

С.С. Степанов<sup>3</sup>, А.О. Гирш<sup>3</sup>, М.М. Стуканов<sup>1</sup>,  
Г.В. Леонов<sup>1</sup>, А.И. Малюк<sup>2</sup>, Р.В. Еселевич<sup>3</sup>, К.К. Козлов<sup>3</sup>

## Влияние программ инфузионной терапии на показатели гомеостаза у пациентов, страдающих шокогенной травмой, с позиций статистической достоверности

<sup>1</sup>Станция скорой медицинской помощи, Омск

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова, Омск

<sup>3</sup>Омский государственный медицинский университет, Омск

**Резюме.** С позиций статистической достоверности рассматривается влияние различных программ инфузионной терапии на показатели гомеостаза пациентов, страдающих шокогенной травмой. Выявлено, что при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии у пациентов, страдающих тяжелым травматическим шоком, на фоне проведения алгоритмированных противошоковых мероприятий на догоспитальном и госпитальном этапах отмечаются значимые индивидуальные интервалы исследуемых параметров гомеостаза, что свидетельствует о выраженных персонализированных нарушениях показателей, отражающих функции органов и систем больных. Разброс в каноническом пространстве исследуемых параметров у пациентов увеличивался через 12 часов после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии. Проводимая противошоковая терапия способствовала тому, что распределение пациентов всех трех групп в каноническом пространстве после первых суток динамически уплотнялось, что свидетельствовало о снижении различий между пациентами каждой группы в процессе лечения. Проведенные кластерный анализ и многомерное шкалирование позволили выявить многостороннюю динамику особенности связей между независимыми переменными при проведении различных программ инфузионной терапии. При поступлении пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии отмечалась практически одинаковая направленность особенностей связей между независимыми переменными, однако в процессе лечения регистрировалась их полярность. Это свидетельствует о том, что программа инфузионной терапии у пациентов, страдающих тяжелым травматическим шоком, должна проводиться с учетом динамики индивидуальных нарушений исследуемых параметров гомеостаза. Статистически доказано, что различные программы инфузионной терапии совершенно по-разному влияют на показатели гомеостаза. Достоверно выявлено, что использование у данной категории пациентов стерофундина изотонического и 4% модифицированного желатина является наиболее действенной и безопасной схемой волемиического возмещения.

**Ключевые слова:** травматический шок, шокогенная травма, гомеостаз, инфузионная терапия, каноническое пространство, кластерный анализ, многомерное шкалирование, системный статистический анализ.

**Введение.** Несмотря на значительное количество клинических исследований, проблема оптимальной схемы волемиического возмещения у больных, страдающих травматическим шоком, до сих пор не имеет окончательного решения [1]. На сегодняшний день имеются немногочисленные данные о влиянии вариантов инфузионной терапии на параметры гомеостаза у больных, страдающих травматическим шоком [4]. Однако в настоящее время практически не существует исследований, направленных на определение динамики как внутренних связей показателей гомеостаза, так и связей между ними по временным точкам при проведении различных вариантов волемиического возмещения у данной категории больных.

**Цель исследования.** Изучение структуры стохастических (случайных) связей между независимыми переменными (показателями гомеостаза), характеризующими состояние основных систем жизнеобеспечения у пациентов, страдающих шоко-

генной травмой, в зависимости от проводимых вариантов инфузионной терапии на догоспитальном и госпитальном этапах для достоверного определения наиболее благоприятной программы жидкостного обеспечения.

