

УДК 616-008.64-08-007.1-06

DOI: 10.22141/2224-0586.1.80.2017.94461

Малыш И.Р., Згржебловская Л.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф,
г. Киев, Украина

Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Киев, Украина

Показатели корреляционной зависимости у пострадавших с развитием синдрома полиорганной недостаточности

Резюме. Статья посвящена изучению корреляционной зависимости между кумулятивными дозировками коллоидов и кристаллоидов и показателями жизненно важных функций на 12-е сутки посттравматического периода. Анализ корреляционной зависимости показал, что кумулятивная доза коллоидов тесно соотносится с показателями объема и баланса внеклеточной жидкости, показателями вентиляции и газообмена. Это, по-видимому, связано с тем, что проникновение молекул коллоидов во внесосудистое пространство на фоне синдрома капиллярной утечки способствует усилению выраженности интерстициальной гидратации, нарушению процессов газообмена. При изучении показателей функции почек выявлена тесная отрицательная корреляция между кумулятивной дозой коллоидов и показателями фильтрационного градиента, скоростью гломерулярной фильтрации и тесная положительная — с уровнем креатинина в сыворотке крови. При исследовании показателей иммунного статуса оказалось, что отмечается тесная отрицательная корреляция между кумулятивной дозой коллоидов и фагоцитарным показателем и величиной фагоцитарного числа. По-видимому, фагоцитирование молекул коллоидов, находящихся в интерстиции, клетками моноцитарно-макрофагальной системы вызывает в дальнейшем значительные нарушения фагоцитоза, а затем, вероятно, и антигенной презентации. При изучении корреляционной зависимости между кумулятивной дозой кристаллоидов и показателями основных жизненно важных функций оказалось, что практически отсутствовала тесная корреляция, за исключением уровней натрия и хлоридов в сыворотке крови.

Ключевые слова: политравма; синдром полиорганной недостаточности; коллоиды; кристаллоиды; корреляция

Введение

Основной причиной летальности у тяжело травмированных является развитие в раннем посттравматическом периоде синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [1, 2]. Одной из важнейших, неотъемлемых составляющих интенсивной терапии СПОН является инфузионная терапия.

Наиболее всеобъемлющие данные Кокрановской библиотеки свидетельствуют о том, что относительный риск смерти при инфузии гидроксиэтилкрахмалов по сравнению с кристаллоидами

составляет 1,05 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–1,75); для декстранов — 1,24 (95% ДИ 0,94–1,65); для препаратов желатина — 0,9 (95% ДИ 0,49–1,72) [3, 4]. Таким образом, эксперты считают, что проведение инфузионной терапии коллоидами не сопровождается снижением летальности у критических пациентов в целом и в подгруппах пациентов с травмами, ожогами, обширными оперативными вмешательствами [5]. Так, поскольку метаанализ показал, что 95% ДИ включает относительный риск смерти по причине, возможно,

© «Медицина неотложных состояний», 2017

© Издатель Заславский А.Ю., 2017

© «Emergency Medicine», 2017

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для корреспонденции: Малыш Игорь Ростиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина; e-mail: irmalysh@ukr.net

For correspondence: Ihor Malysh, MD, PhD, Professor of the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: irmalysh@ukr.net

проведения реанимации синтетическими коллоидами, что вызывает существенное увеличение летальности, следует признать, что нет достаточной доказательной базы в пользу синтетических коллоидов до тех пор, пока не будут проведены большие рандомизированные долгосрочные исследования [6, 7].

Цель: изучение корреляционной зависимости между кумулятивными дозировками коллоидов и кристаллоидов и показателями жизненно важных функций на 12-е сутки посттравматического периода.

Материалы и методы

Обследовано 100 пострадавших с тяжелой политравмой в возрасте от 15 до 60 лет. Тяжесть травмы по шкале ISS составляла $42,0 \pm 3,9$ балла, а тяжесть состояния этих пострадавших при поступлении по шкале APACHE-2 — $36,0 \pm 4,9$ балла. В исследование были включены больные, у которых посттравматический период осложнился развитием СПОН.

