

На правах рукописи

БЕСЕДИНА

Екатерина Андреевна

**РОЛЬ РЕСПИРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ
ТРАВМОЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ
ПЕРИОДЕ**

3.1.12. — Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург—2024

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

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор

Давыдова Надежда Степановна

Официальные оппоненты:

Гирш Андрей Оттович — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры общей хирургии;

Ярошецкий Андрей Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пульмонологии.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 20___ г. в ___-__ часов на заседании диссертационного совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 21.2.074.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, на сайте УГМУ: www.usma.ru и на сайте ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 20___ г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета 21.2.074.01
доктор медицинских наук, профессор

Куликов

Александр Вениаминович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Травма занимает третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (Bouzat P. et al., 2017; Sweet A. A. R. et al., 2022). Травма грудной клетки (ТТГК) входит в число самых тяжёлых повреждений, являющихся неотъемлемой частью вооружённых конфликтов, чрезвычайных ситуаций и дорожно-транспортных происшествий (Alanwer K. M. et al., 2023; Mduma E. et al., 2023), при которой каждый четвертый пациент погибает именно от травм грудной клетки или последующих осложнений (Исаев М. В. и соавт., 2022; Verkoulen K. et al., 2023).

До недавнего времени в лечении переломов ребер применялась преимущественно консервативная тактика. Несмотря на внедрение новых технологий в диагностике и интенсивной терапии с применением современных методов обезболивания, до настоящего времени не удалось добиться значительного улучшения результатов лечения множественных переломов ребер (Hoerelman R. J. et al., 2023).

Активная тактика, направленная на фиксацию и стабилизацию переломов ребер, используется в большинстве травматологических центров в мире и демонстрирует положительные результаты лечения (Арампа А. А. et al., 2022; Sawyer E. et al., 2022). Опубликованные данные свидетельствуют, что хирургическая стабилизация множественных переломов ребер позволяет сократить пребывание в отделении анестезиологии-реанимации (ОАР) и продолжительность лечения, но не изменяет сроки проведения длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (Sawyer E. et al., 2022; Harfouche M. N. et al., 2023; Choi J. et al., 2023). На сроки ИВЛ, помимо нарушения каркасности, влияют такие факторы, как повреждение грудины и ключиц, степень тяжести, наличие ушиба легких и сердца, черепно-мозговая травма (ЧМТ), кровопотеря, шок, присоединение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), пневмонии, объем инфузионной терапии, а также наличие сопутствующей

патологии и возраст пациента (Овсянников Р. Ю., Лебединский К. М., 2022; Ярошецкий А. И., 2023). Это определяет необходимость выбора адекватных режимов ИВЛ и индивидуального подхода к подбору параметров искусственной вентиляции для каждого конкретного пациента и требует обеспечения респираторного мониторинга с целью профилактики осложнений (Давыдова Н. С. и соавт., 2016; Martin C. S. et al., 2021; Bates-Powell J. et al., 2021; X. Ma et al., 2022).

Большинство исследований эффективности респираторного мониторинга при проведении ИВЛ касаются в первую очередь интенсивной терапии ОРДС, пневмоний, поражения легких при COVID-19 и других заболеваний, оставляя без внимания пациентов с множественными переломами ребер (Leinicke J. A. et al., 2013; Prins J. T. H. et al., 2021; Tran A. et al., 2022). В доступной литературе отсутствует информация о влиянии режимов ИВЛ на исходы и осложнения у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости дальнейших, сравнительных исследований респираторного мониторинга биомеханики дыхания и режимов ИВЛ у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер и оценки результатов лечения.

Цель исследования

Повышение качество оказания медицинской помощи пациентам с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер на основе оптимизации искусственной вентиляции легких с применением респираторного мониторинга.

Задачи исследования

1. Определить значимость исходной тяжести состояния и характера оказания первой медицинской помощи в прогнозе жизни у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки.

2. Обосновать предикторную ценность изменений лабораторных показателей у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки в первые сутки от момента поступления в отделение реанимации.

3. Оценить влияние оперативного восстановления каркасности грудной клетки и установки РЕЕР на основании мониторинга пищеводного давления на биомеханику дыхания пациентов с тяжелой травмой грудной клетки.

4. Определить значение оптимизированной установки параметров искусственной вентиляции легких на основании мониторинга пищеводного давления у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки в сокращении и профилактике осложнений и влияние ее на результаты лечения.

Научная новизна

Впервые установлено, что догоспитальное время и исходная тяжесть состояния по шкале SOFA демонстрируют тесную корреляционную связь с прогнозом у пациентов с ТТГК, потребовавших перегоспитализации в специализированные травматологические центры, в то время как APACHE II и ISS показали связь, а время доезда БСМП и индекс коморбидности на прогноз пациентов с ТТГК не влияют.

Впервые показано, что высокий стрессовый лейкоцитоз первых суток при ТТГК ассоциирован с развитием лимфопении, сопровождающей негативный прогноз, и расстройствами в системе гемостаза, а повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) коррелирует со снижением МНО и ростом ПТИ.

Впервые изучены показатели мониторинга биомеханики дыхания у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер, установленные на основании определения внутрипищеводного давления и медианы транспульмональных давлений при проведении ИВЛ.

Обосновано преимущество применения и управления величиной ПДКВ на основе измерения P_{es} и P_{tr} на показатели газообмена пациентов с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер.

Практическая значимость

Оптимизация хирургической тактики и респираторной терапии повышает безопасность и эффективность лечения пациентов с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер.

ИВЛ с ПДКВ, установленным на основе контроля P_{es} и P_{tr} у пациентов с тяжелыми повреждениями органов грудной клетки и множественными переломами ребер, позволяет увеличить объем функциональной легочной ткани, что положительно влияет на результаты лечения.

Предложенный алгоритм респираторной поддержки с ПДКВ, установленным на основе контроля P_{es} и P_{tr} у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер, позволяет снизить число осложнений со стороны легких и, как следствие, улучшить результаты интенсивной терапии в виде сокращения продолжительности пребывания в ОАР и длительности ИВЛ.

Разработан протокол оказания медицинской помощи пациентам с ТТГК и множественными переломами ребер с момента поступления в стационар.

