

М.И. Пугачёв, С.Б. Шустов, К.М. Крылов,
О.В. Орлова, А.В. Матвеевко

Взаимосвязь клинической картины ожоговой болезни с состоянием некоторых звеньев эндокринной системы и показателями variability сердечного ритма

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты взаимосвязи клинической картины с уровнями кортизола, соматотропного гормона и variability сердечного ритма у больных ожоговой болезнью. Показано, что ожоговая болезнь сопровождается длительным повышением секреции кортизола. У пациентов с тяжелым течением ожоговой болезни содержание кортизола в крови на 14-е сутки достоверно снижается по сравнению с исходными показателями, что может свидетельствовать о формирующемся у них истощении пучковой зоны коры надпочечников. У обожженных уже в 1 сутки заболевания отмечается повышение уровня соматотропного гормона. Между уровнем соматотропина в крови на 6 сутки и летальным исходом ожоговой болезни выявлена умеренная статистически значимая корреляция. Показано, что длительная гиперсоматотропиемия у ожоговых больных является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении жизни пациентов. Кроме того, при ожоговой травме наблюдается угнетение волновой структуры сердечного ритма и показателей общей мощности спектра. Степень угнетения данных показателей зависит от тяжести ожоговой травмы, поскольку существуют межгрупповые различия в величинах общей мощности спектра и мощностью спектра в низко- и высокочастотном диапазоне при поступлении и на 14-е сутки пребывания в стационаре. Выявлена также статистически значимая отрицательная корреляционная связь между индексом тяжести состояния и значениями мощности спектра в низко- и высокочастотном диапазоне и общей мощностью спектра. Статистически значимая отрицательная корреляционная связь между неблагоприятным исходом и показателями variability сердечного ритма на момент поступления в стационар указывает на прогностическую ценность variability сердечного ритма.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, спектральный анализ variability сердечного ритма, ожоговая болезнь, ожоги, тяжелая ожоговая травма, эндокринная система, кортизол, соматотропный гормон, гипотиз-надпочечниковая система.

Введение. Ожоговая болезнь является одной из важных проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от ожоговой травмы погибает около 265000 человек [2]. Несмотря на то, что накоплен значительный опыт в изучении патогенеза заболевания, оценки тяжести состояния больных, некоторые вопросы остаются недостаточно изученными. Так, данные о состоянии регуляторных систем организма у пациентов с ожогами сравнительно немногочисленны и достаточно противоречивы [14, 15, 18]. Актуальным остается поиск дополнительных критериев оценки тяжести состояния и прогноза у обожженных.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь клинической картины с уровнями кортизола, соматотропного гормона и variability сердечного ритма у больных ожоговой болезнью.

Материалы и методы. Обследовано 34 (26 мужчин, 8 женщин) обожженных в возрасте от 21 до 65 лет (средний возраст 45 лет), поступивших в клинику термических поражений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и в отделение реанимации и интенсив-

ной терапии ожогового центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. Критериями включения в исследование были: наличие поверхностных ожогов более 15% или глубоких более 5% площади тела, либо сочетание глубоких и поверхностных ожогов при общей площади более 15% площади тела. Тяжесть ожоговой травмы определялась по индексу тяжести состояния (ИТС), который включает в себя оценку площади глубокого или поверхностного ожога, возраст, степень ингаляционной травмы [4]. Значения ИТС варьировали от 0,01 до 1. При значении ИТС = 1, вероятность летального исхода равна 100% и состояние пациента оценивается как критическое. Кроме того, на каждого пациента составлялась формализованная история болезни, в которой клинические признаки представлялись полуколичественно в зависимости от выраженности симптома. Пострадавшие были разделены на две группы. В первую группу вошли 17 пациентов (14 мужчин, 3 женщины) с ИТС от 0,01 до 0,59, во вторую группу 17 пациентов (12 мужчин, 5 женщин) со значениями ИТС от 0,6 до 1. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых с группой обожженных по возрасту и полу

(10 мужчин, 5 женщин). Степень ожогового шока пострадавших определялась с помощью индекса Франка: I степень соответствовала индексу Франка от 30 до 70 у.е., II степень от 71 до 130 у.е., III степень более 130 у.е. [5]. Всем пациентам выполнялось определение уровня кортизола и соматотропного гормона (СТГ) радиоиммунологической методикой, а также показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и variability сердечного ритма в первые 12 часов после поступления, на 6-е и 14-е сутки лечения. Забор крови для определения уровней гормонов и анализ variability сердечного ритма проводился в утренние часы с 8.00 до 9.00. Variability сердечного ритма исследовалась с помощью аппарата «САКР» (спиро-артерио-кардио-ритмограф) общества с ограниченной ответственностью «ИНТОКС» (Санкт-Петербург). Для вычисления показателей variability сердечного ритма использовался спектральный анализ. Анализировалась мощность спектра в низкочастотном (LF) (от 0,04 до 0,15 Гц), и высокочастотном (HF) (0,15 до 0,4 Гц) диапазонах, а также дисперсия R–R интервалов (TP) в 5-минутных записях [17].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Определялись средние значения исследуемых показателей и стандартная ошибка.