В постшоковом периоде, то есть в течение 2–12 суток посттравматического периода, у пострадавших 1-й группы ($n = 100$) использовалась следующая стратегия инфузионно-трансфузионной терапии: введение сбалансированных растворов кристаллоидов (раствор Хартманна) в дозе 22,15–27,84 мл/кг/сут (в зависимости от темпа диуреза и выраженности гипертермии, потерь по дренажам и назогастральному зонду); коллоидов (гидроксипроксиэтилкрахмалы 130/0,4) 3,72–7,95 мл/кг/сут (в зависимости от уровня центрального венозного давления и динамических показателей преднагрузки); трансфузия эритроцитарной массы при уровне гемоглобина менее 70 г/л; трансфузия плазмы при наличии клинических признаков коагулопатии и уровне активированного частичного тромбопластинового времени более 45 с, протромбинового времени более 25 с, фибриногена менее 2 г/л. Целевой уровень центрального венозного давления при проведении инфузионной терапии составлял 12 мм рт.ст. При сохраняющейся у пациентов гипотензии, то есть при наличии среднего артериального давления менее 65 мм рт.ст., несмотря на проведенную инфузионную терапию, коррекцию анемии, мы начинали введение вазопрессоров. Для поддержания должного уровня среднего артериального давления на фоне адекватной волеической коррекции использовали допамин в концентрации 4 мг/мл, дозировки вводимого допамина для поддержания уровня среднего артериального давления выше 65 мм рт.ст. варьировали от 2,5 до 25 мкг/кг/мин. При наличии у пациентов уровня сатурации в верхней полой вене менее 70 % и сердечного индекса менее $3,5 \text{ л/мин/м}^2$ мы использовали введение добутамина в дозировках 1–20 мкг/кг/мин. Критерием адекватности подобранной дозы добутамина было достижение сердечного индекса более 4 л/мин/м^2 , уровня сатурации крови в верхней полой вене более 70 %, транспорта кислорода свыше 550 мл/мин/м^2 .

У всех пострадавших проводилось изучение показателей корреляций между кумулятивной дозой коллоидов, кристаллоидов и параметрами центральной и периферической гемодинамики, транспорта и потребления кислорода, показателями вентиляции и газообмена, функциональными показателями кишечника и почек, данными иммунного ответа.

Результаты обработаны с помощью компьютерной программы Excel. Для описания линейной связи количественных признаков при условии нормального распределения значений признака в группах мы использовали коэффициент корреляции Пирсона. Его величина вычислялась по формуле:

$$r = \frac{\sum (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum (X - \bar{X})^2 \times \sum (Y - \bar{Y})^2}}$$

где \bar{X} и \bar{Y} — средние значения переменных X и Y . Коэффициент корреляции принимал значения от -1 до $+1$ — чем теснее связь, тем больше абсолютная величина коэффициента корреляции, знак показывал направление связи: $r > 0$ означает прямую корреляцию, $r < 0$ — обратную. Достоверность различий оценивали с использованием дисперсионного анализа повторных изменений, достоверность различий повторных изменений оценивали с помощью t -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Мы решили выяснить, как влияет качество инфузионной терапии на показатели основных жизненно важных функций. Для этого мы исследовали корреляционную зависимость между кумулятивными дозировками коллоидов и кристаллоидов и показателями жизненно важных функций на 12-е сутки посттравматического периода.

Анализ корреляционной зависимости показал, что кумулятивная доза коллоидов тесно соотносится на 12-е сутки исследования с показателями объема и баланса внеклеточной жидкости, что, по видимому, связано с тем, что проникновение молекул коллоидов во внесосудистое пространство на фоне синдрома капиллярной утечки способствует усилению выраженности интерстициальной гидратации.