Положения, выносимые на защиту

1. Догоспитальное время и исходная тяжесть состояния по шкале SOFA тесно коррелируют с прогнозом у пациентов, требующих перегоспитализации в специализированные травматологические центры, в то время как APACHE II и ISS показывают связь. Время доезда БСМП и индекс коморбидности на прогноз пациентов с ТТГК не влияют.

2. Высокий стрессовый лейкоцитоз первых суток при ТТГК ассоциирован с развитием лимфопении, сопровождающей негативный прогноз, и расстройствами в системе гемокоагуляции, а повышение АСТ и АЛТ тесно коррелирует со снижением МНО и ростом ПТИ.

3. Оперативное восстановление каркасности грудной клетки оказывает значительное влияние на биомеханику дыхания в виде снижения податливости

грудной клетки уже спустя 3 часа от момента оперативного лечения, при этом податливость легочной ткани не изменяется, что позволяет повысить ПДКВ с целью профилактики легочных осложнений и улучшения вентиляционно-перфузионных взаимоотношений.

4. Применение мониторинга пищевого давления для подбора адекватных параметров респираторной поддержки с ПДКВ, установленном на основании контроля P_{es} и P_{tp} у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер, способствует снижению развития тяжелого ОРДС, позволяет сократить продолжительность ИВЛ и сроки лечения в отделении реанимации по сравнению с группой консервативной тактики.

Внедрение в практику

Тактика лечения пациентов с тяжелой травмой грудной клетки на основании разработанного алгоритма внедрена в практическую работу отделения анестезиологии и реанимации ГАУЗ СО ГБ № 36 «Травматологическая», г. Екатеринбург, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы обсуждены на российских и региональных съездах и конференциях: XIX Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (г. Москва, октябрь 2017 г.); XVIII съезде федерации анестезиологов и реаниматологов «Форум анестезиологов и реаниматологов России» (г. Москва, 2019 г.); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 85-летнему юбилею ГБУ РД РКБ «Современные проблемы внутренней медицины 2019» (г. Махачкала); Международной конференции анестезиологов-реаниматологов «Проблемы анестезии при полостных оперативных вмешательствах и интенсивная терапия критических состояний» (г. Ташкент, июнь 2019 г.); Конкурсе молодых ученых «Мемориал памяти Бориса Давидовича

Зислина» (г. Екатеринбург, 2017, 2019 гг.); Уральском форуме анестезиологов и реаниматологов (г. Екатеринбург, 2022 г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано восемь печатных статей, из них шесть — в научных журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации в перечень изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и международной базы цитирования Scopus.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка сокращений и списка литературы, содержащего 153 источника, из которых 20 отечественных и 133 зарубежных автора. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками и 13 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика исследуемых групп и методы исследования

Работа выполнена на базах государственного бюджетного учреждения здравоохранения ГАОУ СО ГБ № 36 «Травматологическая», г. Екатеринбург, ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», г. Балашиха, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Проведено многоцентровое, открытое, контролируемое ретроспективное и проспективное исследование в период с 2013 по 2020 годы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом МАУ ГБ № 36 «Травматологическая».

В исследование включены 107 пациентов с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер. Все пациенты, которым были запланированы оперативные вмешательства, были оперированы в раннем периоде травмы, будучи доставленными в операционную из отделений реанимации и интенсивной терапии или приемного отделения стационаров, нередко минуя отделения реанимации. Комплекс периоперационных клинических, биохимических, гемостазиологических исследований выполнялся в отделениях лабораторной диагностики. Мониторинг биомеханики дыхания в до- и послеоперационном периоде проводился в отделениях реанимации, динамическое КТ исследование — в отделениях лучевой диагностики. Перед началом исследования все способы клинико-лабораторных исследований были стандартизованы, а референсные значения параметров сверены.

От пациентов, либо их представителей, получено письменное добровольное информированное согласие на проведение лечения и участие в исследовании. В случае невозможности решение принималось на основании консилиума в составе руководителя учреждения.

Критерии включения в исследование: тяжелая изолированная травма грудной клетки с наличием флотирующих и фрагментированных переломов ребер с нарушением каркаса и повреждением легких или органов средостения; применение в комплексе интенсивной терапии продленной ИВЛ с возможностью оценки биомеханики дыхания; возраст от 18 до 70 лет включительно.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании на любом из этапов; нарушение схемы обследования и (или) лечения; смертельный исход от заболевания или осложнения, непосредственно не связанный с тяжелой травмой грудной клетки (причина — коморбидная патология); несоответствие критериям включения.

Для решения поставленных задач был проведен ретроспективный и проспективный анализ течения периоперационного и реанимационного периода лечения пациентов с ТТГК за период с 2013 по 2020 гг.

В зависимости от хирургической тактики лечения и способа подбора режимов ИВЛ (стандартного — консервативная тактика, оптимизированного — активная тактика) пациенты были разделены на 2 группы.

В первую группу вошли 70 пациентов (35 пациентов в ретроспективной группе и 35 в проспективной). Параметры ИВЛ в этой группе устанавливались согласно стандартам респираторной поддержки. Хирургическая тактика лечения пациентов включала только дренирование плевральных полостей при гемопневмотораксе.

Во вторую группу вошли 37 пациентов, которым проводились оперативные вмешательства, направленные на восстановление каркасности грудной клетки с хирургической стабилизацией ребер. В послеоперационном периоде параметры и режимы ИВЛ устанавливали на основании мониторинга параметров биомеханики дыхания и данных КОС.

Тяжесть состояния пациентов оценивали на основании динамического анализа шкал органной дисфункции: APACHE II, SOFA и ISS.

Респираторная поддержка проводилась в рамках концепции «безопасной ИВЛ». В подавляющем большинстве пациенты с тяжелой травмой груди, сочетанной травмой требовали раннего, в т.ч. догоспитального, перевода на ИВЛ. На рисунке 1 представлена предложенная нами схема формирования острой дыхательной недостаточности, требующей проведения ИВЛ.