**Материалы и методы.** Использованы результаты проспективного клинического рандомизированного (методом конвертов) исследования, выполненного у 75 пациентов (средний возраст 28,1±1,9 года), страдающих тяжелым травматическим шоком, которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) городской клинической больницы (ГКБ) № 1 им. А.Н. Кабанова. Все пациенты были распределены на три группы (по 25 человек в каждой) в зависимости от проводимой инфузионной терапии на догоспитальном и госпитальном этапах лечения. Инфузионная терапия в 1-й группе проводилась кристаллоидным раствором 0,9% натрия хлорида и коллоидным раствором 6%

гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 200/0,5, во 2-й группе – кристаллоидным раствором 0,9% натрия хлорида и коллоидным раствором 4% модифицированного желатина (МЖ), в 3-й группе – кристаллоидным раствором стерофундина изотонического и коллоидным раствором 4% МЖ. Соотношение кристаллоидных и коллоидных растворов в программе инфузионной терапии у больных 1-й группы составило 1:1, у пациентов 2-й и 3-й групп – 1:3. Неравнозначность соотношений кристаллоиды/коллоиды у больных была связана с различной терапевтической широтой действия используемых коллоидных растворов, так как, максимальная суточная доза 6% ГЭК 200/0,5 составляет 33 мл/кг массы тела, а 4% МЖ – 150 мл/кг массы тела. Диагноз «травматический шок III степени тяжести» устанавливался на догоспитальном этапе до начала противошоковой терапии при наличии факта травмы в анамнезе болезни и на основании шокового индекса (ШИ)  $\geq 2,9$  (ШИ=частота сердечных сокращений (ЧСС)/систолическое артериальное давление (САД)). Причиной травматического (геморрагического) шока (по Международной классификации болезней 10 пересмотра) у больных была автодорожная травма, приводящая к закрытым и открытым переломам бедренной и/или мало- и большеберцовой костей в сочетании с переломами костей таза и закрытой травмой живота, осложненной повреждением внутренних органов. Помощь всем больным на догоспитальном этапе оказывали по следующему алгоритму:

- временная остановка наружного кровотечения;
- прерывание болевой импульсации с места повреждения с помощью мультимодальной анальгезии;
- ингаляция увлажненного кислорода, а при прогрессировании симптомов острой дыхательной (частота дыхания  $>40$  или  $<10$  в минуту) и/или церебральной ( $<8$  баллов по шкале комы Глазго) недостаточности интубация трахеи и проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- катетеризация центральной вены для проведения инфузионной (кристаллоидно-коллоидной) терапии;
- транспортная иммобилизация;
- использование  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -адреномиметических препаратов для коррекции системной гемодинамики при отсутствии эффекта от волемической нагрузки;
- транспортировка больных в горизонтальном положении;
- телефонограмма в специализированный хирургический стационар от врача скорой медицинской помощи дежурному травматологу и анестезиологу-реаниматологу о тяжести общего состояния больного (степень шока и ориентировочный объем кровопотери по данным ШИ);
- скорейшая транспортировка пострадавшего в специализированное лечебно-профилактическое учреждение.

Все пациенты на догоспитальном этапе получали инфузионную терапию (через катетер, установлен-

