является целесообразность использования спиронолактона для коррекции критической ГН. Ряд исследований,

посвященных данному вопросу, однозначно подтвердил роль боли, кровопотери, гипоксии и травмы в последующей активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) именно в первые 5 суток после травмы и задержке натрия [2, 7, 8]. Однако работы, посвященные активации РААС, по-прежнему не учитываются в рекомендациях, посвященных коррекции критической ГН, и этот факт также требует уточнения роли РААС, в частности альдостерона, в развитии данного осложнения.

Таким образом, необходимо установить, является ли ГН следствием повышения концентрации альдостерона, вызванного перенесенным ожоговым шоком, и какой метод коррекции ГН является наиболее эффективным: регидратация или стимуляция натрийуреза.

Целью настоящей работы были уточнение генеза ГН и разработка алгоритма коррекции в острейшем периоде тяжелой термической травмы.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 82 больных обоего пола с тяжелой ожоговой травмой, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ожогового центра г. Новосибирска в период с 2015 по 2018 г. Работа одобрена локальным этическим комитетом и соответствует «Правилам клинической практики в РФ» (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 266). Критерии включения: возраст 15–70 лет, общая площадь ожогов $\geq 40\%$, наличие глубоких ожогов $\geq 20\%$, пребывание в ОРИТ ожоговой травмы более трех суток. Выраженной ГН принимался уровень $\text{Na} > 150$ ммоль/л. Содержание кортизола и альдостерона определяли у больных с выраженной ГН иммунохимическим методом на анализаторе Immulite 2000xp (Siemens AG, Германия). Контроль электролитного состава крови выполняли на анализаторе Radiometer ABL800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания), биохимических показателей сыворотки крови – на анализаторе AU-480 (Beckman Coulter, Великобритания).

Интенсивную терапию термической травмы в острый и подострый период осуществляли согласно принятым клиническим рекомендациям [9, 10]. Коррекцию ГН проводили с помощью энтеральной регидратации (чистая вода 20–30 мл/кг массы тела в сутки), спиронолактона (250–300 мг в сутки) и фуросемида (60–100 мг в сутки внутривенно титрованно). При уровне натрия в крови 160–163 ммоль/л и более применялись методы заместительной почечной терапии, а именно медленный низкопроизводительный ежедневный гемодиализ (SLEDD, sustained low efficiency daily dialysis) либо непрерывная вено-венозная гемофильтрация (CVVH, continuous veno-venous hemofiltration).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Из 82 больных с тяжелой ожоговой травмой общее количество лиц с ГН составило 27 % (22 пациента). Данное осложнение возникало на 4–6-е сутки после получения тяжелой ожоговой травмы, что согласуется с данными других авторов [5]. С целью уточнения роли альдостерона и кортизола у семи пациентов определена динамика содержания этих гормонов в крови в течение первых пяти суток с момента травмы (таблица). На протяжении периода исследования уровень кортизола находился в пределах верхней границы нормы. Таким образом, выбранная стратегия интенсивной терапии позволила избежать истощения надпочечников в острейшем периоде ожоговой травмы. В ходе исследования динамики содержания альдостерона в сыворотке крови больных с ГН отмечено многократное ($p < 0,05$) повышение содержания гормона на третьи сутки по сравнению с исходным (1-е сутки), к пя-

Таблица. Динамика концентрации альдостерона и кортизола в сыворотке крови после тяжелой ожоговой травмы

Table. Dynamics of aldosterone and cortisol concentration in the serum after severe burn injury

Содержание гормона	Норма	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Альдостерон, пг/мл	25–392	35 ± 12	240 ± 34*	54 ± 14
Кортизол, нмоль/л	185–624	545 ± 64	613 ± 108	595 ± 103

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя на 1-е сутки статистически значимо при $p < 0,05$.

тым суткам оно снизилось до первоначального уровня. По-видимому, увеличение продукции альдостерона с максимальной концентрацией на третьей сутки следует расценивать как одну из причин ГН. Вместе с тем следует отметить, что содержание альдостерона в первые пять суток не выходило за рамки значений, принятых в клинической биохимии как норма (25–392 пг/мл).

С целью уточнения эффекта малых доз фуросемида при титрованном введении на функцию почек и клиренс натрия проведена оценка суточного титрования 60 мг фуросемида внутривенно. В течение суток уровень натрия снижался в среднем на 8 ммоль/л, при этом клиренс креатинина, темп диуреза и клубочковая фильтрация оставались без изменений. Таким образом, титрованное введение малых доз фуросемида значительно увеличивает натрийурез без увеличения темпа диуреза и эффекта «рикошета».