Для оценки биомеханики дыхания группе активной тактики измеряли и анализировали в динамике индекс оксигенации, эластичность легких и грудной клетки, величину внутрипищеводного давления, изменение медианы транспульмонального давления, работу пациента при вздохе.

Установка ПДКВ при ИВЛ проводилась на основании двух параметров: величины внутрипищеводного давления, получаемой с помощью датчика пищеводного давления, и медианы транспульмонального давления. Уровень ПДКВ определяли по нулевому транспульмональному давлению на выдохе (суррогатному показателю плеврального давления)



Рисунок 1 — Схема формирования острой дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки с множественными переломами ребер, требующая проведения продленной ИВЛ с комплексным мониторингом

Хирургическое лечение

С целью фиксации фрагментарных переломов ребер и стабилизации каркаса грудной клетки использовали две методики оперативного лечения пострадавших. При наличии открытых загрязненных ран (огнестрельные, минно-взрывные поражения) применяли методику аппаратной внешней фиксации. В случае закрытых травм грудной клетки применяли методику оперативного лечения погружными конструкциями с помощью пластин.

Методы статистического анализа

На первом этапе статистического анализа приводили описательную статистику, на втором формулировали статистические гипотезы, изучали связи между признаками и исследовали значимость различий между группами. На заключительном этапе делали статистические выводы. Для данных,

представленных в номинальной и порядковой шкалах, приводились частоты с указанием процентов. Для данных, представленных в интервальной шкале, приводились среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, а также вычислялась медиана, первая и третья квартили $Me [q_1; q_3]$. Также для данных, представленных в интервальной шкале, приводили минимумы и максимумы.

Применительно к данным, представленным в интервальной шкале, для проверки на нормальность использовали одновыборочные тесты Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Хи-квадрат Пирсона. Для данных с нормальным распределением использовали t-тест и дисперсионный анализ, коэффициент корреляции Пирсона. Статистическая обработка данных с ненормальным распределением осуществлялась с помощью непараметрических методов статистики. U-критерий Манна-Уитни использовали для оценки различий между двумя независимыми выборками (в том числе малыми выборками) по уровню признака, измеренного количественно. В частности, если профили функций распределения не отличались, тест Манна-Уитни использовали для ответа на вопрос о равенстве медиан в группах. Использовали критерий Хи-квадрат и точный тест Фишера. Уровень значимости был принят как $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка влияния догоспитального времени, возраста, сочетанной патологии и тяжести состояния при поступлении у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки на прогноз критического состояния.

Все пациенты являлись жителями разных регионов (Московской, Свердловской и Тюменской областей), и достаточный процент из них получили травму на удалении от специализированных травматологических центров. В группе консервативной тактики 55,7 % пациентов потребовали медицинской эвакуации из области в специализированный травматологический центр, из группы активной тактики — 51,3 %. Время доезда БСМП до места происшествия (в основном ДТП),

показатели мониторинга и объем оказания медицинской помощи, а также догоспитальное время в группах (время в часах от момента получения травмы до момента прибытия в специализированный травматологический центр) были сопоставимы (Таблица 1).

Таблица 1 — Особенности догоспитального этапа лечения пациентов с ТТГК, которым потребовалась перегоспитализация в специализированный центр

Основные показатели догоспитального этапа лечения	Группа 1; n = 70 (консервативная тактика)	Группа 2; n = 37 (активная тактика)	Статистическая значимость отличий между группами, t; p
Численность перегоспитализированной группы, n; %	39 (55,7 %)	19 (51,3 %)	t = 0,18; p = 0,66
Время доезда БСМП, мин.	37,4 ± 11,6	42,5 ± 10,9	t = 0,32; p = 0,74
Объем оказанной помощи БСМП, χ^2 ; p			
Мониторинг ЧД, ЧСС, АД, SpO ₂	70 (100 %)	37 (100 %)	p = 1,0
Обезболивание наркотическими анальгетиками	54 (77,1 %)	30 (81,0 %)	t = 0,22; p = 0,63
Обезболивание + инфузионная терапия	32 (45,7 %)	16 (43,2 %)	t = 0,06; p = 0,80
Показатели мониторинга и догоспитальное время			
ЧД, в 1 мин.	26,5 ± 0,7	25,9 ± 0,8	t = 0,56; p = 0,57
FiO ₂ в процессе эвакуации	39,8 ± 2,2	37,3 ± 3,1	t = 0,66; p = 0,51
Догоспитальное время, часы	28,6 ± 1,4	31,4 ± 1,2	t = 1,52; p = 0,13

Понимая прогностическую важность исходной тяжести состояния, а также характер и адекватность первой медицинской помощи, мы провели корреляционный анализ связи прогноза (летального исхода) травмы с тяжестью состояния, возрастом, индексом коморбидности Чарлсона, временем доезда БСМП и догоспитальным временем. Была установлена связь негативного прогноза с догоспитальным временем — $r = 0,51$; $p < 0,05$, исходной тяжестью состояния по шкале SOFA — $r = 0,63$; $p < 0,05$; в то же время по шкале APACHE

П — $r = 0,45$; $p < 0,05$ (связь умеренная, прямая) и по шкале ISS — $r = 0,34$; $p < 0,05$ (связь умеренная, прямая). Время доезда БСМП и индекс коморбидности не состояли в значимой корреляционной связи с прогнозом. Очевидно, первое связано с соблюдением стандартов оказания медицинской помощи, второе — с относительно молодым возрастом пострадавших.

Оценка изменения показателей общего анализа крови, биохимии, кислотно-основного состояния и системы гемостаза у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки в первые сутки.

При поступлении у всех пациентов отмечалась клиническая картина травматического и в ряде случаев геморрагического шока. Было выявлено снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита (ниже референсных значений), 2-кратное превышение верхних референсных значений уровня лейкоцитоза и нейтрофильный сдвиг, тенденция к лимфопении и эозинопении (Таблица 2). Эти изменения характеризуют острый период травматической болезни.

