

ПОНОМАРЕВ
Сергей Вячеславович

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ФАРМАКОНУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ТРАВМОЙ ГРУДИ И ЖИВОТА**

14.01.20 — Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Лейдерман Илья Наумович

Официальные оппоненты:

Григорьев Евгений Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе

Свиридов Сергей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ г. В 10 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации: vak2.ed.gov.ru, и на сайте университета: www.usma.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь совета
Д 208.102.01 доктор
медицинских наук, профессор



**Руднов
Владимир Александрович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Рост производства и техники, терроризм и военные конфликты усилили проблемы травматизма. Это оказывает огромное влияние на экономические и медико-социальные проблемы общества: высокая инвалидизация и смертность, значительная стоимость медицинской помощи, значительные прямые и косвенные потери вследствие утраты трудового потенциала общества (Королев В.М., 2011).

Основные патогенетические факторы тяжелой сочетанной травмы формируют синдром взаимного отягощения с изменением адаптационных механизмов в ответ на травму, что ведет к возрастанию тяжести и резистентности травматического шока, увеличению объема и степени кровопотери, инфекционным осложнениям, полиорганной недостаточности (ПОН) и тяжелым нарушениям метаболизма в виде синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма (Галятина Е.А. и др., 2013; Салтанов А. И. и др., 2014).

Наименее изученной частью универсальных патофизиологических сдвигов, характеризующих критическое состояние, остается метаболическая составляющая. Метаболические нарушения, развивающиеся при тяжелой травме, характеризуются повышенными энергопластическими потребностями, выраженным катаболизмом в сочетании с толерантностью тканей к усвоению питательных веществ (Лейдерман И.Н., 2010, Романова Л.Л., 2012).

Попытки справиться с прогрессирующей питательной недостаточностью у больных ОРИТ с тяжелой травмой предпринимаются в течение последних 20 лет. Одним из наиболее перспективных направлений следует считать фармаконутритивную поддержку, т.е. различные варианты энтерального и парентерального питания с использованием фармаконутриенов, количество которых в 2—7 раз превышает нормальную физиологическую потребность (De-Souza, 1998). Наибольшее количество исследований посвящено L-глутамину. Однако, следует признать, что новые данные о спорной клинической

эффективности этого фармаконутриента (Heyland D., 2013, Zigler T.,2016), полученные в последние 5 лет, не позволяют сформулировать роль и место L-глутамина в программе интенсивной терапии больных ОРИТ с тяжелой травмой.

Еще одной нерешенной проблемой является отсутствие обоснованных данных об оптимальных метаболических ориентирах при проведении нутриционной поддержки, как по количеству необходимого белка, так и по энергетическому обеспечению пациентов ОРИТ. Наиболее авторитетные исследования в этой области указывают на более благоприятное течение критического состояния при доставке белка свыше 1,1 г/кг/сутки и энергии в объеме, превышающем 60% от суточной потребности (Zinger P., 2011, Wejs P.,2014). Однако речь идет о гетерогенной группе реанимационных пациентов, что вызывает вопросы и требует конкретизации у пациентов ОРИТ с тяжелой травмой.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии с травмами груди и живота с помощью дифференцированного подбора режимов белково-энергетического обеспечения и использования фармаконутриентов.

Задачи исследования

1. Установить взаимосвязь между выраженностью расстройств белково-энергетического обмена и показателями клинического исхода длительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ), выраженностью ПОН, частотой нозокомиальных инфекционных осложнений.

2. Выявить особенности развития стрессового гиперметаболизма-гиперкатаболизма у пострадавших с травмой груди и живота (ТГЖ) в условиях ОРИТ.

3. Оценить клиническую эффективность включения в программу ранней энтеральной нутриционной поддержки L-глутамина до 40 г/сутки у пациентов ОРИТ с ТГЖ.

4. Определить оптимальные метаболические ориентиры по обеспечению пациента белком и энергией, влияющие на основные показатели нутриционного статуса, а также на частоту развития нозокомиальных инфекций, продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре.

Научная новизна

1. Впервые показано, что метаболические потребности пациентов ОРИТ с ТГЖ увеличиваются ежедневно и достигают своего максимума к 7-10 суткам нахождения в ОРИТ, при этом потребность в белке превосходит нормальные значения в среднем в 1,5 раза, а в энергии — 1,3-1,5 раза.

2. Впервые выявлено, что раннее применение сбалансированного энтерального питания, содержащего L-глутамин 20 г/л, у больных ОРИТ с ТГЖ позволяет улучшить основные показатели нутриционного статуса, а также уменьшить частоту развития нозокомиальных инфекций и продолжительность лечения.

3. Доказано, что доставка пациентам ОРИТ с ТГЖ в программе нутриционной поддержки белка в количестве не менее 1,3 г/кг/сутки и энергии не менее 31 ккал/кг/сутки на 3-е сутки лечения в ОРИТ позволяет достоверно улучшить показатели нутриционного статуса, уменьшить частоту развития нозокомиальных инфекционных осложнений и продолжительность пребывания в стационаре.

4. Впервые выявлено, что присоединение синдрома кишечной недостаточности у пациентов ОРИТ с ТГЖ увеличивает частоту развития нозокомиальных инфекций, удлиняет продолжительность лечения в ОРИТ и стационаре.

Практическая значимость

1. На основе оценки степени выраженности синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма разработан и внедрен оригинальный алгоритм нутриционной поддержки с использованием фармаконутриента L-глутамин при лечении пострадавших с травмой груди и живота в условиях ОРИТ.

2. Начало энтерального питания в первые 24—48 часов травматической болезни является безопасным и эффективным методом нутриционной поддержки.

3. Гиперкалорическое гипернитрогенное энтеральное питание, содержащее L-глутамин 20 г/л, следует применять для улучшения основных показателей нутриционного статуса у пациентов с ТГЖ в ОРИТ.

4. Энтеральное питание типа «Иммун» следует применять для улучшения результатов лечения пациентов с ТГЖ: снижения количества нозокомиальных инфекционных осложнений, особенно нагноений ран, и сокращения продолжительности лечения в стационаре.

5. При проведении нутриционной поддержки на 3-е—4-е сутки лечения в ОРИТ доставка белка должна составлять не менее 1,3 г/кг/сутки, а энергии — не менее 31 ккал/кг/сутки, что улучшает клиническое течение травматической болезни.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У пациентов ОРИТ с ТГЖ и тяжестью травматического повреждения более 24 баллов по шкале ISS развивается и прогрессирует тяжелая катаболическая реакция, что тесно взаимосвязано с более неблагоприятным клиническим исходом.