Межгрупповые различия определялись по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни в зависимости от характера распределения данных в группах. Изучение корреляционных связей количественных и качественных признаков осуществлялось путем проведения рангового критерия Спирмена. Различия принимались как достоверные при значении $p < 0,05$ [6].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что ожоговая травма уже в первые часы приводит к значительному увеличению секреции кортизола и СТГ. Уровень кортизола на 6-е сутки достоверно ($p < 0,05$) снижался по сравнению с исходными показателями, однако на протяжении всего периода наблюдения оставался значительно выше показателей в контрольной группе. Продукция СТГ оставалась повышенной через 6 суток после госпитализации, а на 14-е сутки снижалась и в это время существенно не отличалась от показателей в контрольной группе ($p > 0,05$), таблица 1.

Учитывая значительные изменения секреции кортизола и СТГ у пациентов с ожоговой болезнью, представлялось важным оценить продукцию этих гормонов в первой (табл. 2) и второй (табл. 3) группах больных, т.е. в зависимости от тяжести ожоговой травмы. Установлено, что у больных с ИТС $< 0,6$ уровень кортизола был в 1,6 раза выше чем в контрольной группе

Таблица 1

Уровень кортизола и СТГ у лиц контрольной группы и обожженных в различные сроки лечения

Показатель	Контрольная группа	Пациенты с ожогами		
		поступление	6-е сутки	14-е сутки
Кортизол, нмоль/л	389,84±30,53	806,19±83,23***	585,12±37,59****	600,9±25,84***
СТГ, мМЕ/л	2,88±1,11	6,77±1,26**	5,58±1,16*	2,73±0,51#

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; # – $p < 0,05$ по сравнению с уровнем при поступлении; & – $p < 0,05$ по сравнению с уровнем на 6-е сутки.

Таблица 2

Уровень кортизола и СТГ у обожженных с ИТС $< 0,6$ в различные сроки лечения

Показатель	Пострадавшие с ИТС $< 0,6$		
	поступление	6-е сутки	14-е сутки
Кортизол, нмоль/л	627,25±70,83**	532,11±42,8*	622,42±40,01***
СТГ, мМЕ/л	6,82±2,19*	3,52±0,84	2,49±0,72

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

Уровень кортизола и СТГ у обожженных с ИТС $> 0,6$ в различные сроки лечения

Показатель	Пострадавшие с ИТС $> 0,6$		
	поступление	6-е сутки	14-е сутки
Кортизол, нмоль/л	953,55±131,62**	642,95±60,51**	577±32,19*#
СТГ, мМЕ/л	13,02±6,43*	15,86±7,66*	3,19±0,63#

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; # – $p < 0,05$ по сравнению с уровнем при поступлении.

($p < 0,05$), причем секреция кортизола у этих пациентов существенно не изменялась по сравнению с исходными показателями на 6-е и 14-е сутки лечения. Уровень СТГ у больных первой группы был значительно повышен при поступлении, а на 6-е и 14-е сутки снижался и в это время не отличался сколь-нибудь значимо от величин в контрольной группе.

У пациентов второй группы секреция кортизола была значительно увеличена в течение всего периода наблюдения, однако на 14-е сутки уровень кортизола оказался достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем при поступлении. Что касается продукции СТГ, то она у лиц с тяжелыми ожогами была повышена в течение 6 суток с момента поступления в стационар, а на 14-е сутки нормализовалась.

Выявлено, что концентрация кортизола при поступлении и на 6-е сутки, а СТГ и на 14-е сутки лечения была положительно связана с клиническими признаками, характеризующими тяжесть состояния

больных. Важным оказался тот факт, что выявлена статистически значимая умеренной силы прямая корреляция между уровнем СТГ и кортизола на 6-е сутки после ожоговой травмы и летальным исходом болезни, (табл. 4).