ный в подключичной вене), инотропную и сосудистую поддержку (дофамин – 5 мкг/кг мин) вследствие того, что системная гемодинамика не корригировалась с помощью жидкостной нагрузки, а также ИВЛ аппаратом «Chirolog Paravent PAT» фирмы «Chirana» (Словакия) после интубации трахеи. На госпитальном этапе всех больных сразу доставляли в операционную для проведения экстренного оперативного лечения, где продолжали противошоковую терапию, начатую на догоспитальном этапе, вместе с диагностическими (обзорная рентгенография органов грудной клетки, брюшной полости, костей черепа, таза и поврежденных конечностей, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, лапароскопия, биохимические данные, параметры гемостаза, общий анализ крови и мочи, определение группы крови и резус-фактора) исследованиями. Для проведения оперативного лечения проводилась тотальная внутривенная (фентанил + кетамин + сибазон) анестезия с миорелаксантами в условиях ИВЛ воздушно-кислородной смесью. Оперативное лечение проводилось всем 75 больным, его объем зависел от локализации и тяжести травмы, после этого пациенты поступали в ОРИТ, где получали инфузионно-трансфузионную, инотропно-сосудистую, антибактериальную, респираторную и симптоматическую терапию. В первые сутки заместительная терапия анемии и коагулопатии потребления у всех больных проводилась по общепринятым критериям с помощью трансфузии свежезамороженной одногруппной плазмы и эритроцитарной массы. В последующем трансфузионная терапия осуществлялась по результатам параметров коагуляционного гемостаза, уровня гемоглобина и гематокрита. Между исследуемыми группами больных не отмечалось статистически достоверных различий между показателями, на основании которых устанавливался шок и степень его тяжести (это свидетельствовало об их исходной равнозначности), по объему кровопотери на догоспитальном и госпитальном этапах, объему инфузионной терапии на догоспитальном и госпитальном этапах, а также времени от момента начала оказания противошоковых мероприятий до поступления больных в стационар, времени начала оперативного лечения, времени остановки кровотечения. Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст пациентов от 18 до 40 лет; 2) острое начало заболевания; 3) поступление в лечебно-профилактическое учреждение в течение первого часа от момента начала заболевания. Критериями исключения из исследования были: 1) сопутствующая суб- и декомпенсированная хроническая патология почек, печени, сердца, легких; 2) онкопатология в анамнезе; 3) гормонотерапия и химиотерапия в анамнезе; 4) сахарный диабет 1 и 2 типа; 5) терминальное состояние; 6) участие в другом исследовании; 7) аллергические реакции на введение коллоидных растворов гемодинамического типа действия на основе 6% ГЭК 200/0,5 и 4% МЖ; 8) наличие алкогольного и наркотического опьянения.

На догоспитальном этапе САД и диастолическое артериальное давление (ДАД), ЧСС и температуру тела (Т, °С) определяли с помощью гемодинамического монитора «MEC 1200» фирмы «Mindray» (Китай), а на госпитальном этапе – гемодинамическим монитором «ICARD» фирмы «Chirana» (Словакия). Способом тетраполярной реографии с помощью комплекса «Диамант-Р» (Россия) определяли параметры центральной гемодинамики: ЧСС, ударный объем сердца (УОС), минутный объем крови (МОК), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), объем циркулирующей крови (ОЦК). В плазме венозной крови с использованием биохимического анализатора «Huma Laser 2000» фирмы «Human» (Германия) определяли содержание общего белка, лактата, билирубина, креатинина. Определяли pH артериальной и венозной крови с помощью газоанализатора «Medica Easy Blood Gas» фирмы «Medica» (Соединенные Штаты Америки). Кроме того, определяли показатель гематокрита (Ht), количество лейкоцитов и эритроцитов и содержание в них гемоглобина, количество тромбоцитов периферической крови автоматическим гематологическим анализатором «Hemolux 19» фирмы «Mindray» (Китай), а активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и фибриноген- анализатором «Labio 200» фирмы «Mindray» (Китай). Оценивали почасовое мочеотделение. Дисфункцию эндотелия сосудов оценивали путем исследования уровня эндотелина-1 (Э-1) и фактора Виллебранда (ФВ) в сыворотке венозной крови с помощью аппарата «Huma Laser 2000» фирмы «Human» (Германия). Измеряли центральное венозное давление (ЦВД).

Системный статистический анализ результатов исследований проведен с использованием программы «Statistica-8». Для проверки статистических гипотез о виде распределения применяли критерии Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и Лиллиефорса. Признаки вариационных рядов не соответствовали закону нормального распределения, не было равенства дисперсий. Поэтому для последующего анализа использовали методы непараметрической статистики. Для представления количественных данных использовали показатель центральной тенденции в виде медианы (Me) и интерквартильный размах (LQ; UQ). Для парного сравнения изучаемых групп пациентов и в динамике использовался критерий Манна – Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые выборки), дисперсионный анализ (ANOVA) Краскела – Уоллеса и Фридмана. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена. Для объективного сравнения корреляционных матриц и внутренних связей признаков применяли сочетанное использование канонического дискриминантного и кластерного анализа, а также многомерного шкалирования (ММШ) для каждой группы. Это позволило выявить в специальном пространстве (корреляционные матрицы расстояний)