2. Применение гиперкалорического гипернитрогенного энтерального питания, содержащего L-глутамин 20 г/л, улучшает основные показатели нутриционного статуса пациентов с ТГЖ в ОРИТ и клиническое течение

травматической болезни по сравнению со стандартными формулами для энтерального питания.

3. Достижение целевых показателей по количеству доставленного белка на уровне 1,3 г/кг/сутки и более, энергии 31 и более ккал/кг/сутки на 3-4-е сутки нахождения пациента в ОРИТ позволяет улучшить показатели клинического исхода и уменьшить частоту осложнений.

Внедрение результатов диссертации

Результаты исследования внедрены в работу отделений анестезиологии и реанимации бюджетных учреждений здравоохранения Удмуртской Республики: «Городской клинической больницы № 9 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» г. Ижевска, «1 республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (травмцентр I уровня), «Можгинской районной больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (травмцентр II уровня), а также используются в учебном процессе на кафедре хирургических болезней с курсом анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации доложены на научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы анестезиологии и реанимации», посвященном 45-летию образования научного общества анестезиологов-реаниматологов Удмуртии (г. Ижевск, 23 октября 2014 г.); 7-ой Межрегиональной научно-практической конференции «Современные вопросы анестезиологии-реаниматологии. Уральский форум—2016. Европа-Азия» (г. Екатеринбург, 23 апреля 2016 г.); VI Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (г. Светлогорск, 1 июля 2016 г.), XV съезде Федерации

анестезиологов и реаниматологов РФ (г. Москва, 19 сентября 2016 г.), 8-ой научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум—2017. Европа-Азия» (г. Екатеринбург, 22 апреля 2017 года).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 143 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, указателя использованной литературы, включающего 71 источник на русском языке и 51 иностранный источник. Работа иллюстрирована 46 таблицами, 34 рисунками и 6 формулами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, № государственной регистрации — НИОКТР АААА-А15-115122810092-4. Дизайн исследования: проспективное, одноцентровое рандомизированное, открытое, контролируемое. Набор пациентов осуществлялся на клинической базе БУЗ УР «ГКБ № 9 МЗ УР» города Ижевска. Категория больных — пациенты ОРИТ с ТГЖ. Критерии включения (необходимо наличие всех указанных критериев): возраст от 18 до 75 лет, необходимость интенсивной терапии в условиях ОРИТ не менее 48 часов. Критерии исключения (достаточно наличия одного критерия): АРАСНЕ II > 25 баллов, сопутствующая декомпенсированная хроническая патология почек,

печени, сердца, онкопатология, предшествующая химиотерапия, тяжелая черепно-мозговая травма.

Исследование было проведено в три этапа.

На I этапе был проведен ретроспективный анализ структуры летальности и ее взаимосвязи с тактикой нутриционной поддержки. Были сформированы 2 группы («Умершие» и «Выжившие»), включающие по 22 пострадавших. Группы были сопоставимы по тяжести травматического повреждения по шкале ISS, ИМТ и времени оказания неотложной медицинской и специализированной помощи.

На II этапе было проведено открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности фармаконутритивной поддержки у больных с ТГЖ. Всего было включено 100 пациентов, разделенных на 2 группы (50 пациентов) по типу проводимой нутриционной поддержки. В группе «Иммун» проводили энтеральное питание (ЭП) смесью «Нутрикомп Иммун» с содержанием L-глутамина 20 г\л, а в группе «Стандарт» использовали стандартные энтеральные диеты. Рандомизацию проводили при госпитализации пациента в ОРИТ с помощью пронумерованных конвертов в равном соотношении 1:1. Пострадавшие в обеих группах были сопоставимы по причинам травмы, классу шока, структуре сопутствующей патологии, виду проведенных всем пострадавшим хирургических вмешательств и выполненных оперативных доступов, тяжести травматического повреждения (тяжелые повреждения в обеих группах), основным демографическим и антропометрическим показателям, гендерному составу, времени оказания неотложной медицинской и специализированной помощи (табл. 1). Частота травматического шока, дыхательной недостаточности и гипергликемии более 10 ммоль/л в послеоперационном периоде были сопоставимы в группах сравнения.

На III этапе было проведено 3 варианта субпопуляционного анализа по оценке влияния 1) количества доставленного белка, 2) объема введенной энергии, 3) факта наличия синдрома кишечной недостаточности на

клиническое течение травматической болезни. Из общей выборки были отобраны 86 пострадавших, госпитализированных в течение первых суток после получения травмы.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа «Иммун» (n=50) М (95% ДИ)	Группа «Стандарт» (n=50) М (95% ДИ)	Уровень значимости, Р
ISS, баллы	21,1 (18,6-23,6)	18,8 (16,8-20,8)	0,18
Возраст, годы	37,0 (33,2-40,7)	39,4 (36,0-42,8)	0,18
ИМТ, кг/м ²	22,7 (21,8-23,7)	24,4 (23,2-25,7)	0,04
Длительность транспортировки, мин.	60 (54-66)	70 (56-85)	0,76
Время до операции, мин.	52 (41-62)	58 (41-75)	0,69

Во всех вариантах субпопуляционного анализа пациенты были сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим показателям, тяжести травматического повреждения и времени оказания помощи.

Критерии эффективности нутриционной поддержки включали динамику показателей нутриционного статуса, системной воспалительной реакции (СВР), продолжительность пребывания в ОРИТ, в стационаре, длительность ИВЛ, оценку динамики органной дисфункции по шкалам (SOFA), частоту развития нозокомиальных инфекционных осложнений.

Для оценки тяжести состояния пациентов выбрали шкалы SOFA, APACHE II, ШКГ, GIF, классификацию органной дисфункции по A.Ваue, 2000 г, количество признаков СВР и MOF.

Диагноз нозокомиальной пневмонии устанавливали на основании национальных рекомендаций «Нозокомиальная пневмония у взрослых, 2009г.». Диагностика других локусов инфекции была основана на федеральных клинических рекомендациях «Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, 2014г.».

Интенсивная терапия пациентов осуществлялась по следующим принципам: антибактериальная терапия, коррекция волемии, трансфузионная

терапия, коррекция центральной гемодинамики, респираторная терапия, адекватное обезбоживание, нутриционная поддержка согласно рекомендаций Российского и Европейского обществ клинического питания и метаболизма.

Потребность в белке определяли по суточной экскреции азота. Определение суточной потребности в энергии производили методом непрямой калориметрии с использованием метабологафа МПР 6-03-«Тритон». При невозможности использовать непрямую калориметрию энергопотребность определяли с использованием метода Шелдона.