Показатели variability сердечного ритма у больных с различной тяжестью ожоговой травмы и у лиц контрольной группы представлены в таблицах 5 и 6.

Тахикардия наблюдалась в обеих группах пациентов. Вместе с тем, у лиц с относительно легким поражением (ИТС $< 0,6$) уже на 6-е сутки ЧСС была ниже, чем во второй группе. На 14-е сутки после госпитализации у пациентов первой группы ЧСС существенно не отличалась от величин, выявленных у здоровых людей, а у больных второй группы оставалась повышенной. Variability сердечного ритма была значительно снижена в обеих группах обследованных лиц, однако у больных с ИТС $< 0,6$ она постепенно возрастала и на

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между клиническими признаками и уровнями кортизола и СТГ у обожженных в различные сроки лечения

Показатель	Уровень кортизола			Уровень СТГ		
	поступление	6-е сутки	14-е сутки	поступление	6-е сутки	14-е сутки
ИТС	0,435	0,466	–	0,424	0,571	0,401
Степень шока	0,529	0,662	–	0,494	0,610	0,579
ИВЛ при поступлении	0,438	0,432	–	–	–	–
Степень ИТ	–	0,494	–	–	–	–
Неблагоприятный исход	–	0,432	–	–	0,518	–
Общая площадь ожога	0,394	0,515	–	0,408	0,511	–

Примечание: в таблице представлены только значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$); прочерком обозначены незначимые коэффициенты с уровнем $p > 0,05$; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИТ – ингаляционная травма.

Таблица 5

Значения показателей ЧСС и variability сердечного ритма в разные сроки лечения у пострадавших с ИТС $< 0,6$

Показатель	Контрольная группа	Поступление	6-е сутки	14-е сутки
ЧСС, уд/мин	71,06±2,57	95,84±4,26***	92,47±3,31***	81,13±5,36
TP,ms ²	3986,57±1029,04	869,36±314,28**	695,37±357,63***	1850,73±531,21
LF,ms ²	1157,8±348,71	437,42±235,8*	331,33±227,97**	663,43±311,39
HF,ms ²	1835,21±629,54	104,53±37,5***	106,2±51,5***	585,71±201,1

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 6

Значения показателей ЧСС и variability сердечного ритма в разные сроки лечения у пострадавших с ИТС $> 0,6$

Показатель	Контрольная группа	Поступление	6-е сутки	14-е сутки
ЧСС, уд/мин	71,06±2,57	109,2±5,75*	106,81±4,54**	94,95±3,66**
TP,ms ²	3986,57±1029,04	216,62±113,99**	287,69±111,02*	202,96±61,59***
LF,ms ²	1157,8±348,71	86,69±54,93***	40,08±9,04*	54,96±26,7**
HF,ms ²	1835,21±629,54	36,66±20,68**	86,46±52,69*	27,35±7,79**

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при сравнении между группами с разной тяжестью поражения.

14-е сутки статистически значимо не отличалась от показателей в контрольной группе, а у тяжелых больных оставалась значительно сниженной ($p < 0,001$). Мощность спектра сердечного ритма как в LF, так и в HF-диапазонах была снижена как в первой, так и во второй группе больных. У лиц первой группы данные показатели постепенно возрастали и на 14-е сутки хотя и были снижены, но статистически значимо не отличались от величин у здоровых. У пациентов второй группы показатели LF и HF оставались низкими на протяжении всего периода наблюдения. Показатели TP, LF, и HF при поступлении и на 14-е сутки у пациентов с ИТС $> 0,6$ были статистически значимо ниже, чем в 1 группе.

Показано, что между нарушениями вариабельности сердечного ритма и тяжестью состояния пациентов имелась статистически значимая отрицательная корреляционная связь. Кроме того, выявлена обратная зависимость между TP, LF, HF при поступлении и неблагоприятным исходом у обожженных (табл. 7).

Установлено, что ожоговая болезнь сопровождается длительным повышением секреции кортизола. Данный факт, по-видимому, объясняется реакцией гипотиз-надпочечниковой системы на стресс, вызванный ожоговой травмой. Известно, что продукция кортизола у человека увеличивается при различных экстремальных состояниях и острых заболеваниях [3, 8, 9]. У пациентов с тяжелым течением ожоговой болезни содержание кортизола в крови на 14-е сутки достоверно снижалось по сравнению с исходными показателями, что могло свидетельствовать о формирующемся у них истощении пучковой зоны коры надпочечников. Такая перестройка гормональной регуляции может способствовать утяжелению состояния больных [7].