Таблица 2 — Показатели общего анализа крови у пациентов с ТТГК в первые сутки от момента поступления в отделение реанимации

Показатель	Референсные значения	Средние значения по группе, $M \pm m$
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,8–5,3	$3,75 \pm 0,08$
Гемоглобин, г/л	117–160	$113,8 \pm 2,8$
Гематокрит, %	35–47	$34,1 \pm 0,7$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,0–10,0	$20,9 \pm 1,0$
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,02–0,5	$0,13 \pm 0,02$
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,8–7,7	$17,0 \pm 0,9$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,4–4,8	$1,5 \pm 0,1$

Проведена оценка предикторной роли лимфопении в развитии септических осложнений при ТТГК. Сравнительный анализ средних значений содержания лимфоцитов в формуле крови в первые сутки от момента поступления в группу

выживших ($n = 86$) и умерших пациентов ($n = 21$) вне зависимости от тактики лечения показал, что в группе выживших больных уровень лимфоцитов был статистически значимо выше ($2,24 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ против $1,11 \pm 0,16$; $p = 0,003$), что отражено на рисунке 2.

Травматический шок способствовал развитию гипопроотеинемии, гипергликемии и повышению уровня креатинина при нормальных значениях мочевины. Стрессовая гипергликемия при ТТГК не выходила за референсные значения. Уровень креатинина находился на верхней границе нормы. Наиболее серьезные отклонения от нормы отмечены в значениях уровней АСТ и АЛТ. Так, АСТ составила более 5 норм, а АЛТ — почти 4 верхних границы нормы при нормальном уровне билирубина.

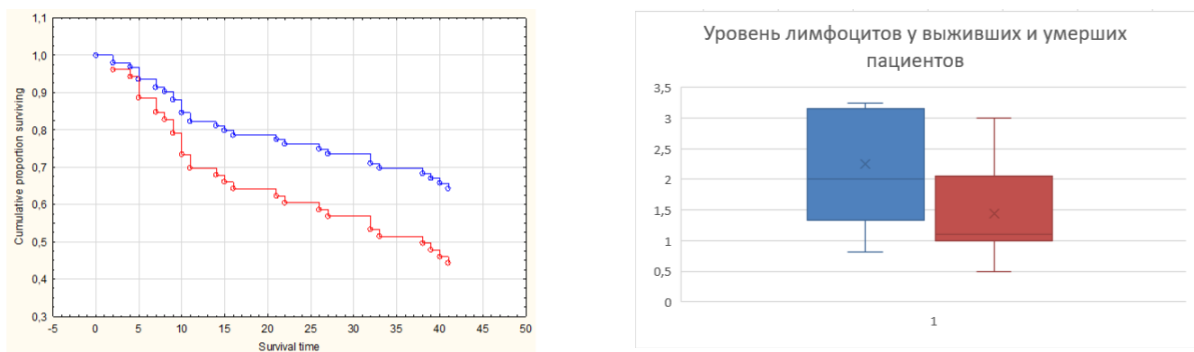


Рисунок 2 — Кривые выживаемости и средние значения уровня лимфоцитов в первые сутки у выживших и умерших пациентов

При оценке показателей биохимии крови обращало на себя внимание не только отклонение от референсных значений, но и несмотря на нормальные или слегка измененные средние величины наличие большого разброса значений показателей уровня калия [$2,2\text{--}5,6$ ммоль/л] и креатинина [$63\text{--}138$ мкмоль/л]. Предполагая важность данных показателей в формировании прогноза критического состояния, мы изучили динамику калия и креатинина на 1-е, 7-е и 10–14 сутки (в зависимости от длительности пребывания в отделении реанимации) травматической болезни в группе выживших и умерших пациентов. Установлено, что уже с первых суток данные показатели могли являться маркерами неблагоприятного прогноза, демонстрируя значительные отклонения

от нормы в группе умерших пациентов (на диаграмме обозначены как 0) в отличие от выживших (на диаграмме обозначены как 1). Обращает на себя внимание факт, что в первые сутки отличия были минимальными, приобретая более выраженные отклонения на 7-е и 10–14 сутки (Рисунки 3, 4).

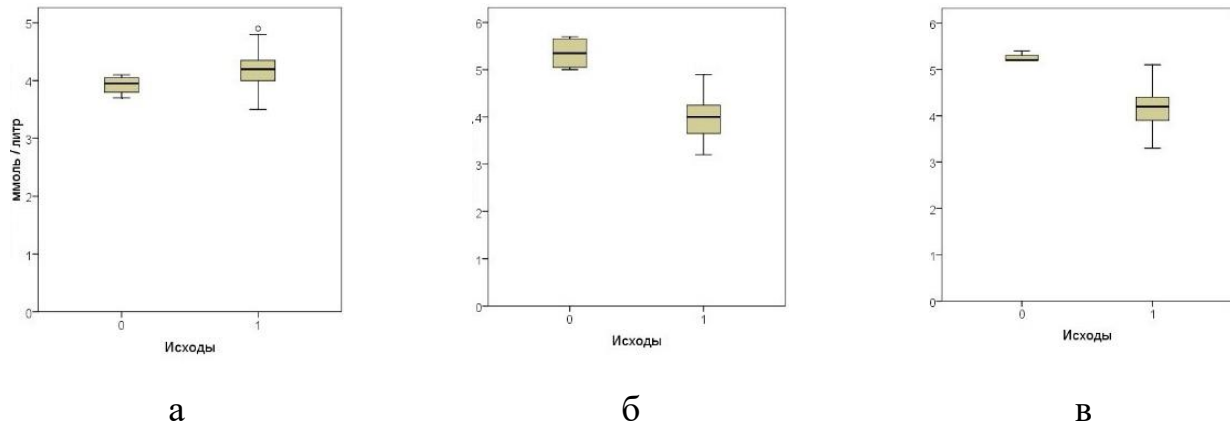


Рисунок 3 — Уровень калия в сыворотке крови и исходы травматической болезни на 1-е (а), 7-е (б) и 10–14 сутки (в) в группе выживших (на диаграмме обозначены как 1) и умерших пациентов (на диаграмме обозначены как 0)