наиболее близко расположенные друг к другу признаки. Различия этого пространственного расположения признаков свидетельствуют об изменении их внутренних связей при проведении различных вариантов инфузионной терапии. Во всех случаях нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Мощность исследований была  $> 0,8$ , что свидетельствовало о достоверности полученных результатов [3]. Исследование проводилось на основании разрешения биоэтического комитета ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова и соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с декларацией всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» [5] и приказом № 266 Минздрава РФ «Правила клинической практики в Российской Федерации» [2].

**Результаты и их обсуждение.** Канонический анализ подтвердил правильный подход к разделению больных на три группы в зависимости от проводимой инфузионной терапии (рис. 1). При поступлении в ОРИТ пациенты исследуемых групп на фоне проводимых схем волеической поддержки имели значительный разброс в пространстве, что свидетельствовало о выраженных персонализированных нарушениях функций органов и систем пациентов в ответ на развитие тяжелого шока. Более того, разброс увеличивался через 12 часов после поступления пациентов в ОРИТ, что связано с прогрессированием развития полиорганных нарушений за счет дисфункции системы кровообращения, почек и гемостаза [7].

Проводимая противошоковая терапия способствовала тому, что распределение пациентов всех трех групп в каноническом пространстве после первых суток динамически уплотнялось. Это свидетельствует о снижении различий между пациентами каждой группы в процессе лечения. То есть пациенты становились более похожими друг на друга по общему состоянию вследствие того, что осуществляемая противошоковая терапия продуктивно корригировала показатели, характеризующие деятельность органов и систем пациентов. Это подтверждалось стабилизацией системной гемодинамики по причине прекращения инотропной и сосудистой поддержки у пациентов 2-й и 3-й групп через  $49,2 \pm 2,1$  и  $48,4 \pm 1,2$  ч соответственно, а у больных 1-й группы – через  $75,1 \pm 1,1$  ч. В эти же сроки у пациентов всех групп восстанавливалось почасовое мочеотделение и регистрировался регресс коагулопатии. Проведенные кластерный анализ и ММШ (рис. 2) позволили при поступлении выявить особенности связей между независимыми переменными.

Так, в кластеры больных 1-й группы входили pH венозной крови, фибриноген, ОЦК, pH артериальной крови, ОПСС, креатинин и ЧСС, АЧТВ, Т тела, Э-1, тромбоциты, общий белок, МОК, УОС и ФВ. В