Уровень СТГ у обожженных также повышался уже в 1-е сутки заболевания. Известно, что гиперсекреция СТГ у человека наблюдается как при экстремальных состояниях, так и при хирургической травме и гиповолемическом шоке [3, 16, 19]. Можно полагать, что гиперсоматотропинемия у обожженных является ком-

пенсаторной реакцией, направленной на поддержание некоторого минимального уровня анаболических процессов на фоне значительного повышения катаболизма, вызванного массивным некрозом тканей и высокой активностью гипотизарно-надпочечниковой системы. Между уровнем СТГ в крови на 6-е сутки и летальным исходом ожоговой болезни выявлена умеренная статистически значимая корреляция. Данный факт подтверждался тем, что у пациентов с тяжелыми ожогами в этот срок уровень СТГ оставался значимо повышенным, а у больных с относительно легкими ожогами (1-я группа) нормализовался. Можно полагать, что длительная гиперсоматотропинемия у ожоговых больных является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении жизни пациентов.

При ожоговой травме наблюдается угнетение волновой структуры сердечного ритма и показателей TP. Степень угнетения данных показателей зависит от тяжести ожоговой травмы, поскольку выявлены существенные межгрупповые различия в величинах TP, HF, LF при поступлении и на 14-е сутки пребывания в стационаре, а также статистически значимая отрицательная корреляционная связь между индексом тяжести поражения и значениями TP, HF, LF. Физиологическая интерпретация показателей волновой структуры ритма остается и по настоящее время довольно противоречивой [10, 12, 13, 17]. Однако с определенной степенью достоверности можно утверждать, что показатели HF и LF опосредованы симпатическим и парасимпатическим влиянием на синусовый узел. Вариабельность сердечного ритма имела прогностическую ценность, так как была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между неблагоприятным исходом и показателями TP, LF, HF на момент поступления в стационар. Это можно объяснить угнетением автономного контура регуляции на фоне ожогового стресса и централизацией регуляторных механизмов сердечного ритма [1]. В такой ситуации происходит снижение мощности спектра в LF и HF-диапазонах и падение общей мощности спектра. Появляется ригидный ритм синусового узла, на

Таблица 7

Коэффициенты корреляции между клиническими признаками и показателями ВСР у обожженных в различные сроки лечения

Показатель	Значения TP			Значения LF			Значения HF		
	поступление	6-е сутки	14-е сутки	поступление	6-е сутки	14-е сутки	поступление	6-е сутки	14-е сутки
ИТС	-0,55	-	-0,59	-0,63	-0,41	-0,57	-0,44	-	-0,50
Степень шока	-0,66	-0,46	-	-0,73	-0,55	-	-0,58	-0,40	-0,46
ИВЛ при поступлении	-0,67	-0,47	-	-0,64	-0,57	-	-0,64	-0,45	-
Степень ИТ	-0,64	-	-	-0,62	-0,39	-	-0,57	-	-
Неблагоприятный исход	-0,56	-	-	-0,66	-	-	-0,45	-	-

Примечание: в таблице представлены только значимые коэффициенты корреляции, $p < 0,05$; прочерком обозначены незначимые коэффициенты с уровнем $p > 0,05$;

фоне которого чаще возникает фатальная аритмия или внезапная остановка сердечной деятельности [11].

Выводы

1. У больных ожоговой болезнью существенно повышена секреция кортизола и СТГ, а также снижены показатели общей мощности спектра и мощности спектра сердечного ритма в LF и HF-диапазонах. Степень гормональных и вегетативных нарушений зависит от тяжести ожога.

2. Значительное повышение уровня СТГ на 6-е сутки после ожоговой травмы, а также выраженное снижение мощности спектра сердечного ритма в LF и HF-диапазонах при поступлении в стационар являются неблагоприятными прогностическими признаками для жизни пациентов с ожоговой болезнью.