Увеличение интерстициальной гидратации объясняет и наличие тесной корреляции между кумулятивной дозой коллоидов и температурными градиентами. Наличие периферических отеков, по видимому, увеличивает расстояние между капиллярами и затрудняет перфузию тканей. Тесная как положительная, так и отрицательная корреляция была обнаружена и при сопоставлении кумулятивной дозы коллоидов и показателей газообмена. Вероятно, попадание молекул коллоидов в легочный интерстиций в значительной степени нарушает газообмен.

При исследовании показателей внутрибрюшного и абдоминального перфузионного давления мы определили, что они не соответствуют некоторым

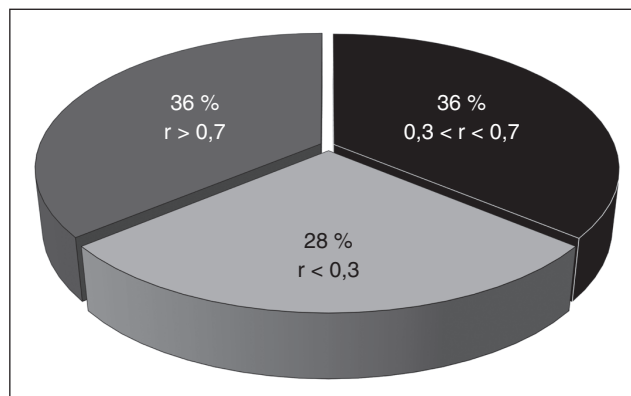


Рисунок 1. Диаграмма корреляции между кумулятивной дозой коллоидов и показателями основных жизненно важных функций

данным классических работ по интенсивной терапии [8], хотя эти исследования были посвящены проблеме увеличения внутрибрюшного давления сразу после проведения большеобъемной реанимации при ожоговом шоке. Насколько корректна экстраполяция периода ожогового шока на длительный период СПОН, пока еще непонятно. В наших исследованиях оказалось, что чем больше была кумулятивная доза коллоидов, тем выше был уровень внутрибрюшного давления и ниже уровень абдоминального перфузионного давления. При изучении показателей функции почек отмечена тесная отрицательная корреляция между кумулятивной дозой коллоидов и показателями фильтрационного градиента, скоростью гломерулярной фильтрации и тесная положительная — с уровнем креатинина

Таблица 1. Показатели корреляционной зависимости между кумулятивной дозой коллоидов и показателями основных жизненно важных функций у пострадавших с развитием СПОН

Показатель	r	Показатель	r
Частота сердечных сокращений	0,65	Фракция шунтирования	0,75
Среднее артериальное давление	0,32	Статический комплаенс	-0,64
Ударный объем	0,26	Динамический комплаенс	-0,63
Сердечный индекс	0,29	Внутрибрюшное давление	0,72
Ударный индекс	0,27	Абдоминальное перфузионное давление	-0,71
Мощность сократимости левого желудочка	0,31	Фильтрационный градиент	-0,70
Минутный объем кровообращения	0,29	Скорость клубочковой фильтрации	-0,80
Общее периферическое сопротивление	0,24	Уровень креатинина в сыворотке крови	0,78
Объем циркулирующей крови	0,21	Уровень мочевины в сыворотке крови	0,56
Объем внеклеточной жидкости	0,89	Темп диуреза	-0,28
Баланс внеклеточной жидкости	0,92	Уровень натрия в сыворотке крови	0,74
Транспорт кислорода	0,27	Уровень калия в сыворотке крови	-0,33
Потребление кислорода	0,33	Уровень хлоридов в сыворотке крови	0,71
Индекс экстракции кислорода	0,32	Лейкоцитоз	0,11
Сатурация крови в верхней полой вене	0,34	Общий уровень лимфоцитов	-0,34
Различие напряжения CO ₂ в венозной и артериальной крови	0,66	T-лимфоциты	-0,45
Различие напряжения O ₂ в артериальной и венозной крови	0,32	T-хелперы	-0,46
ВЕ артериальной крови	0,23	T-супрессоры	0,33
Лактат артериальной крови	0,24	T-киллеры	0,28
Градиент между периферической температурой и температурой окружающей среды	-0,71	B-лимфоциты	-0,46
Градиент между центральной и периферической температурой	0,73	IgG	-0,41
Градиент между периферической температурой и температурой большого пальца руки	0,72	IgA	-0,23
Соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси	-0,78	IgM	-0,18
Соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови с напряжением кислорода в альвеолярном газе	-0,82	Фагоцитарный показатель	-0,79
Альвеоло-артериальная разница	0,84	Фагоцитарное число	-0,82