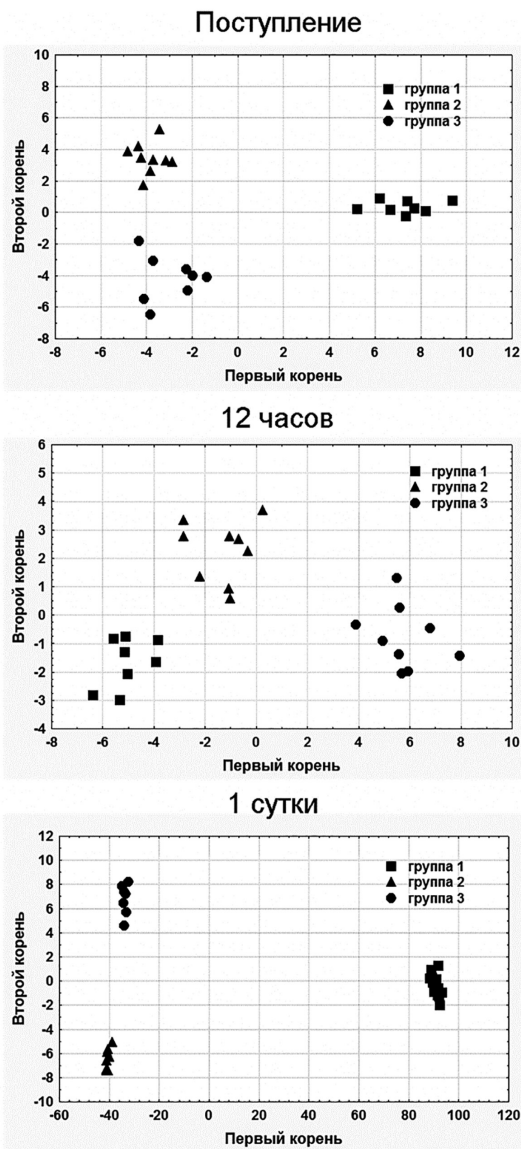


Рис. 1. Распределение пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп в каноническом пространстве при поступлении, через 12 ч и после 1-х суток

кластеры больных 2-й группы включили креатинин, Hb, ОПСС, ЦВД, АЧТВ, ЧСС, общий белок, фибриноген, рН венозной крови и УОС, температуру тела, тромбоциты, Э-1, рН артериальной крови, ОЦК, МОК и ФВ. Кластеры больных 3-й группы содержали фибриноген, креатинин, УОС, температуру тела, рН артериальной крови, Э-1, рН венозной крови, общий белок, АЧТВ, ЦВД, Hb, ОЦК, ОПСС, тромбоциты, ЧСС и ФВ. Выявлено, что проводимая инфузионная терапия у больных, страдающих тяжелым травматическим шоком, должна осуществляться с учетом того, что применяемые инфузионные среды должны увеличивать ОЦК для продуктивной коррекции системной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции, нормализации температуры тела и восстановления почасового мочеотделения, в то же время не оказывая негативного влияния на гемостаз и метаболизм.

Установлено, что при поступлении в ОРИТ пациенты исследуемых групп на фоне проводимой инфузионной терапии статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались только по четырем показателям – Э-1, ЧСС, ЦВД и АЧТВ. Именно эти показатели отражали деятельность системы кровообращения, плазменного гемостаза и эндотелия сосудов, которые при травматическом шоке поражаются первыми и значимо [6, 7]. Через 12 ч (рис. 3) в группах выявлялись совершенно другие, чем при поступлении, кластеры внутренних связей.

Так, в 1-й группе определялись кластеры: 1) ОПСС, ОЦК, АЧТВ, диурез, температура тела и Э-1; 2) ЧСС, Hb, ЦВД и ФВ; во 2-й группе: 1) ОЦК, температура тела и УОС; 2) АЧТВ, диурез, ЦВД и ЧСС; в 3-й группе: 1) ЧСС, диурез, Э-1, Hb, ЦВД и ФВ; 2) температура тела, МОК, ОЦК и УОС. Это свидетельствует о том, что варианты инфузионной терапии, используемые у пациентов 1-й и 2-й групп, оказывают влияние на плазменный гемостаз в отличие от проводимой жидкостной нагрузки у больных 3-й группы. Анализ внутренних связей позволил предположить наличие зависимости функции эндотелия сосудов, температуры тела и мочеотделения от показателей, отражающих работу сердца. В эти же сроки было выявлено, что пациенты всех групп на фоне проводимой инфузионной терапии статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались по следующим показателям: Э-1, ЧСС, ЦВД, АЧТВ, УОС, температура тела, ФВ и ОПСС ( $p < 0,05$ ). Это дало возможность рассматривать программу инфузионной терапии, используемую у больных 3-й группы как наиболее безопасную. Совершенно иная ситуация в отношении внутренних связей регистрировалась в группах через 2 суток (рис. 4).