Литература

1. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. – М.: Наука, 1984. – 52 с.
2. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения № 365. – 2014 – 5 с.
3. Мазуров, В.И. Гормональные механизмы регуляции процессов адаптации человека к экстремальным воздействиям внешней среды / В.И. Мазуров, С.Б. Шустов // Мед. академ. журн. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 29–39.
4. Матвеевко, А.В. Определение тяжести состояния обожженных с помощью координатных сеток вероятности летального исхода / А.В. Матвеевко, И.В. Чмырев, С.А. Петрачков // Скор. мед. пом. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 34–43.
5. Патогенез и лечение шока различной этиологии: руководство для врачей / Ю.А. Щербук [и др.]. – СПб.: Стиск, 2010. – 380 с.
6. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 377 с.
7. Фогт, С.Н. Клиническое значение дефицита кортизола в остром периоде после тяжелой черепно-мозговой травмы / С.Н. Фогт [и др.] // Проф. и клин. мед. – 2011. – Т. 41, № 4. – С. 50–52.
8. Фогт, С.Н. Особенности стероидогенеза коры надпочечников в острой фазе после тяжелой черепно-мозговой травмы / С.Н. Фогт [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургской мед. акад. последип. образ. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 110–113.
9. Шустов, С.Б. Состояние гипофиз-гонадной системы и секреция некоторых надпочечниковых стероидов у мужчин с инфарктом миокарда / С.Б. Шустов // Мат. Всеросс. конгр. к 180-летию выдающегося русского врача-терапевта С.П. Боткина. – СПб.: ВМА, 2012. – С. 152.
10. Bernardi, L. Impaired circulation modulation of sympathovagal modulation of sympathovagal activity in diabetes / L. Bernardi [et al.] // Circulation. – 1992. – Vol. 86, № 5. – P. 1443–1452.
11. Dekker, J.M. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study / J.M. Dekker [et al.] // Am. j. epidemiol. – 1997. – Vol. 145, № 10. – P. 899–908.
12. Faisal, R. Low frequency power reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervations / R. Faisal [et al.] // Clin. auton. res. – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 133–141.
13. Goldstein, D.S. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes / D.S. Goldstein [et al.] // Exp. physiol. – 2011. – Vol. 96, № 12. – P. 1255–1261.
14. Jeschke, M.G. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response / M.G. Jeschke [et al.] // Crit. care. – 2007. – Vol. 11, № 4. – P. 90.
15. Jeschke, M.G. Calcium and ER stress mediate hepatic apoptosis after burn injury after burn injury / M.G. Jeschke [et al.] // J. cell. mol. med. – 2009. – Vol. 13, № 8. – P. 1857–1865.
16. Jeschke, M.G. Pathophysiologic response to severe burn injury / M.G. Jeschke [et al.] // Ann. surg. – 2008. – Vol. 248, № 3. – P. 387–401.
17. Malik, M. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use / M. Malik [et al.] // Eur. heart j. – 1996. – Vol. 17, № 3. – P. 354–381.
18. Norbury, W.B. Urinary cortisol and catecholamine excretion following burn injury in children / W.B. Norbury [et al.] // J. clin. endocrin. metab. – 2008. – Vol. 93, № 4. – P. 1270–1275.
19. Vigas, M. α -Adrenergic control of growth hormone release during surgical stress in man / M. Vigas, J. Malatinsky, S. Nemeth // Metabolism. – 1977. – Vol. 26, № 4 – P. 399–402.

M.I. Pugachev, S.B. Shustov, K.M. Krilov, O.V. Orlova, A.V. Matveenko

Correlation of clinical picture with levels of cortisol, growth hormone and heart rate variability in patients with burn disease

Abstract. The results of the clinical picture of the correlations between the levels of cortisol, growth hormone and heart rate variability in patients with burn disease are presented. It was shown that burn disease was accompanied with prolonged increase in cortisol secretion. In patients with severe burn cortisol levels in the blood by day 14 was significantly reduced compared to baseline, which may indicate emerging exhaustion in the fasciculata zone of the adrenal cortex. The burnt on the first day of the disease showed increased levels of growth hormone. Between the level of growth hormone in the blood on day 6 and fatal burn patients there were revealed moderate statistically significant correlation. That lengthy hypersomatotropinemy in burn patient is a poor prognostic factor for patients' lives. In addition, during the burn injury we observed inhibition of the wave structure of heart rate and total power spectrum. Degree of inhibition of these parameters depends on the severity of burn injuries because there intergroup differences in the values of the total power spectrum and the power spectrum in the low- and high-frequency ranges at admission and on the 14th day of hospitalization. Also there were revealed statistically significant negative correlation between the index and the severity values of power spectrum in the low- and high-frequency ranges, and the total capacity of the spectrum. Statistically significant negative correlation between poor outcome and heart rate variability at the time of admission to the hospital indicates the predictive value of heart rate variability.

Key words: heart rate variability, spectral analysis of heart rate variability, burn disease, burns, severe burn injury, endocrine system, cortisol, growth hormone, pituitary-adrenal system.

Контактный телефон: +7-931-381-28-11; e-mail: kenig.max@mail.ru