в сыворотке крови. При изучении показателей иммунного статуса оказалось, что отмечается тесная отрицательная корреляция между кумулятивной дозой коллоидов и фагоцитарным показателем и величиной фагоцитарного числа. По-видимому, фагоцитирование молекул коллоидов, находящихся в интерстиции, клетками моноцитарно-макрофагальной системы вызывает в дальнейшем значительные нарушения фагоцитоза, а затем, вероятно, и антигенной презентации.

На следующем этапе мы исследовали показатели корреляционной зависимости между кумулятивной дозой кристаллоидов и показателями основных жизненно важных функций на 12-е сутки исследования, что представлено в табл. 2.

Интересные данные получены при изучении корреляционной зависимости между кумулятивной дозой кристаллоидов и показателями основных жизненно важных функций. Как оказалось, между ними практически отсутствовала тесная корреляция, за исключением уровней натрия и хлоридов в сыворотке крови. Удивительно, но, вопреки нашим классическим представлениям, нами не было выявлено тесной взаимосвязи между кумулятивной дозой кристаллоидов и показателями газообмена. Объяснением этому, вероятно, служит тот факт, что современные исследования на сегодняшний день свидетельствуют о том, что при наличии синдрома системного воспалительного ответа и СПОН эндотелиальная проницае-

Таблица 2. Показатели корреляционной зависимости между кумулятивной дозой кристаллоидов и показателями основных жизненно важных функций у пострадавших с развитием СПОН на 12-е сутки исследования

Показатель	r	Показатель	r
Частота сердечных сокращений	-0,35	Фракция шунтирования	-0,25
Среднее артериальное давление	0,52	Статический комплаенс	0,14
Ударный объем	0,56	Динамический комплаенс	0,13
Сердечный индекс	0,49	Внутрибрюшное давление	0,56
Ударный индекс	0,37	Абдоминальное перфузионное давление	0,51
Мощность сократимости левого желудочка	0,34	Фильтрационный градиент	0,74
Минутный объем кровообращения	0,33	Скорость клубочковой фильтрации	0,75
Общее периферическое сопротивление	0,24	Уровень креатинина в сыворотке крови	-0,71
Объем циркулирующей крови	0,19	Уровень мочевины в сыворотке крови	-0,72
Объем внеклеточной жидкости	0,29	Темп диуреза	0,41
Баланс внеклеточной жидкости	0,34	Уровень натрия в сыворотке крови	-0,71
Транспорт кислорода	0,29	Уровень калия в сыворотке крови	0,33
Потребление кислорода	0,28	Уровень хлоридов в сыворотке крови	-0,73
Индекс экстракции кислорода	0,29	Лейкоцитоз	-0,14
Сатурация крови в верхней полой вене	0,25	Общий уровень лимфоцитов	0,24
Различие напряжения CO ₂ в венозной и артериальной крови	0,31	T-лимфоциты	0,35
Различие напряжения O ₂ в артериальной и венозной крови	0,29	T-хелперы	0,36
ВЕ артериальной крови	0,28	T-супрессоры	0,23
Лактат артериальной крови	0,31	T-киллеры	0,18
Градиент между периферической температурой и температурой окружающей среды	0,43	B-лимфоциты	0,26
Градиент между центральной и периферической температурой	-0,23	IgG	0,11
Градиент между периферической температурой и температурой большого пальца руки	-0,22	IgA	0,13
Соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси	0,21	IgM	0,21
Соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови с напряжением кислорода в альвеолярном газе	0,23	Фагоцитарный показатель	0,19
Альвеолоартериальная разница	-0,24	Фагоцитарное число	0,20