Так, в 1-й группе были выявлены кластеры: 1) ОЦК и рН артериальной крови; 2) Hb, ЦВД и Э-1; 3) УОС, креатинин и АЧТВ; 4) температура тела и рН венозной крови; 5) тромбоциты, ЧСС, фибриноген, ОПСС и общий белок. Во 2-й группе определялись следующие кластеры: 1) Э-1 и температура тела; 2) ОЦК, УОС, ЦВД, креатинин, АЧТВ, диурез, Hb, тромбоциты и рН артериальной и венозной крови; 3) ЧСС и МОК. Кластеры 3-й группы: 1) УОС, МОК, ОЦК, Hb, общий белок, ЦВД, диурез, ЧСС, тромбоциты, АЧТВ, ФВ, фибриноген и рН артериальной крови; 2) креатинин, ОПСС и рН венозной крови. Это позволило предположить, что проводимая жидкостная нагрузка у пациентов 1-й и 2-й групп в отличие от больных 3-й группы в большей степени оказывает воздействие на гемостаз и метаболизм. Действительно, использование в программе инфузионной терапии растворов ГЭК у пациентов с исходно компенсированным гемостазом вследствие острой кровопотери вызывает прогресс гемостазиологических нарушений [9]. Применение несбалансированных кристаллоидных растворов у больных также оказывает негативное влияние на гемостаз [8]. При этом проводимая инфузионная терапия у пациентов 2-й

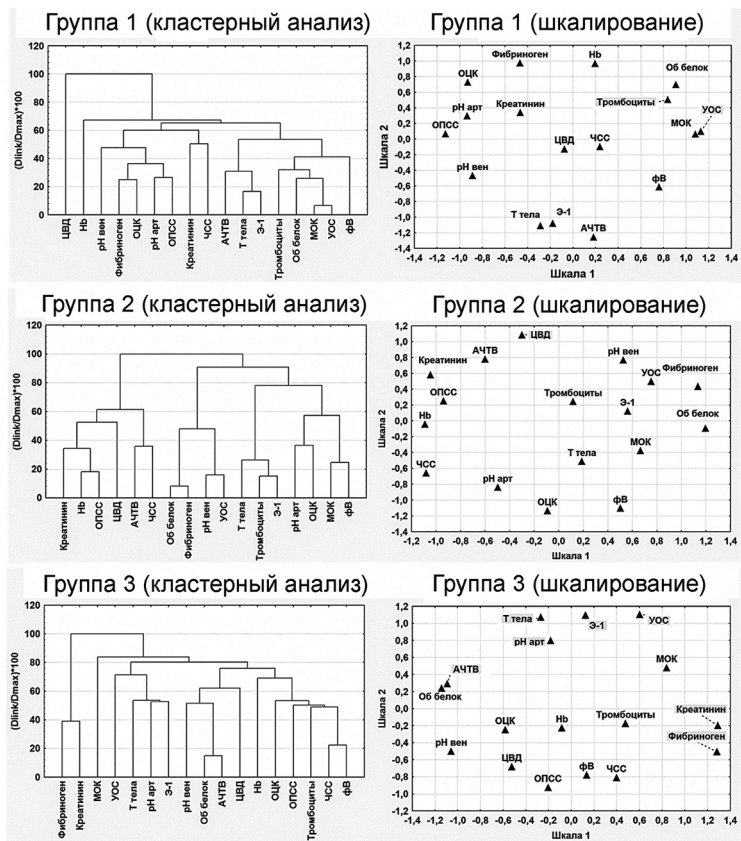


Рис. 2. Кластерный анализ и ММШ независимых переменных пациентов сравниваемых групп при поступлении