Ранее энтеральное питание начинали в течение первых 24 часов с момента получения травмы после стабилизации гемодинамики. При развитии синдрома кишечной недостаточности (2 и более балла по шкале GIF) в программу нутриционной поддержки включали дополнительное парентеральное питание или осуществляли полное парентеральное питание. При восстановлении функции ЖКТ и разрешении синдрома кишечной недостаточности использование препаратов для ПП в программе НП уменьшали и отменяли. Пациентов переводили на полное энтеральное питание.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием лицензионной программы Statistica10.0 и статистической надстройки приложения Excel для Windows 10. Для проверки нормальности распределения данных выполняли W тест Shapiro-Wilk, визуально-графические тесты. Для количественных признаков данные были приведены как среднее арифметическое значение (M) и границы (в скобках) 95%-го доверительного интервала (ДИ), в виде медианы (Me) и границ межквартильного интервала (в скобках) Percentile 25—75%. Для качественных признаков приводили долю в процентах от числа всех наблюдений. Вычисляли критерий Манна-Уитни, коэффициент Спирмена (S_R), относительный риск (RR), использовали четырехпольную таблицу, по которой рассчитывали критерий «хи-квадрат» (χ^2), при необходимости применяли поправку Йейтса и двойной точный критерий Фишера. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования провели ретроспективный анализ структуры летальности и ее взаимосвязи с тактикой нутриционной поддержки. В структуре летальности пострадавших с тяжелой ТГЖ ведущее место в поздних периодах травматической болезни занимает ПОН — 33% и 29% соответственно. На втором месте в третьем периоде стоят шок и острая сердечно-сосудистая недостаточность (по 20%), в четвертом периоде — сепсис с ПОН (29%). Прочими причинами смерти в обоих периодах являются острая дыхательная недостаточность (14%), тромбоэмболия легочной артерии (6%), аневризма аорты (7%), сепсис (7%).

Одним из основных факторов, влияющих на исход при получении травмы, является возраст пациента. Чем больше возраст, тем выше риск развития летального исхода ($r=0,4$, $p=0,008$).

При исходно одинаковой тяжести травматических повреждений по шкале ISS на момент поступления отмечали достоверно более тяжелое состояние пациентов из группы «Умершие» по всем оценочным шкалам, кроме количества признаков СВР. На 3-е сутки лечения в ОРИТ сохранялось более тяжелое состояние в группе «Умершие» по всем оценочным шкалам, $p < 0,05$. На 5-е и 7-е сутки лечения в ОРИТ выявили достоверные различия в оценке тяжести состояния по всем шкалам, кроме количества признаков СВР, на 10-е сутки — по шкале АРАСНЕ II и ШКГ.

Прогрессирующая ПОН привела к увеличению времени проведения ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ. В группе «Выжившие» среднее время проведения ИВЛ составило 57 [18-96] часов, в группе «Умершие» — 209 [83-336] часов, $p=0,002$, время нахождения в ОРИТ — 152 [93-211] часа и 240 [103-378] часов соответственно, $p=0,16$.

Нутриционную поддержку в обеих группах начинали в течение первых 24 часов лечения в ОРИТ (рис. 1). Количество доставленного белка и энергии в группе «Выжившие» на протяжении всего времени лечения в ОРИТ было

больше. При этом выявили достоверные различия по доставленному белку на 3-е, 7-е и 14-е сутки и энергии на 3-е, 5-е и 7-е сутки.

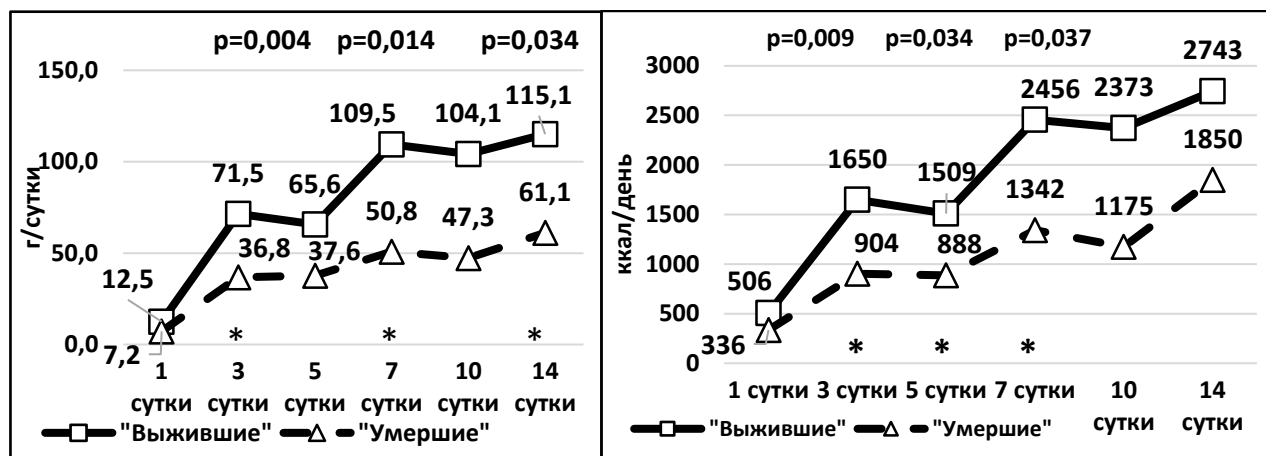


Рис. 1. Количество доставленного белка и энергии в группах сравнения

Пострадавшие с благоприятным клиническим исходом получали белок в объеме не менее 1,5 г/кг белка на 7-е сутки лечения в ОРИТ, у умерших данный показатель достигнут не был.

Также установили, что у пациентов группы «Умершие», получавших меньшее количество энергии и белка по сравнению с «Выжившими», достоверно снижались основные показатели нутриционного статуса (табл. 2).

Инфекционные осложнения выявили у 13 (59%) «Умерших» пациентов и 12 (55%) «Выживших». В группе «Умершие» в 12 (60%) случаях произошло развитие нозокомиальной пневмонии, у «Выживших» — в 4 (22%) случаях ($p=0,027$).

Относительный риск развития нозокомиальной пневмонии у умерших пациентов больше в 3,0 раза, чем в группе «Выжившие» ($RR=3,0$ [1,14-7,87] $p=0,026$). Из общего количества нозокомиальных пневмоний в группе «Умершие» зарегистрировали 10 (50 %) ранних и поздних ВАП, в группе «Выжившие» — 3 (17%) случая ВАП ($p=0,045$). Относительный риск развития ВАП в случаях с неблагоприятным исходом больше в 3,3 раза, чем при благоприятном исходе ($RR=3,3$ [1,06-10,50] $p=0,04$).