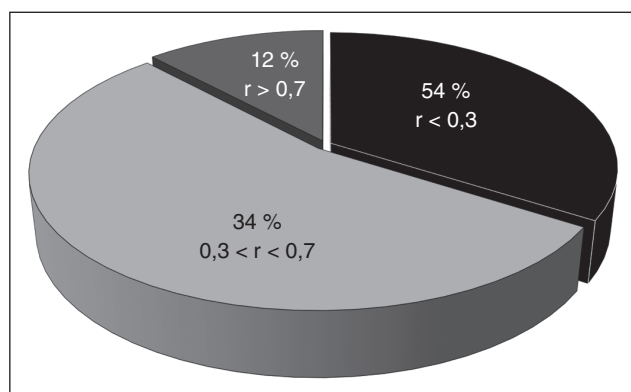


Рисунок 2. Диаграмма корреляции между кумулятивной дозой кристаллоидов и показателями основных жизненно важных функций на 12-е сутки исследования

мость значимо увеличена, фильтрация жидкости и абсорбция тонко регулируются такими активными механизмами, как трансэндотелиальный транспорт протеинов; изменение межклеточного тока жидкости; реабсорбция жидкости в тканях с помощью сложных механизмов [9]. В свете последних исследований коллоидно-онкотическое давление утрачивает свою значимость как основной предопределяющий фактор микрососудистого тока жидкости [9].

Кроме того, если при анализе взаимосвязи между кумулятивной дозой коллоидов и показателями фильтрационного градиента и уровнем гломерулярной фильтрации выявлена тесная отрицательная корреляция, то при анализе взаимосвязи с кумулятивной дозой кристаллоидов — положительная. В то же время при исследовании корреляционной зависимости между кумулятивными дозами коллоидов и кристаллоидов и уровнями креатинина, мочевины, натрия, хлоридов в сыворотке крови выявлена прямо противоположная картина. Как оказалось, увеличение кумулятивной дозы коллоидов сопровождается повышением уровней креатинина, мочевины, натрия, хлоридов в сыворотке крови, в то время как увеличение кумулятивной дозы кристаллоидов — наоборот, снижением вышеперечисленных показателей. При изучении взаимосвязи между показателями неспецифического, клеточного и гуморального иммунитета и кумулятивной дозой кристаллоидов тесной корреляции выявлено не было.

Выводы

1. Изучение корреляционной зависимости показало, что кумулятивная доза коллоидов была тесно связана на 12-е сутки исследования с показателями объема и баланса внеклеточной жидкости, показателями вентиляции и газообмена, что, по-видимому, объясняется тем, что проникновение молекул коллоидов во внесосудистое пространство на фоне синдрома капиллярной утечки способствовало усилению выраженности интерстициальной гидратации, нарушению процесса газообмена.

2. При изучении показателей функции почек выявлена тесная отрицательная корреляция между кумулятивной дозой коллоидов и показателями фильтрационного градиента, скоростью гломерулярной фильтрации и тесная положительная — с уровнем креатинина в сыворотке крови.

3. При исследовании показателей иммунного статуса оказалось, что отмечается тесная отрицательная корреляция между кумулятивной дозой коллоидов и фагоцитарным показателем и величиной фагоцитарного числа. По-видимому, фагоцитирование молекул коллоидов, находящихся в интерстиции, клетками моноцитарно-макрофагальной системы вызывает в дальнейшем значительные нарушения фагоцитоза, а затем, вероятно, и антигенной презентации.