Учитывая полученные данные, был предложен следующий алгоритм коррекции ГН. С трех суток проводилась дополнительная регидратация (чистая вода энтерально 20–30 мл/кг массы тела в сутки), внутрь назначались спиронолактон (250–300 мг/сутки) и фуросемид (60–100 мг/сутки внутривенно титрованно). Показаниями для начала данной терапии являлась ГН более 150 ммоль/л (4–6-е сутки после травмы), терапия прекращалась после снижения содержания Na в сыворотке крови до 140–145 ммоль/л. Предложенный объем регидратации не влиял на используемые объемы инфузионной терапии [9].

Общая летальность пациентов с тяжелой термической травмой (82 человека) составила 38 %. Кроме того, доля больных с ГН, умерших в первые 14 дней с момента получения травмы, т.е. в период, когда летальный исход может быть напрямую связан с ГН, составила только 23 % от общего числа обследованных (5 человек), т.е. летальность в абсолютном большинстве случаев отмечалась в более поздние сроки, в фазу гнойно-септических осложнений ожоговой болезни.

Предложенный алгоритм профилактики и терапии ГН позволяет безопасно устранить это осложнение у большинства пациентов (70 %) в течение 2–3 суток. При использовании данной консервативной схемы купирования ГН отмечен темп выведения натрия 0,3–0,4 ммоль/л в час, или 7,2–10 ммоль/л в сутки. При этом не отмечено ни одного случая развития полиурии, гипокалиемии или нарушений клиренса креатинина. Темп диуреза составлял 0,6–1,5 мл/кг массы тела в час, клиренс креатинина – 85–110 мл/мин.

В семи случаях использовали заместительную почечную терапию, основным критерием ранней инициации которой было нарастание ГН

до 160–163 ммоль/л несмотря на использование консервативных методов коррекции. Во всех случаях достигнута положительная динамика и устранение критической ГН.

Обсуждение

Известным эффектом фуросемида при болюсном введении является эффект «рикошета», когда натрийурез резко снижается. Титрованное введение малых доз используется в интенсивной терапии в основном для управления гидробалансом, но нет исследований, посвященных профилактике и коррекции ГН с помощью малых доз фуросемида при титрованном введении. Данное исследование показало, что именно фуросемид при введении в малых дозах наиболее эффективно и безопасно реализует свой натрийуретический эффект.

При оценке путей профилактики и коррекции ГН у больных в критическом состоянии принимаются во внимание фундаментальные принципы водно-солевого обмена [4]. Согласно этим законам быстрое межклеточное перемещение воды способно вызвать клеточное повреждение, поэтому снижение содержания натрия рекомендовано не быстрее 0,5 ммоль/л в час во избежание развития отека мозга. Таким образом, полученный темп выведения натрия (0,3–0,4 ммоль/л в час или 7,2–10 ммоль/л в сутки) соответствует международным рекомендациям коррекции водно-электролитных нарушений.

Изменения концентрации альдостерона в острый период ожоговой травмы отмечены рядом авторов [2, 8]. Однако, как отмечено ранее, это не привело к применению другой тактики ведения ожоговых больных с критической ГН. Причина, по-видимому, состоит в том, что изменения содержания гормона происходили в рамках общепринятой клинической биохимией нормы. Кроме того, увеличение отмечено только на третьей сутки после травмы с нормализацией уже к пятым суткам. Между тем острейший период тяжелой термической травмы характеризуется крайним напряжением в работе надпочечников, и превышение нормальных значений концентрации альдостерона маловероятно. Поэтому достоверное возрастание содержания гормона (почти в 7 раз) по сравнению с исходным следует принимать во внимание. Характерно также, что именно с конца третьих суток после травмы обычно отмечается нарастание уровня натрия сыворотки крови. Кроме всего, необходимо учитывать и иные эффекты альдостерона, а именно активацию системной воспалительной реакции и участие в развитии синдрома полиорганной недостаточности. По-

этому назначение спиронолактона начиная с третьих суток, безусловно, оправдано. Характерно, что наилучшие результаты получены именно при одновременном использовании энтеральной регидратации, фуросемида и спиронолактона. Используемый алгоритм позволил существенно снизить риск развития ГН, синдрома полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, летального исхода.

Заключение

Достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови по сравнению с исходным значением отмечается на третьи сутки после тяжелой термической травмы, со снижением до первоначальной величины к пятым суткам. Поэтому использование спиронолактона у больных с тяжелой термической травмой необходимо начинать сразу после стабилизации гемодинамики и выведения из шока, т.е. с третьих суток после травмы. Кроме того, внутривенное титрованное введение малых доз фуросемида также позволяет добиться устойчивого натрийуретического действия без эффекта «рикошета».