Динамика основных показателей нутриционного статуса в группах
«Выжившие» и «Умершие»

Показатели	группа	Этапы исследования					
		1 сутки М (95% ДИ)	3 сутки М (95% ДИ)	5 сутки М (95% ДИ)	7 сутки М (95% ДИ)	10 сутки М (95% ДИ)	14 сутки М (95% ДИ)
Альбумин, г/л	«Умершие»	28,3 (24,3-32,2)	29,8* (27,0-32,5)	28,5* (26,0-31,0)	27,5 (25,5-29,4)	24,9 (20,0-29,8)	26,0 (23,6-28,3)
	«Выжившие»	32,4 (30,2-34,7)	33,0 (31,0-35,1)	33,7 (30,5-36,8)	32,4 (26,3-38,6)	28,4 (14,7-42,0)	26,1 (15,4-36,8)
Общий белок, г/л	«Умершие»	50,2* (44,2-56,2)	51,0* (46,2-55,8)	50,9* (46,0-55,9)	49,7* (44,3-55,2)	48,3 (37,9-58,7)	54,4 (38,2-70,5)
	«Выжившие»	59,5 (55,7-63,4)	58,8 (56,1-61,5)	62,4 (58,9-65,8)	61,9 (54,1-69,7)	59,2 (36,9-81,5)	59,7 (38,7-80,7)
Лимфо- циты, 10 ⁹ /л	«Умершие»	1,2 (0,7-1,7)	1,1* (0,6-1,6)	1,1* (0,7-1,5)	0,9* (0,7-1,1)	1,9 (0,6-3,1)	1,4 (0,1-2,7)
	«Выжившие»	1,4 (1,0-1,8)	1,7 (1,4-1,9)	1,8 (1,4-2,3)	2,1 (1,4-2,8)	1,7 (1,6-1,9)	2,0 (0,7-3,4)

Примечание: * — различия сравниваемых параметров между группами статистически достоверны $p < 0,05$.

Изменения азотистого баланса у пациентов с ТГЖ проявлялись увеличением экскреции азота, начиная с первых суток лечения в ОРИТ, с максимумом на 7-10 сутки. При этом на 1-е сутки он составлял 16,9 [15,6-18,3] г/сутки, а на 7-е сутки — 27,0 [19,2-34,9] г/сутки, что соответствовало критериям тяжелой катаболической реакции. Пропорционально увеличению экскреции азота росла потребность в белке и энергии, достигая максимума к 7-м суткам лечения в ОРИТ (рис. 2).

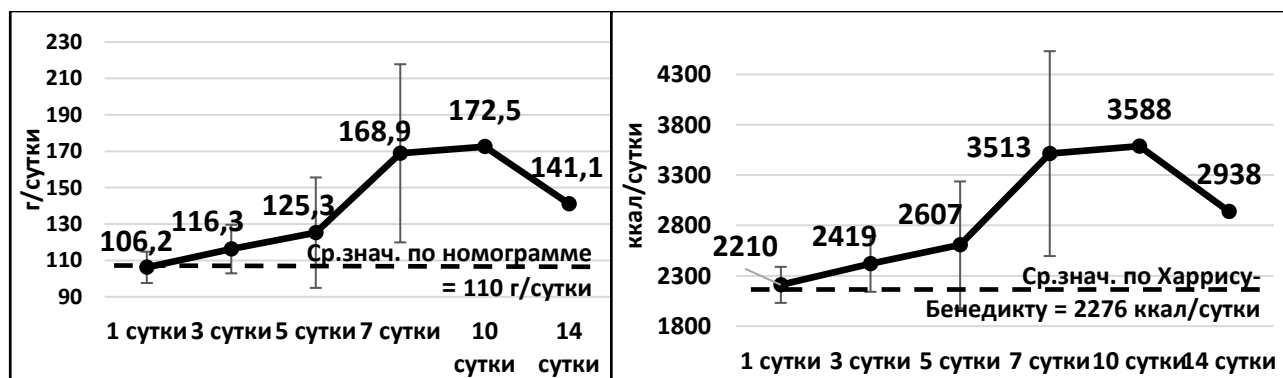


Рис. 2. Динамика потребности в белке и энергии у пациентов ОРИТ с ТГЖ

При этом на 1-е сутки она составила 106,2 [97,6-114,8] г/сутки, а на 7-е сутки превысила 160 г/сутки по белку. Потребность в энергии на 1-е сутки находилась на уровне 2210 [2031-2389] ккал/сутки, а на 7-е сутки — 3513 [2496-4531] ккал/сутки. Таким образом, метаболические потребности в белке и энергии у пациентов с ТГЖ превосходили нормальные значения в 1,3—1,5 раза.

На II этапе провели открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. При поступлении и за все время лечения в ОРИТ пострадавшие в обеих группах имели одинаковую общую тяжесть состояния при схожей тяжести полученной травмы.

Средняя продолжительность нахождения пациентов в стационаре в группе «Иммун» составила 16,0 (14,3-17,6) койко-дней, а в «Стандарт» — 18,8 (16,6-21,1), $p=0,07$.

Использование гиперкалорического (1,36 ккал/мл) гипернитрогенного (67 г/л) энтерального питания, содержащего L-глутамин (20 г/л), позволяло доставлять пациентам большее количество белка и энергии, начиная с первых суток проведения нутриционной поддержки (рис. 3). Статистически значимые различия зафиксировали на 1-е, 3-е, 5-е сутки по количеству доставленного белка и на 1-е, 3-е сутки — по объему энергии.

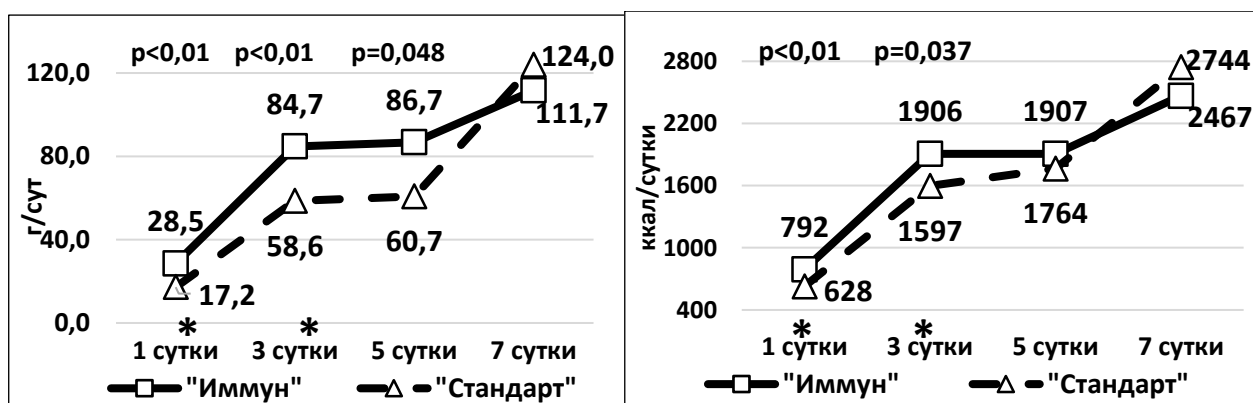


Рис. 3. Количество доставленного белка и энергии в группах сравнения

Уровень доставки белка не менее 1,5 г/кг/сутки достигался в обеих группах к 7-м сутками, а энергии не менее 25 - 30 ккал/кг/сутки — на 3 сутки лечения в ОРИТ в группе «Иммун» и на 5-е сутки в группе «Стандарт» (табл. 3).