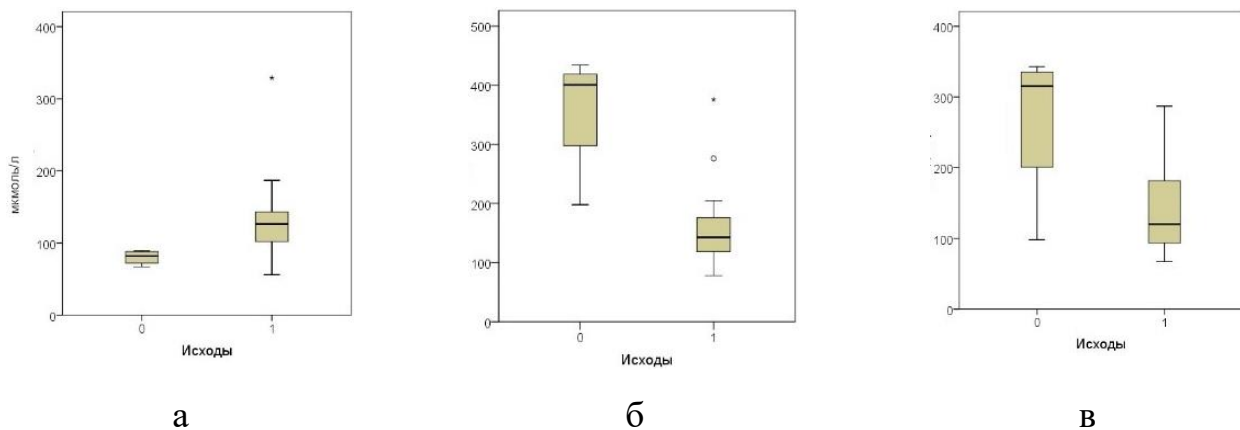


Рисунок 4 — Уровень креатинина в сыворотке крови и исходы травматической болезни на 1-е (а), 7-е (б) и 10–14 сутки (в) в группе выживших (на диаграмме обозначены как 1) и умерших пациентов (на диаграмме обозначены как 0)

Острый период шока характеризовался ожидаемым развитием ацидоза с дефицитом бикарбонатов и гипоксемией, непосредственно связанной с дыхательными расстройствами, вызванными повреждением ребер и ушибом легких. В результате гипоксии у пациентов изменялся метаболизм, переключаясь на

анаэробный гликолиз, что приводило к росту лактата сыворотки крови. Все выявленные нарушения не несли критического характера, что предполагало быстрое восстановление транспорта кислорода в тканях благодаря противошоковой терапии и позволяло максимально рано начать хирургическое лечение.

Система гемостаза, несмотря на наличие кровотечений различной интенсивности у большинства пациентов, в раннем периоде травматической болезни не претерпела отклонений от референсных значений.

Среди наиболее ранних и ярких изменений в гомеостазе пациентов с ТТГК лейкоцитоз является одним из первых, поскольку анализ крови относится к лабораторным тестам, который используется повсеместно.

Гипотеза о предикторной роли лейкоцитоза в прогнозировании коагулопатии в ответ на травматическое повреждение отчасти подтвердилась: выявлена средняя прямая корреляционная зависимость выраженности лейкоцитоза с уровнем фибриногена ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и обратная — с уровнем тромбоцитов ($r = -0,31$; $p < 0,05$). Менее тесной и также обратной была корреляция гликемии с ПТИ ($r = -0,43$; $p < 0,05$). При этом не было установлено корреляции с такими показателями, как АЧТВ и МНО ($r = 0,12$, $r = 0,18$ соответственно).

Таким образом, подъем лейкоцитоза в раннем периоде травматической болезни может служить предиктором развития тромбоцитопении и гиперфибриногенемии, что необходимо учитывать при планировании периоперационного периода и, возможно, мониторировать данные показатели с целью более ранней детекции расстройств в системе гемокоагуляции.

Кроме того, выявлена тесная прямая корреляционная связь лейкоцитоза с уровнем лактата сыворотки крови ($r = 0,86$; $p < 0,05$) и дефицитом бикарбонатов ($r = 0,69$; $p < 0,05$). В данном случае лейкоцитоз не играл предикторной роли в прогрессировании метаболических нарушений, а являлся следствием тканевой гипоксии, либо данные расстройства были ассоциированными.

Результаты наших исследований свидетельствуют о тесной обратной корреляционной связи между лейкоцитозом и абсолютным числом лимфоцитов ($r = -0,70$; $p < 0,05$), что позволило нам обосновать роль высокого уровня стрессового

лейкоцитоза как предиктора иммуносупрессии, указывая на тесную его связь с развитием лимфопении. Безусловно, в регуляции иммунного ответа на травму участвует множество факторов как клеточного, так и гуморального звена, вместе с тем полученные нами данные позволяют еще раз подтвердить предикторную роль стрессового лейкоцитоза как в генезе расстройств в системе гемокоагуляции, так и в возможности прогрессирования системной воспалительной реакции при ТТГК.

Проведение корреляционного анализа данных показателей с другими параметрами гомеостаза позволило нам установить наиболее тесную связь АСТ и АЛТ с параметрами гемокоагуляции: АСТ и АЛТ находились в обратной корреляционной связи с МНО: $r = -0,79$ ($p < 0,05$) и $r = -0,84$ ($p < 0,05$) соответственно; с ПТИ отмечена тесная прямая корреляционная связь: $r = 0,98$ ($p < 0,05$) и $r = 0,96$ ($p < 0,05$) для АСТ и АЛТ соответственно. Подобные сдвиги могут способствовать нарушениям гемостаза в периоперационном периоде.

Таким образом, ранние сдвиги в биохимических показателях могут служить предикторами более поздно развивающихся коагуляционных расстройств. Проведенные исследования показали, что при планировании периоперационного периода необходимо учитывать подъем лейкоцитоза в раннем периоде травматической болезни, который может служить предиктором развития тромбоцитопении и гиперфибриногенемии.

Влияние оперативного восстановления каркасности грудной клетки и установки РЕЕР на основании мониторинга пищеводного давления на биомеханику дыхания пациентов с тяжелой травмой грудной клетки.