Комбинированное применение дополнительной энтеральной регидратации (вода 20–30 мл/кг массы тела в сутки), раннего назначения спиронолактона (200–300 мг в сутки) и титрованного введения фуросемида (60–100 мг в сутки) позволило у больных с тяжелой термической травмой преодолеть выраженную ГН (концентрация Na в плазме крови более 150 ммоль/л) в 2/3 случаев. В комплексе со своевременным использованием заместительных методов почечной терапии данный алгоритм позволяет устранить критическую ГН у большинства пациентов с тяжелой термической травмой.

Список литературы / References

1. Ушакова Т.А., Алексеев А.А. Гиперосмолярный синдром при ожоговой травме. Лаб. диагностика. 2015; (6): 44–48.

Ushakova T.A., Alekseev A.A. Hyperosmolar syndrome in burn trauma. *Laboratornaya diagnostika = Laboratory Diagnostics*. 2015; (6): 44–48. [In Russian].

2. Lin M., Liu S.J., Lim I.T. Disorders of water imbalance. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2005; 23 (3): 749–770. doi: 10.1016/j.emc.2005.03.001

3. Maggiore U., Picetti E., Antonucci E., Parenti E., Regolisti G., Mergoni M., Vezzani A., Cabassi A., Fiaccadori E. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit. Care Med.* 2009; 13 (4): 110–115. doi: 10.1186/cc7953

4. Adrogué H.J., Madias N.E. Hypernatremia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 342: 1493–1499. doi: 10.1056/NEJM200005183422006

5. Stollwerck P.L., Stang F.H., Kolios G., Lange T., Mailänder P., Siemers F. Progressive fluid removal can avoid electrolyte disorders in severely burned patients. *Ger. Med. Sci.* 2011; 57 (3): 30–49. doi: 10.3205/000136

6. Фисталь Э.Я., Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Арефьев В.В. Патогенез, классификация, диагностика и лечение отека у обожженных. *Комбустиология*. 2008; (34). URL: <http://combustiolog.ru/journal/patogenez-klassifikatsiya-diagnostika-i-lechenie-otychnogo-sindroma-u-obozhzhyonny-h/>

Fistal A.Ya., Speranskiy I.I., Samoylenko G.E., Arefyev V.V. Pathogenesis, classification and treatment of edema syndrome in burn injury. *Combustiology = Combustiology*. 2008; (34): URL: <http://combustiolog.ru/journal/patogenez-klassifikatsiya-diagnostika-i-lechenie-otychnogo-sindroma-u-obozhzhyonny-h/> [In Russian].

7. Dolecek R. Endocrine changes after burn trauma. *Keio J. Med.* 1989; 38 (3): 262–276. doi: 10.2302/kjm.38.262

8. Griffiths R.W., Millar J.G., Albano J., Shakespeare P.G. Observations on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system after low volume colloid resuscitation for burn injury. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1983; 65 (4): 212–215.

9. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Шлык И.В., Левин Г.Я., Ушакова Т.А., Тюрников Ю.И., Богданов С.Б., Бобровников А.Э. Диагностика и лечение ожогового шока: Клинические рекомендации. М., 2014. 17 с.

Alexeyev A.A., Krutikov M.G., Shlyk I.V., Levin G.Ya., Ushakova T.A., Tyurnikov Yu.I., Bogdanov S.B., Bobrovnikov A.E. Diagnosis and treatment of burn shock: clinical recommendations. Moscow, 2014. 17 p. [In Russian].

10. Singer P., Berger M.M., van den Berghe G., Bido G., Calder P., Forbes A., Griffiths R., Kreyman G., Leverve X., Pichard C., ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition. *Clin. Nutr.* 2009; 28 (4): 387–400. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.024

Сведения об авторах:

Игорь Юрьевич Саматов, e-mail: isamatov67@gmail.com

Анна Леонидовна Вейнберг, e-mail: anna1978@ngs.ru

Елена Ивановна Стрельцова, к.м.н., e-mail: eistreltsova@mail.ru

Евгений Иванович Верещагин, д.м.н., проф., e-mail: eivv1961@gmail.com

Information about the authors:

Igor Yu. Samatov, e-mail: isamatov67@gmail.com

Anna L. Weinberg, e-mail: anna1978@ngs.ru

Elena I. Streltsova, candidate of medical sciences, e-mail: eistreltsova@mail.ru

Eugeny I. Vereshchagin, doctor of medical science, professor, e-mail: eivv1961@gmail.com

Поступила в редакцию 19.09.2019

После доработки 21.12.2019

Принята к публикации 12.05.2020

Received 19.09.2019

Revision received 21.12.2019

Accepted 12.05.2020