Использование гиперкалорического гипернитрогенного энтерального питания у пациентов группы «Иммун» позволило уменьшить отрицательный белковый баланс и дефицит энергии. Статистически значимые результаты получили на 1 и 5 сутки лечения. Исходно в группе «Иммун» дефицит белка составил -79,3 [-88,5 — -70,2] г/сутки, в группе «Стандарт» — -92,8 [-104,8 — -80,8] г/сутки, $p=0,034$, на 5-е сутки — -22,2 [-63,6 — 19,2] г/сутки и -67,7 [-90,3 — -45,0] г/сутки, $p=0,039$ соответственно.

Таблица 3

Количество доставленного белка и энергии на кг массы тела в группах

Показатели	Группа	Этапы исследования			
		1 сутки М (95% ДИ)	3 сутки М (95% ДИ)	5 сутки М (95% ДИ)	7 сутки М (95% ДИ)
Доставленный белок, г/кг/сутки	«Иммун»	0,4* (0,3-0,5)	1,3* (1,2-1,5)	1,3 (0,8-1,7)	1,6 (0,3-2,9)
	«Стандарт»	0,3 (0,2-0,4)	0,9 (0,6-1,2)	0,9 (0,6-1,1)	1,7 (1,2-2,2)
Доставленная энергия, ккал/кг/сутки	«Иммун»	11,6* (10,0-13,2)	29,6* (26,2-33,0)	27,9 (17,7-38,1)	34,3 (8,0-60,7)
	«Стандарт»	9,0 (6,8-11,2)	23,4 (17,2-29,7)	25,4 (20,7-30,2)	37,5 (28,6-46,4)

Примечание: * — различия сравниваемых параметров между группами статистически достоверны $p < 0,05$.

Динамика изменения показателей нутриционного статуса в обеих группах наглядно показала эффективность применения энтерального питания, обогащенного глутамином (рис.4). К 5 суткам лечения у пациентов группы «Иммун» концентрация альбумина (35,2 [32,9-37,6] г/л) была достоверно выше, чем в группе «Стандарт» (29,8 [26,9-32,7] г/л), $p=0,005$. Данные изменения сохранялись и на 7-е сутки лечения пациентов в ОРИТ с достоверно значимой разницей — в группе «Иммун» 36,0 [27,3-44,6] г/л и в группе «Стандарт» 29,5 [25,9-33,1] г/л, $p=0,049$. Подобная динамика наблюдалась и при оценке уровня общего белка сыворотки крови. К 5-м суткам выявили достоверно значимое увеличение содержания общего белка у пациентов группы «Иммун» (62,8 [59,7-65,8] г/л) и снижение — у пациентов группы «Стандарт» (57,6 [53,8-61,3] г/л), $p=0,029$.

Развитие нозокомиальных инфекционных осложнений зафиксировали у 7 пострадавших (14%) в группе «Иммун», в группе «Стандарт» — у 16 (32%).

Применение энтерального питания, содержащего глутамин, снижало частоту развития нозокомиальных инфекционных осложнений в посттравматическом периоде на 9,0% (χ^2 с поправкой Йейтса=3,61, $p=0,057$). Относительный риск развития нозокомиальных инфекционных осложнений в группе стандартного энтерального питания был в 2,3 раза выше, чем в группе с иммунным питанием ($RR=2,3$ [1,03-5,07], $p=0,042$).

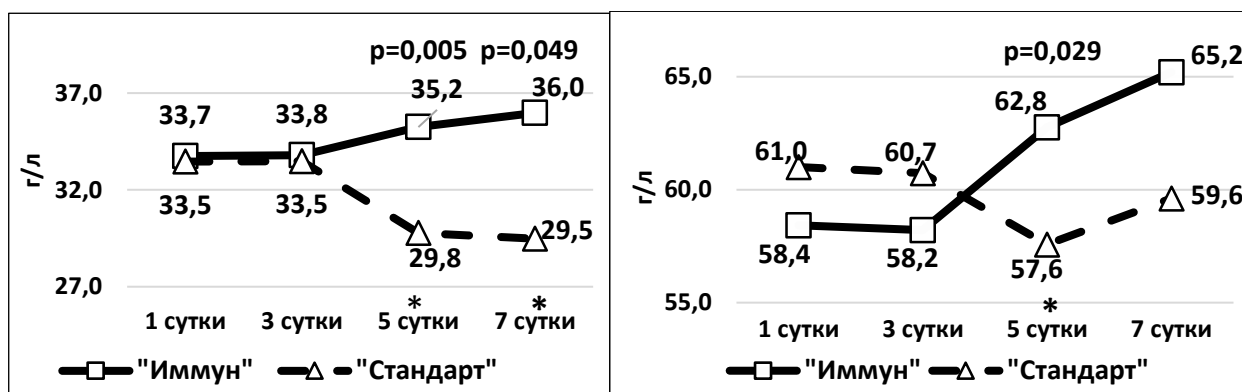


Рис. 4. Динамика уровня альбумина и общего белка в сыворотке крови в сравниваемых группах

В половине случаев развитие нозокомиальной инфекции связано с областью хирургического вмешательства — 16 (55 %) инцидентов. Показатель частоты развития инфекционных осложнений области хирургического вмешательства составил в группе «Иммун» 4,3/100 операций, в группе «Стандарт» — 16,0/100 операций. При применении диеты типа «Иммун» данные инфекционные осложнения регистрировались на 10% реже ($p=0,012$). Относительный риск развития нозокомиальных инфекционных осложнений области хирургического вмешательства у пострадавших группы «Стандарт» был больше в 4,3 раза, чем в группе «Иммун» ($RR=4,3$ [1,31-14,28] $p=0,016$).

На третьем этапе провели субпопуляционный анализ в трех подгруппах пациентов. В первой части анализа определили критический уровень доставки белка на 3-е сутки лечения в ОРИТ и сформировали 2 группы сравнения. Путем пошагового увеличения доставки белка на 0,1 г/кг/сутки, начиная с 0,5 г/кг/сутки, выявили статистически значимый уровень показателя, который составил не менее 1,3 г/кг/сутки. Эти пациенты вошли в группу «Б>1,3

г/кг/сутки» (n=64). Группу «Б<1,3 г/кг/сутки» составили пострадавшие, у которых количество доставленного белка было менее 1,3 г/кг/сутки (n=22).