Показатели, полученные нами в ходе исследования, подтвердили влияние восстановления целостности грудной клетки на ряд мониторируемых показателей. Так, было установлено, что в результате оперативного лечения у пациентов снижалась податливость грудной клетки (с $119,3 \pm 9,0$ до $81,9 \pm 9,9$ мл/мбар; $p = 0,005$) уже спустя 3 часа от момента оперативного лечения, при этом податливость легочной ткани не изменялась, что позволяло повысить РЕЕР (с $7,7 \pm 0,6$ до $11,7 \pm$

1,9 см H₂O; $p = 0,04$) с целью профилактики изменений вентиляционно-перфузионных взаимоотношений. Это подтверждалось отсутствием статистически значимых изменений объема выдыхаемого CO₂ за минуту.

Подбор адекватных параметров респираторной поддержки на основе мониторинга пищевого давления дает возможность повышать РЕЕР практически в два раза в первые 24 часа после операции (с $7,7 \pm 0,6$ до $13,0 \pm 2,0$ см H₂O; $p = 0,01$) в сравнении с группой консервативной тактики, что позволяет эффективно расправить травмированные сегменты и способствует профилактике ателектазов легких. В результате, спустя 96 часов отмечен статистически значимый рост PaO₂ и PaO₂/Fi O₂ при отсутствии изменений FiO₂ в группах, в среднем равный 0,35 (Таблица 3).

Таблица 3 — Параметры РЕЕР и газообмен в группах консервативной и активной тактики при поступлении и в динамике через 24 и 96 часов, $M \pm m$, $n = 107$

Показатель	До операции	После операции через 3 ч.	После операции через 24 ч.	Статистическая значимость отличий между группами; t ; p
РЕЕР, см H ₂ O	$7,7 \pm 0,6$	$11,7 \pm 1,9$	$13,0 \pm 2,0$	$t_{1-2}=2,01$; $p=0,04$ $t_{1-3}=2,54$; $p=0,01$ $t_{2-3}=0,47$; $p=0,63$
Податливость грудной клетки, C _{sw} , мл/мбар	$119,3 \pm 9,0$	$81,9 \pm 9,9$	$76,1 \pm 10,1$	$t_{1-2}=2,86$; $p=0,005$ $t_{1-3}=3,19$; $p=0,002$ $t_{2-3}=0,41$; $p=0,68$
Податливость легких, Clung, мл/мбар	$44,4 \pm 5,9$	$38,2 \pm 6,6$	$40,7 \pm 7,1$	$t_{1-2}=0,70$; $p=0,48$ $t_{1-3}=0,40$; $p=0,68$ $t_{2-3}=0,260$; $p=0,79$
Работа дыхания, WOB _p	$0,41 \pm 0,11$	$0,48 \pm 0,13$	$0,46 \pm 0,6$	$t_{1-2}=0,41$; $p=0,68$ $t_{1-3}=0,08$; $p=0,93$ $t_{2-3}=0,03$; $p=0,97$
Пищеводное давление, P _{es} , см H ₂ O	$11,5 \pm 2,0$	$11,9 \pm 1,9$	$12,6 \pm 2,1$	$t_{1-2}=0,14$; $p=0,88$ $t_{1-3}=0,38$; $p=0,70$ $t_{2-3}=0,25$; $p=0,80$
Объём выдыхаемого CO ₂ за минуту, VCO ₂ , мл/мин.	$252 \pm 11,7$	$249 \pm 20,1$	$267 \pm 20,3$	$t_{1-2}=0,13$; $p=0,89$ $t_{1-3}=0,64$; $p=0,52$ $t_{2-3}=0,63$; $p=0,53$

Влияние установки РЕЕР на основании мониторинга пищевода на давление на структуру и частоту осложнений у пациентов с ТТГК.

Сравнительный анализ групп пациентов с ТТГК в отношении развития таких осложнений травмы грудной клетки, как пневмоторакс, эмфизема, очаги ушиба легких, массивный гемоторакс, ателектазы лёгких, свидетельствует об их сопоставимости. В среднем у 80 % пациентов, включенных в исследование, был диагностирован пневмоторакс, сопровождавшийся эмфиземой средостения и очагами ушиба легкого, более чем у 60 % пострадавших был верифицирован массивный гемоторакс, у 30 % пострадавших имели место ателектазы. К четвертым суткам интенсивной терапии в группе с активной тактикой лечения отмечено статистически значимое сокращение доли пациентов с ателектазами легких, среднетяжелым и тяжелым ОРДС (Таблица 4).

Таблица 4 — Сравнительная характеристика частоты развития осложнений травмы грудной клетки при поступлении в стационар и на 4 сутки интенсивной терапии, n = 107

Показатели	Группа 1; n = 70 (консервативная тактика)	Группа 2; n = 37 (активная тактика)	Статистическая значимость отличий между группами; χ^2 ; p
Первые сутки			
Пневмоторакс, n, %	59 (84,3 %)	30 (81,0 %)	$\chi^2 = 0,19$; p = 0,67
Эмфизема (в т.ч. средостения), n, %	55 (78,5 %)	28 (75,7 %)	$\chi^2 = 0,47$; p = 0,73
Очаги ушиба легкого, n, %	58 (82,8 %)	29 (78,4 %)	$\chi^2 = 0,319$; p = 0,57
Большой гемоторакс, n, %	45 (64,3 %)	24 (64,8 %)	$\chi^2 = 0,004$; p = 0,95
Ателектаз лёгкого, n, %	26 (37,1 %)	11 (29,7 %)	$\chi^2 = 0,58$; p = 0,44
Четвертые сутки			
Эмфизема (в т.ч. средостения), n, %	18 (25,7 %)	7 (18,9 %)	$\chi^2 = 0,62$; p = 0,43
Уменьшение объема очагов ушиба, n, %	34 (48,5 %)	22 (59,4 %)	$\chi^2 = 1,15$; p = 0,28
Увеличение объема очагов ушиба, n, %	12 (15,0 %)	4 (10,8 %)	p = 0,38*
Ателектазы лёгких, n, %	31 (44,3 %)	4 (10,8 %)	p < 0,001*
ОРДС средней тяжести, n; %	24 (34,3 %)	3 (15 %)	p = 0,048*
ОРДС тяжелой степени n; %	48 (68,5 %)	1 (2,7 %)	p < 0,001*

Сравнительная оценка тяжести состояния пациентов по шкале CPIS, включающей показатели температуры, уровня лейкоцитоза, трахеального секрета, коэффициента оксигенации, рентгенологических изменений, исследование трахеального аспирата, а также сравнение по уровню лактата и прокальцитонина на 1-е и 4 сутки наблюдения, показала статистически значимое снижение лейкоцитоза и отделяемого из трахеи, а также рост PaO_2/FiO_2 в группе активной тактики, чего не отмечено в группе консервативного лечения. На 4 сутки лечения также выявлены статистически значимые отличия между группами ($p < 0,001$). Рентгенологическая картина и культуральное исследование трахеального секрета показали преимущества активной тактики, что выразилось в статистически значимом снижении общей оценки по шкале CPIS ($p = 0,04$) и сравнительно редком прогрессировании процесса в легких ($p = 0,003$), подтвержденным снижением уровня прокальцитонина.