4. При изучении корреляционной зависимости между кумулятивной дозой кристаллоидов и показателями основных жизненно важных функций оказалось, что между ними практически отсутствовала тесная корреляция, за исключением уровней натрия и хлоридов в сыворотке крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Alderson P., Bunn F., Lefebvre C., Li W.P., Li L., Roberts I. et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 4. — P. 1208-1211.
2. Choi P.T., Yip S., Quinonez L.G., Cook D. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 27. — P. 200-210.
3. Schierhout G., Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials // *BMJ.* — 2002. — Vol. 36. — P. 96-104.
4. Wilkes M.M., Navickis R. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 35, № 3. — P. 149-164.
5. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. // *Surgery.* — 2010. — Vol. 105, № 1. — P. 65-67.
6. Perel P., Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 4. — P. 567-580.
7. Schneeberger E.E., Lynch R.D., Neary B.A. Interaction of native and chemically modified albumin with pulmonary microvascular endothelium // *Am. J. Physiol.* — 2010. — Vol. 258. — P. 89-98.
8. Kirkpatrick A.W., Balogh Z., Ball C.G. The secondary abdominal compartment syndrome: iatrogenic or unavoidable? // *J. Am. Coll. Surg.* — 2006. — Vol. 202. — P. 668-679.
9. Michel C.C. Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years // *Exp. Physiol.* — 2012. — Vol. 82, № 1. — P. 1-30.

Получено 05.12.2016 ■

Малиш І.Р., Згржебловська Л.В.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, м. Київ, Україна

Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна

Показники кореляційної залежності в постраждалих із розвитком синдрому поліорганної недостатності

Резюме. Стаття присвячена вивченню кореляційної залежності між кумулятивними дозами колоїдів, кристалоїдів та показниками життєво важливих функцій на 12-ту добу посттравматичного періоду. Аналіз кореляційної залежності показав, що кумулятивна доза колоїдів тісно співвідносилася з показниками об'єму та балансу поза-клітинної рідини, показниками вентиляції та газообміну. Це, можливо, пов'язано з тим, що проникнення молекул колоїдів у позасудинний простір на фоні синдрому капілярного витoku сприяло посиленню вираженості інтерстиціальної гідратації, порушенню процесів газообміну. При вивченні показників функцій нирок виявлено тісну негативну кореляцію між кумулятивною дозою колоїдів та показниками фільтраційного градієнта, швидкістю гломерулярної фільтрації та тісну позитивну — між рівнем

креатиніну в сироватці крові. При дослідженні показників імунної відповіді виявилось, що відмічається тісна негативна кореляція між кумулятивною дозою колоїдів і фагоцитарним показником та величиною фагоцитарного числа. Мабуть, фагоцити молекул колоїдів, що перебувають в інтерстиціальному просторі, клітинами моноцитарно-макрофагальної системи викликає в подальшому значні порушення фагоцитозу, а потім, ймовірно, і антигенної презентації. При вивченні кореляційної залежності між кумулятивною дозою кристалоїдів та показниками основних життєво важливих функцій виявлено, що практично була відсутня тісна кореляція, за винятком рівнів натрію та хлоридів у сироватці крові.

Ключові слова: політравма; синдром поліорганної недостатності; колоїди; кристалоїди; кореляція

I.R. Malysh, L.V. Zgrzheblovskaya

Shupyk Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Ukrainian Scientific Practical Center of Emergency Medicine and Medicine of Disaster, Kyiv, Ukraine

Kyiv City Clinical Emergency Care Hospital, Kyiv, Ukraine

The correlation indices in patients with multiorgan dysfunction syndrome

Abstract. The article is devoted to the investigation of correlation levels between colloids and crystalloids and different physiologic variables on the 12th day after injury. The study suggested that cumulative dose of colloids tightly interrelated with extravascular fluid volume and balance, parameters of ventilation and gas exchange. It was likely associated with colloid molecules penetration against capillary flow syndrome promoting increased interstitial hydration, impaired respiratory metabolism. The examination of renal functioning found out negative interrelation between colloids cumulative dose and filtration

gradient, glomerular filtration rate and positive interrelations with blood serum creatinine levels. Perhaps, englobing of colloid molecules in interstitial space by the cells of monocyte-macrophage system results in severe impairment of phagocytosis along with the further antigen presentation. The investigation of immune response has shown that there is negative correlation between cumulative doses of colloids and activity of innate immunity, except for sodium and chloride blood levels.

Keywords: multiple injury; multiorgan dysfunction syndrome; colloids; crystalloids; correlation