Средняя продолжительность лечения в стационаре пострадавших группы «Б>1,3 г/кг/сутки» была на 1,6 койко/дней меньше, чем в группе «Б<1,3 г/кг/сутки», и составила 16,1 [14,4-17,8] и 17,7 [15,4-20,0] койко/дня соответственно, $p=0,03$, что обусловлено более выраженной органной дисфункцией и развитием нозокомиальных инфекционных осложнений.

Количество доставленного белка и объем энергии в группе «Б>1,3 г/кг/сутки» было больше, чем в группе «Б<1,3 г/кг/сутки» с достоверным различием на 3-е и 5-е сутки по белку и на 1-е, 3-е, 5-е сутки по энергии.

На 5-е сутки лечения в ОРИТ выявили достоверные различия в уровне альбумина: в группе «Б>1,3 г/кг/сутки» 37,6 [34,0-41,2] г/л, в группе «Б<1,3 г/кг/сутки» 31,9 [29,4-34,5] г/л, $p=0,009$. Показатели общего белка и лимфоцитов статистически достоверно не отличались. В группе «Б>1,3 г/кг/сутки» нозокомиальные инфекционные осложнения развились у 8 (13%) пациентов, в группе «Б<1,3 г/кг/сутки» - у 8 (36%) пациентов (χ^2 с поправкой Йейтса=4,68, $p=0,031$). Относительный риск развития нозокомиальных инфекционных осложнений у пациентов с травмой груди и живота в группе «Б<1,3 г/кг/сутки» в 2,9 раза выше, чем в группе «Б>1,3 г/кг/сутки» (RR=2,9 [1,24-6,82], $p=0,014$).

Во второй части субпопуляционного анализа определили критический уровень доставки энергии на 3-е сутки лечения в ОРИТ и сформировали 2 группы сравнения. Путем пошагового увеличения доставки энергии на 1 ккал/кг/сутки, начиная с 20 ккал/кг/сутки, выявили статистически значимый уровень показателя, который составил не менее 31 ккал/кг/сутки. Эти пациенты вошли в группу «Е>31 ккал/кг/сутки» (n=62). Группу «Е<31 ккал/кг/сутки» составили больные, у которых количество доставленной энергии было менее 31 ккал/кг/сутки (n=24).

Средняя продолжительность лечения в стационаре пострадавших группы «Е>31 ккал/кг/сутки» была на 1,8 койко/дней меньше, чем у пациентов группы

«E<31 ккал/кг/сутки», и составила 16,0 [14,3-17,7] и 17,8 [15,7-19,9] койко/дня соответственно, $p=0,011$, что связано с более выраженной органной дисфункцией и развитием нозокомиальных инфекционных осложнений.

Количество доставленной энергии и белка в группе «E>31 ккал/кг/сутки» на протяжении всего времени лечения было больше, чем в группе «E<31 ккал/кг/сутки» с достоверным различием на 1-е и 3-е сутки по энергии и на 3-е сутки по белку.

На 1-е сутки лечения в ОРИТ выявили достоверные различия в уровне альбумина: в группе «E>31 ккал/кг/сутки» 34,9 [33,2-36,7] г/л, в группе «E<31 ккал/кг/сутки» — 31,2 [28,7-33,7] г/л, $p=0,031$, на 5-е сутки — 37,4 [32,4-42,4] г/л и 32,7 [30,1-35,3] г/л соответственно, $p=0,039$. Показатели общего белка и лимфоцитов не имели статистических различий.

В группе «E>31 ккал/кг/сутки» нозокомиальные инфекционные осложнения зарегистрировали у 7 (11%) пациентов, а в группе «E<31 ккал/кг/сутки» - у 9 (38%) пациентов (χ^2 с поправкой Йейтса=6,21, $p=0,013$). Относительный риск развития нозокомиальных инфекционных осложнений у пациентов с травмой груди и живота в группе «E<31 ккал/кг/сутки» в 3,3 раз выше, чем в группе «E>31 ккал/кг/сутки» (RR=3,3 [1,39-7,91], $p=0,0067$).

В третьей части субпопуляционного анализа проанализировали влияние синдрома кишечной недостаточности (СКН) на течение критического состояния и синдрома белково-энергетической недостаточности и сформировали 2 группы сравнения. Группа «СКН» (n=26), в которую вошли пациенты с оценкой по шкале GIF 2 балла и более, и группа «ЭП» (n=60) с хорошей переносимостью раннего энтерального питания.

Более выраженные проявления СВР в группе «СКН» подтверждали более высокими значениями С-реактивного белка все время лечения в ОРИТ, чем в группе «ЭП». На 1-е сутки данное различие было статистически значимым: 57 [25-88] мг/л и 26 [17-34] мг/л соответственно, $p=0,021$.

Средняя продолжительность лечения в стационаре в группы «ЭП» была на 3,4 койко/дня меньше, чем в группе «СКН»: 15,5 [13,9-17,0] и 18,9 [16,3-21,5]