Влияние респираторной поддержки, проводимой на основании мониторинга пищеводного давления, на результаты лечения пациентов с ТТГК.

С целью оценки клинической эффективности применения методики установки РЕЕР на основе мониторинга пищеводного давления (P_{es}) у пациентов с ТТГК с множественными переломами ребер было проведено сравнение групп исследования по длительности проведения ИВЛ, пребывания в ОАР и летальности. Сравнительный анализ выявил статистически значимое сокращение сроков лечения в отделении реанимации у выживших пациентов группы активной тактики — $10,9 \pm 0,8$ сут. по сравнению с группой консервативной тактики — $23,1 \pm 2,2$ сут. ($p < 0,001$). Продолжительность ИВЛ в группе с активной тактикой лечения с высокой достоверностью отличалась от длительности ИВЛ пациентов группы консервативного лечения: $7,4 \pm 0,5$ суток и $12,4 \pm 1,6$ суток соответственно ($p = 0,003$) (Таблица 5).

Таблица 5 — Результаты лечения у пациентов с ТТГК в группе активной и консервативной тактики; n = 107

Основные показатели эффективности лечения	Группа 1; n = 70 (консервативная тактика)	Группа 2; n = 37 (активная тактика)	Статистическая значимость отличий между группами, t; p
Сравнение абсолютных чисел, $M \pm m$			
Длительность лечения в ОАР, сут.	$19,3 \pm 2,4$	$11,0 \pm 0,9$	$t = 3,24; p = 0,001$
Длительность лечения в ОАР выживших пациентов, сут.	$23,1 \pm 2,2$	$10,9 \pm 0,8$	$t = 5,21; p < 0,001$
Длительность ИВЛ, сут.	$12,4 \pm 1,6$	$7,4 \pm 0,5$	$t = 2,98; p = 0,003$
Инфекционные осложнения* (положительных проб на 1 пациента)	$1,25 \pm 0,9$	$0,64 \pm 0,6$	$t = 0,56; p = 0,57$
Сравнение относительных величин $\chi^2; p$			
Летальность, n, %	15 (21,4 %)	6 (16,2 %)	$\chi^2 = 0,41; p = 0,52$
Случаев сепсиса, n, %	24 (34,2 %)	9 (24,3 %)	$\chi^2 = 1,12; p = 0,28$

Примечание: * — инфекционные осложнения фиксировались на основании положительной бак-культуры из бронхиального аспирата и данных рентгенографии органов грудной клетки.

По результатам проведенного исследования мы не получили статистически значимого снижения летальности в группе активной тактики, что, вероятно, связано с гетерогенностью популяции и с высокой степенью тяжести пациентов, о чем свидетельствовали интегральные шкалы (в целом по группе, без статистически значимых отличий между группами): APACHE II — $21,6 \pm 1,08$ [9; 32] балла; SOFA — $7,58 \pm 0,7$ [2; 17] балла; ISS — $38,1 \pm 2,7$ [12; 74] балла. Полученные данные позволяют сделать заключение, что обе избранные тактики — как активная, так и консервативная — не дают преимуществ пациентам в отношении выживаемости и септических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Догоспитальное время ($r = 0,51$; $p < 0,05$) и исходная тяжесть состояния по шкале SOFA ($r = 0,63$; $p < 0,05$) находятся в более тесной корреляционной связи с прогнозом у пациентов, требующих перегоспитализации в специализированные травматологические центры, по сравнению со шкалами APACHE II и ISS. Время доезда БСМП и индекс коморбидности на прогноз пациентов с ТТГК не влияют.

2. Высокий стрессовый лейкоцитоз первых суток при ТТГК ассоциирован с развитием лимфопении и расстройствами в системе гемокоагуляции (по уровню фибриногена $r = 0,5$, $p < 0,05$ и тромбоцитов $r = -0,31$, $p < 0,05$), повышение АСТ и АЛТ тесно коррелирует со снижением МНО ($r = -0,79$ и $r = -0,84$) ($p < 0,05$) и ростом ПТИ ($r = 0,98$ и $r = 0,96$) ($p < 0,05$) соответственно.

3. Оперативное восстановление каркасности грудной клетки оказывает значительное влияние на биомеханику дыхания в виде достоверного снижения податливости грудной клетки ($p = 0,005$) спустя 3 часа от момента оперативного лечения при стабильной податливости легочной ткани, что достоверно позволяет повысить РЕЕР ($p = 0,04$) с целью профилактики осложнений и коррекции вентиляционно-перфузионных взаимоотношений.

4. Применение мониторинга внутрипищеводного давления при подборе адекватных параметров респираторной поддержки позволяет достоверно повысить РЕЕР в первые 24 часа после операции ($p = 0,01$) в сравнении с группой консервативной тактики, что способствует снижению ателектазирования травмированных легких с 29,7 % до 10,8 % в группе активной тактики, профилактике усугубления ателектатического поражения легких, снижает долю тяжелого ОРДС до 2,7 % в сравнении с группой консервативного лечения (68,5 %, $p < 0,001$).

5. Применение оптимизированного РЕЕР на основании мониторинга пищеводного давления позволяет достичь преимущества по CPIS ($p = 0,04$), сократить продолжительность ИВЛ — $12,4 \pm 1,6$ сут. против $7,4 \pm 0,5$ сут.