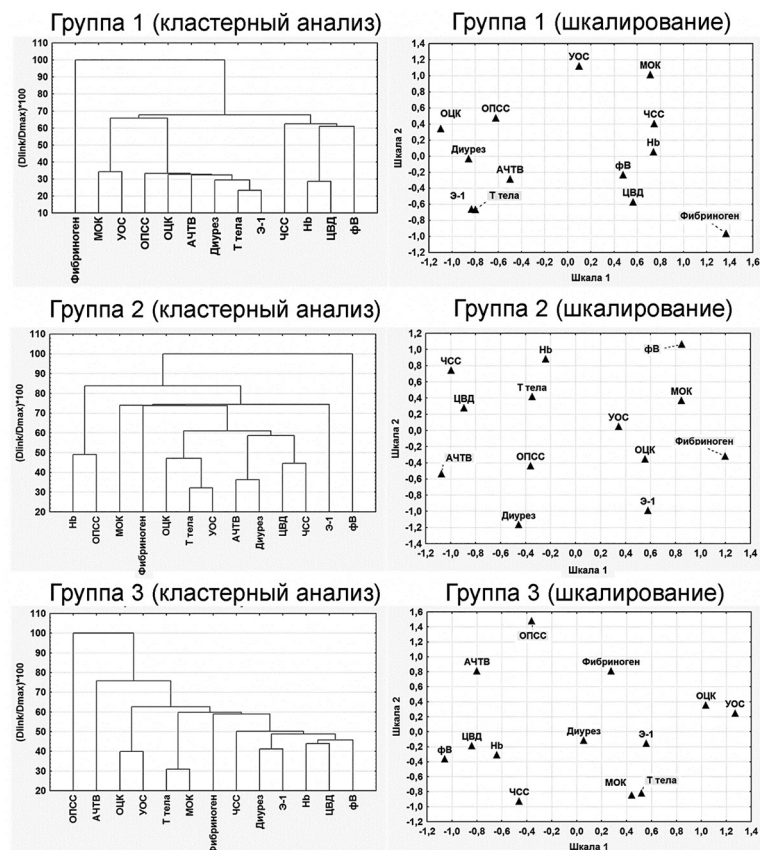


Рис. 3. Кластерный анализ и ММШ независимых переменных пациентов сравниваемых групп через 12 часов



8. Handy, J. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis / J.M. Handy [et. al.] // Br. J. Anaesth. – 2008. – Vol. 101. – P. 141–150.
9. Schramm, S. Impact of the C2/C6 ratio of high-molecular-weight hydroxyethyl starch on pharmacokinetics and blood coagulation in pigs / S. Schramm [et. al.] // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 17. – P. 442–451.
- 

S.S. Stepanov, A.O. Girsh, M.M. Stukanov, G.V. Leonov, A.I. Malyuk, R.V. Eselevich, K.K. Kozlov

**Impact of infusion therapy programs on homeostasis indicators in patients suffering from shockogenic trauma from the point of view of statistical reliability**

***Abstract.** From the point of view of statistical reliability, the influence of various infusion therapy programs on homeostasis indicators of patients suffering from shockogenic trauma is considered. It has been revealed that when entering the intensive care and intensive care department in patients suffering from severe traumatic shock, against the background of algorithms of anti-shock measures at the pre-emergency and hospital stages there are significant individual intervals of examined homeostasis parameters, which indicates expressed personalized disorders of indicators of reflecting function of organs and systems of patients. The variation in the canonical space of the investigated parameters in patients increased after 12 hours, after admission to the intensive care and resuscitation department. Anti-shock therapy contributed to the fact that the distribution of patients of all three groups in the canonical space after the first 24 hours was dynamically compacted, indicating a decrease in differences between patients of each group during the treatment process. Cluster analysis and multi-dimensional scaling revealed the multilateral dynamics of the relationship between independent variables in various infusion therapy programmes. When patients were admitted to the intensive care and intensive care unit, almost the same orientation of the features of connections between independent variables was noted, however, their polarity was recorded during the treatment process. This shows that the infusion therapy program in patients suffering from severe traumatic shock should be carried out taking into account the dynamics of individual disorders of the investigated homeostasis parameters. It has been statistically proven that different infusion therapy programs have very different effects on homeostasis rates. The use of sterofundin isotonic and 4% modified gelatin in this category of patients has been proven to be the most effective and safe volemic recovery scheme.*

**Key words:** traumatic shock, shockogenic injury, homeostasis, infusion therapy, canonical space, cluster analysis, multidimensional scaling, systematic statistical analysis.

Контактный телефон: 8-923-681-40-60; e-mail: agirsh@mail.ru