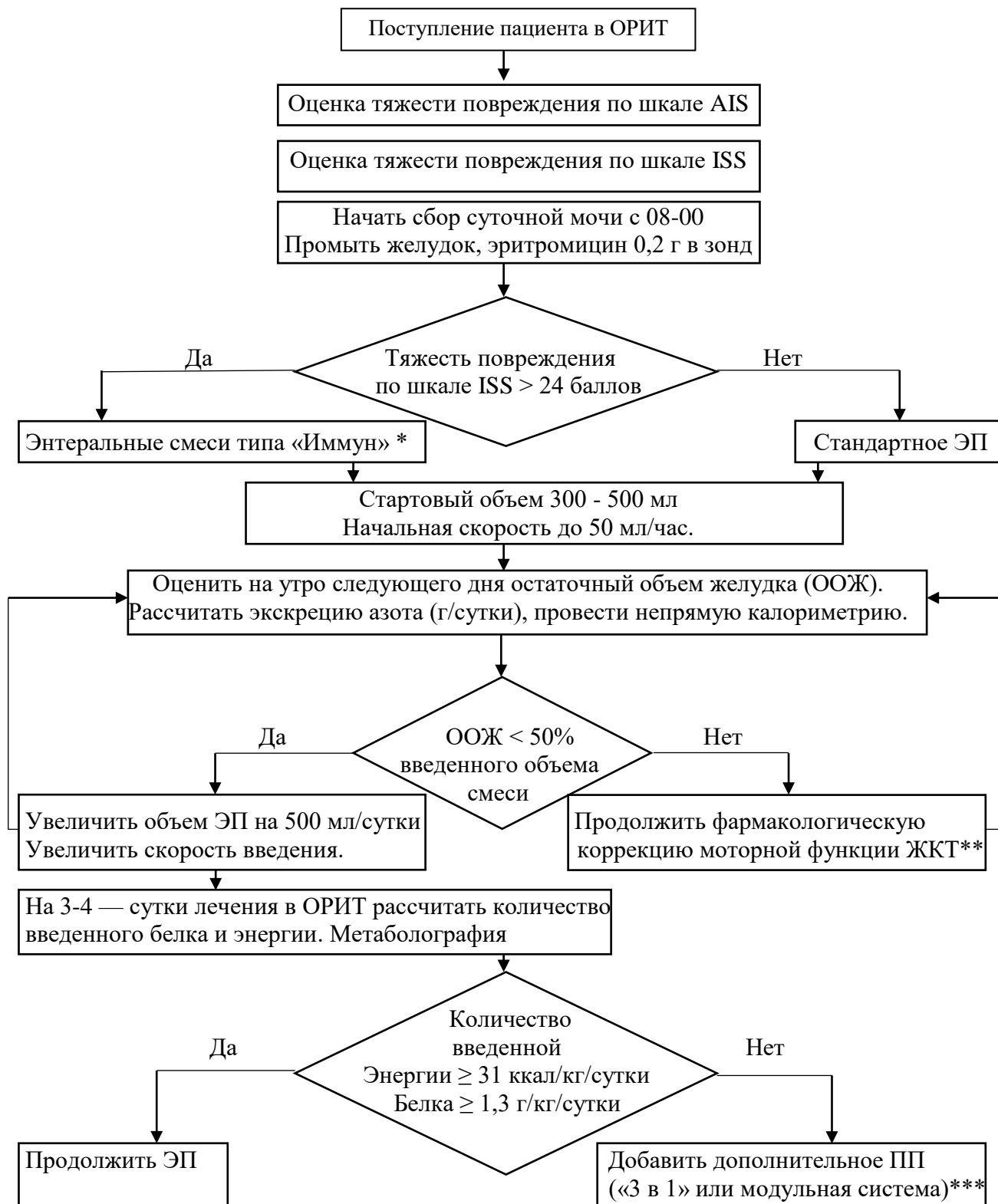
койко/дня, соответственно, $p < 0,01$, что связано с более выраженной органной дисфункцией и развитием нозокомиальных инфекционных осложнений.

В результате проведенной нутриционной поддержки не выявили достоверных различий в дефиците белка, энергии и основных показателях нутриционного статуса — общем белке и альбумине. Уровень лимфоцитов в группе «ЭП» был выше, чем в группе «СКН» на протяжении 1-х — 5-х суток лечения в ОРИТ, с достоверным различием на 3-е сутки: $1,7 [1,5 — 1,9] \cdot 10^9/\text{л}$ и $1,3 [1,1 — 1,5] \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,01$.

В группе «СКН» выявили 9 (35%) пострадавших с нозокомиальными инфекционными осложнениями, а в группе «ЭП» — 7 (12%), χ^2 с поправкой Йейтса=4,88, $p=0,027$. Относительный риск развития нозокомиальных инфекционных осложнений при развитии СКН был в 3,0 раз выше, чем при хорошей переносимости раннего ЭП ($RR=3,0 [1,13-9,24]$, $p=0,029$).

Частота развития ИОХВ составила в группе «ЭП» 6,4 на 100 операций, в группе «СКН» — 14,8 на 100 операций, χ^2 с поправкой Йейтса=3,79, $p=0,05$. Относительный риск развития ИОХВ в группе «СКН» в 3,2 раза выше, чем у пациентов группы «ЭП» ($RR=3,2 [1,13-9,24]$, $p=0,029$).

В результате проведенного исследования разработан и внедрен в работу алгоритм ранней нутриционной поддержки пациентов с травмой груди и живота. В нем учитывается тяжесть травматического повреждения по шкале ISS. При повреждениях, оцененных на 24 и более баллов, рекомендуется стартовое энтеральное питание смесями типа «Иммун». На 3-е или 4-е сутки лечения в ОРИТ необходимо произвести расчет количества доставленного белка и энергии на кг массы тела. При количестве доставленного белка менее $1,3 \text{ г/кг/сутки}$ и энергии менее 31 ккал/кг/сутки требуется назначение дополнительного парентерального питания (рис. 5).



Примечания: * — гипернитрогенные, гиперкалорические энтеральные смеси с L-глутамином
 ** — эритромицин, церукал, мотилиум, прозерин, тримебутин
 *** — «нутрифлекс 70/180 липид» - 625 мл;
 — 10% аминоклазма 500 мл, 10% липофундин 250 мл, 20% глюкоза 800 мл.

Рис. 5. Алгоритм нутриционной поддержки пациентов с ТГЖ в ОРИТ

ВЫВОДЫ

1. Неадекватная нутриционная поддержка является одной из причин неблагоприятного исхода у пациентов с ТГЖ. Пациенты, не получающие необходимое количество источников энергии и белка, демонстрируют достоверно более низкие значения показателей нутриционного статуса (общий белок, альбумин, лимфоциты), у них прогрессирует синдром ПОН, достоверно увеличивается длительность ИВЛ, а также чаще развиваются нозокомиальные пневмонии (относительный риск в 3,0 раза выше в группе «Умершие»), в том числе ВАП (относительный риск в 3,3 раза выше).

2. Изменения метаболизма у пациентов с травмой груди и живота характеризуются развитием синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Метаболические потребности увеличиваются ежедневно и достигают своего максимума к 7 суткам лечения в ОРИТ, превосходя нормальные значения в среднем в 1,5 раза по потребности в белке и в 1,3—1,5 раза в энергии. У всех пациентов регистрируется тяжелая катаболическая реакция.

3. Применение L-глутамина у пациентов с ТГЖ до 40 г/сутки на 3-4 день лечения, входящего в состав сбалансированной энтеральной смеси, позволяет достоверно уменьшить количество нозокомиальных инфекционных осложнений (относительный риск в 2,3 раза меньше), особенно инфекций области хирургического вмешательства (относительный риск в 4,3 раза меньше), а также улучшить основные показатели нутриционного статуса.