соответственно ($p = 0.003$) — и сроки лечения в отделении реанимации — $10,9 \pm 0,8$ сут. по сравнению с группой консервативной тактики — $23,1 \pm 2,2$ сут. ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении медицинской эвакуации пациентов с ТТГК оценку тяжести состояния следует определять по шкале SOFA, которая наиболее объективно отражает тяжесть состояния и прогноз жизни.

2. С целью ранней детекции расстройств в системе гемокоагуляции у пациентов с ТТГК при планировании периоперационного периода необходимо учитывать подъем лейкоцитоза в раннем периоде травматической болезни, который может служить предиктором развития тромбоцитопении и гиперфибриногенемии.

3. Повышение ЧДД и десинхронизация с респиратором в первые сутки от момента поступления в отделение реанимации характерны для неблагоприятного прогноза. С целью устранения одышки и наилучшей синхронизации с аппаратом необходим подбор режимов ИВЛ на основе оценки индивидуальной респираторной механики пациента.

4. Пациентам с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер при активной хирургической тактике рекомендовано проведение ИВЛ с применением ПДКВ с управлением этого показателя на основе мониторинга внутрипищеводного давления P_{es} и медианы транспульмонального давления P_{tp} , что позволяет улучшить результаты лечения и сократить его сроки.

5. С момента поступления пациента с тяжелой травмой грудной клетки и множественными переломами ребер рекомендовано придерживаться предложенного алгоритма оказания медицинской помощи.

6. Рекомендовано использовать шкалу CPIS (при проведении ИВЛ на основании расширенного мониторинга биомеханики дыхания у оперированных пациентов) для верификации вентилятор-ассоциированной пневмонии без существенной модернизации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БСМП	– бригада скорой медицинской помощи
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КОС	– кислотно-основное состояние
МНО	– международное нормализованное отношение
ОАР	– отделение анестезиологии–реанимации
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ПДКВ	– положительное давление конца выдоха
ПТИ	– протромбиновый индекс
ТСТ	– тяжелая сочетанная травма
ТТГК	– тяжелая травма грудной клетки
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
C _{sw}	– податливость грудной клетки
C _{lang}	– податливость легких
CPIS	– Clinical Pulmonary Infection Score (клиническая оценка легочной инфекции)
C _{stat}	– статический комплаенс дыхательной системы
EtCO ₂	– конечно-экспираторная концентрация углекислого газа
FiO ₂	– инспираторная фракция кислорода
ISS	– Injury Severity Score – Шкала тяжести повреждений
MODS	– Multiple Organ Dysfunction Score (оценка полиорганной дисфункции)
PaCO ₂	– парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO ₂	– парциальное давление кислорода в артериальной крови
PEEP	– Positive End–Expiratory Pressure

(положительное конечно-респираторное давление)

Pes – внутрипищеводное давление

Ptp – транспульмональное давление

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

(шкала оценки органной недостаточности)

SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии

VCO₂ – объем выдыхаемого CO₂ за минуту

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мониторинг внутрипищеводного давления и исследование медианы транспульмонального давления у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки. Клиническая и экономическая значимость / Давыдова Н.С., Болтаев П.Г., Скороходова Л.А., Лукин С.Ю., **Беседина Е.А.** // Жизнеобеспечение при критических состояниях. Материалы конференции. 2017. С. 24.

2. Клинико-экономическая значимость мониторинга состояния системы дыхания при активной тактике лечения пациентов с тяжелой травмой грудной клетки/ Давыдова Н.С., Скороходова Л.А., Лукин С.Ю., **Беседина Е.А.**, Смелая Т.В., Болтаев П.Г.// Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15. № 5. С. 658-667.

3. Активная тактика лечения тяжелой травмы грудной клетки, основанная на мониторинге биомеханики дыхания при проведении ИВЛ: клиническая и экономическая значимость/ Давыдова Н.С., **Беседина Е.А.**// Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2019). XVIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. 2019. С. 86.

4. Активная тактика ведения пациентов с тяжелой травмой грудной клетки: клинико-экономическая значимость и предикторы летального исхода (многоцентровое исследование)/ Шень Н.П., Давыдова Н.С., Смелая Т.В., Лукин С.Ю., **Беседина Е.А.**, Столбиков С.А., Скороходова Л.А., Болтаев П.Г., Панов

И.Д., Мухачева С.Ю.// Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). 2020. № 2. С. 40-47.

5. Клиническая и экономическая значимость расширенного мониторинга респираторной биомеханики при продлённой искусственной вентиляции лёгких у пациентов с тяжёлой травмой грудной клетки/ Давыдова Н.С., Шень Н.П., Скороходова Л.А., Болтаев П.Г., Лукин С.Ю., **Беседина Е.А.**, Никольский А.В.// Анестезиология и реаниматология. 2017. Т. 62. № 6. С. 412-418.

6. Прогностическая значимость мониторинга респираторной биомеханики в дифференцированной терапии вентилятор-ассоциированных легочных осложнений у пациентов с тяжелой сочетанной травмой с поражением органов грудной клетки/ Давыдова Н.С., Болтаев П.Г., Лукин С.Ю., **Беседина Е.А.**, Скороходова Л.А., Шень Н.П., Мухачева С.Ю.// Медицинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17. № 2 (86). С. 17-22.

7. Мониторинг биомеханики дыхания, на основе измерения внутрипищеводного давления у пациентов с тяжелой травмой грудной клетки. Клиническая и экономическая значимость/ Давыдова Н.С., Скороходова Л.А., Болтаев П.Г., Лукин С.Ю., **Беседина Е.А.**// Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 9. С. 20-22.

8. Оценка эффективности различных хирургических методик ранней стабилизации реберного каркаса в сравнении с консервативной тактикой лечения и предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой сочетанной травмой/ Шень Н.П., Давыдова Н.С., Смелая Т.В., **Беседина Е.А.**, Скороходова Л.А., Болтаев П.Г., Лукин С.Ю., Панов И.Д.// Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024. Т. 21. № 1. С. 53-64.

Беседина Екатерина Андреевна

РОЛЬ РЕСПИРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ
ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

3.1.12 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.01

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России __.__.202__ г.

Подписано в печать __.__.202__ г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.