4. Достижение оптимальных метаболических ориентиров по количеству доставляемого белка (1,3 г/кг/сутки и более) и энергии (31 ккал/кг/сутки и более) на 3-е сутки лечения в ОРИТ достоверно улучшает основные показатели нутриционного статуса — уровень альбумина сыворотки крови, снижает частоту случаев развития нозокомиальных инфекций и уменьшает длительность пребывания в стационаре на 1,6—1,8 койко/дня.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При отсутствии признаков синдрома кишечной недостаточности у пациентов с ТГЖ необходимо применять раннее энтеральное питание (24—48 часов от момента получения травмы). Стартовый объем НП составляет 300 — 500 мл в сутки. При адекватном усвоении (остаточный объем желудка <50% от введенного объема) количество вводимой смеси увеличивается на 500 мл/сутки, до общего объема 2000 мл/сутки на 3-4 сутки стационарного лечения.

2. Для обеспечения белково-энергетической потребности пациентов с травмами груди и живота, при тяжести повреждения более 24 баллов по шкале ISS необходимо использовать гиперкалорическую и гипернитрогенную питательную смесь, содержащую L-глутамин 20 г/л, в объеме 2000 мл/сутки на 3-4 сутки стационарного лечения.

3. Для сокращения количества нозокомиальных инфекционных осложнений и улучшения основных показателей нутриционного статуса у пациентов с ТГЖ показана полноценная нутриционная поддержка, включающая энтеральное питание с доставкой до 40 г/сутки глутамина.

4. Нутриционная поддержка пациентам с травмой груди и живота на 3 — 4-е сутки лечения в ОРИТ должна проводиться в режиме доставки белка на уровне не менее 1,3 г/кг/сутки и энергии не менее 31 ккал/кг/сутки с целью снижения частоты нозокомиальных инфекционных осложнений и улучшения клинического течения травматической болезни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пономарев, С. В. Нутритивная поддержка, обогащенная фармаконутриентами, в интенсивной терапии тяжелой политравмы (статья) / Пономарев С. В., Лейдерман И. Н., Сорокин Э. П. // Интенсивная терапия и анестезия, 2014, № 4 (9), с. 23 — 33.

2. Пономарев, С. В. Клиническая эффективность иммунного питания в лечении пациентов с политравмой (статья) / Пономарев С. В., Лейдерман И. Н.,

Сорокин Э. П., Шиляева Е. В. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**, 2015, № 120 (8), с. 38 — 47. (Авторский вклад - 70%).

3. Пономарев, С. В. Эффективность ранней нутриционной поддержки больным с травмой (статья) / Пономарев С. В., Мальчиков А. Я., Сорокин Э. П., Шиляева Е. В., Калужских О. С. // **Здоровье, демография, экология финно-угорских народов**, 2015, № 1, с. 52 — 54.

4. Пономарев, С. В. Клиническая эффективность иммунного питания в интенсивной терапии больных с политравмой (статья) / Пономарев С. В., Лейдерман И. Н., Сорокин Э. П., Шиляева Е. В. // **Медицинский алфавит. Неотложная медицина**, 2015, Т. 4, № 20, с. 49 — 53. (Авторский вклад - 70%).

5. Пономарев, С. В. Структура летальности и качество нутриционной поддержки у пострадавших с травмами груди и живота (статья) / Пономарев С. В., Лейдерман И. Н., Сорокин Э. П., Сиразутдинова А. В. // **Медицинский алфавит. Неотложная медицина**, 2016, Т. 1, № 4 (267), с. 38 — 43. (Авторский вклад - 70%).

6. Пономарев, С. В. Влияние энтеральной нутриционной поддержки, обогащенной глутамином, на развитие нозокомиальных инфекционных осложнений у пострадавших с травмой груди и живота (статья) / Пономарев С. В., Лейдерман И. Н., Сорокин Э. П., Сиразутдинова А. В. // **Политравма**, 2016, № 3, с. 33 — 41. (Авторский вклад - 70%).

7. Сорокин, Э. П. Прогностическая значимость изменения уровня глюкозы у пациентов с торакоабдоминальными травмами (статья) / Сорокин Э. П., Пономарев С. В., Шиляева Е. В., Бельских Е. А., Грицан А. И. // **Анестезиология и реаниматология**, 2016, Т. 61, № 4, с. 293 — 296. (Авторский вклад - 30%).

8. Сорокин, Э. П. Особенности посттравматического стресс-ответа у пациентов с торакоабдоминальными травмами (статья) / Сорокин Э. П., Грицан А. И., Бутолин Е. Г., Пономарев С. В., Шиляева Е. В. // **Вестник интенсивной терапии. Приложение 1. Фундаментальные вопросы анестезиологии и реаниматологии**, 2016, с. 176 — 179.

9. Пономарев, С. В. Влияние энтерального питания, обогащенного глутамином, на частоту развития инфекционных осложнений у пострадавших с травмой груди и живота (тезисы) / Пономарев С. В., Лейдерман И. Н., Сорокин Э. П., Сиразутдинова А. В. // Сборник статей и тезисов VI Балтийского форума: актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии, 2016, с. 41 — 42.

10. Пономарев, С. В. Оценка степени гиперметаболизма-гиперкатаболизма и адекватности нутритивной поддержки у пострадавших с травмой груди и живота (тезисы) / Пономарев С. В., Лейдерман И. Н., Сорокин Э. П., Сиразутдинова А. В. // Сборник статей и тезисов VI Балтийского форума: актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии, 2016, с. 42 — 43.

11. Пономарев, С. В. Влияние глутамина на динамику лимфоцитов в периоперационном периоде у пострадавших с травмой груди и живота (тезисы) / Пономарев С. В., Лейдерман И. Н., Сорокин Э. П., Сиразутдинова А. В., Шиляева Е. В. // Сборник тезисов XV съезда ФАР, 2016, с. 199 — 201.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАП	вентилятор-ассоциированная пневмония
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМТ	индекс массы тела
ИОХВ	инфекция области хирургического вмешательства
НП	нутриционная поддержка
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПОН	полиорганная недостаточность
ПП	парентеральное питание
СВР	системная воспалительная реакция
СКН	синдром кишечной недостаточности
ТГЖ	травма груди и живота
ШКГ	шкала комы Глазго
ЭП	энтеральное питание
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
GIF	Gastrointestinal Failure
ISS	Injury Severity Score
RR	Relative Risk
SOFA	Sepsis (sequential) organ failure assessment

Пономарев Сергей Вячеславович

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОНУТРИТИВНОЙ
ПОДДЕРЖКИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ТРАВМОЙ
ГРУДИ И ЖИВОТА

14.01.20 — анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
Д 208.102.01 от 07.09.2017 г. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Отпечатано с оригинал-макета заказчика
Подписано в печать 08.09.2017. Формат 60x84 1/16.
Уч.-изд. л.1,1. Тираж 100 экземпляров. Заказ 1673.
Типография
Издательского центра «Удмуртский университет»
426034, Ижевск, ул. Университетская, 1, корпус 2.