

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

SERUM URIC ACID AS A CRITERION FOR ASSESSING METABOLIC STATUS IN BURN DISEASE

Верещагин Е.И. Vereshchagin E.I.
Митрофанов И.М. Mitrofanov I.M.
Силиверстов Р.И. Siliverstov R.I.
Саматов И.Ю. Samatov I.Yu.
Пешкова И.В. Peshkova I.V.

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»,

г. Новосибирск, Россия

Novosibirsk State Medical University,

Novosibirsk Regional Clinical Hospital,

Novosibirsk, Russia

Цель работы – оценка информативности уровня мочево́й кислоты как критерия нутритивного статуса и предиктора исхода терапии тяжелой термической травмы.

Материал и методы. Исследование проведено у 37 больных обоего пола в возрасте 15-70 лет с ожогами II-III степени площадью более 40 %, в том числе термо-ингаляционной травмой, находившихся в стационаре Новосибирского областного ожогового центра более 3 суток. В 1-ю группу вошли выжившие больные (n = 23), во 2-ю – умершие (n = 14). Критерием исключения являлась ранее диагностированная подагра.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов статистических программ SPSS Statistics v.21 и Statistica v.10.0. Применялись методы ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic analysis) и OR-анализа (анализа отношения шансов).

Результаты. В остром периоде тяжелой термической травмы характерно выраженное снижение концентрации мочево́й кислоты в сыворотке крови с быстрым восстановлением у выживших. У больных с неблагоприятным исходом, как правило, отмечалось резкое снижение мочево́й кислоты до значений менее 100 моль/л и отсутствием динамики восстановления. На основании полученных данных уровень мочево́й кислоты сыворотки крови можно рекомендовать в качестве дополнительного критерия оценки алиментарного статуса и прогноза исхода при ожоговой болезни.

Выводы. У больных с тяжелой ожоговой травмой отмечено выраженное снижение концентрации мочево́й кислоты сыворотки крови с 445 моль/л (в 1-е сутки) до 97-98 моль/л (на 7-10-е сутки), с быстрым восстановлением у выживших.

Нормальная концентрация мочево́й кислоты на 3-и сутки свидетельствует о наиболее благоприятном течении ожоговой болезни (OR = 0,1; p = 0,0375). Однако выраженная и длительная гипоурикемия начиная с 7-х суток лечения (менее 97 моль/л) является важным предиктором негативного исхода. У больных с ожоговой болезнью длительное снижение мочево́й кислоты менее 97 моль/л свидетельствует о возросшем риске летального исхода и служит абсолютным показанием для изменения тактики нутритивной поддержки.

Ключевые слова: термическая травма; интенсивная терапия; нутритивный статус; мочево́й кислота

Objective – assessment of the informative value of uric acid level as a criterion of nutritional status and a predictor of the outcome of therapy for severe thermal injury.

Materials and methods. The study included 37 patients of both sexes aged 15-70 years with burns of degrees II-III with an area of more than 40 %, including thermal inhalation injury, who were in the hospital of the Novosibirsk Regional Burn Center for more than 3 days. The 1st group included surviving patients (n = 23), the 2nd group included deceased patients (n = 14). The exclusion criterion was previously diagnosed gout. Statistical analysis was carried out using statistical software packages SPSS Statistics v.21 and Statistica v.10.0. The methods of ROC analysis (Receiver Operator Characteristic analysis) and OR analysis (odds ratio analysis) were used.

Results. The acute period of severe thermal injury is characterized by a pronounced decrease in serum uric acid concentrations with rapid recovery in survivors. In patients with an unfavorable outcome, as a rule, there was a sharp decrease in uric acid to values less than 100 μmol/l without recovery dynamics. Based on the data obtained, the level of serum uric acid can be recommended as an additional criterion for assessing nutritional status and prognosis of outcome in burn disease.

Conclusion. Patients with severe burn injury showed a marked decrease in serum uric acid concentration from 445 μmol/l (on day 1) to 97-98 μmol/l (on days 7-10), with rapid recovery in survivors.

A normal concentration of uric acid on day 3 indicates the most favorable course of the burn disease (OR = 0.1; p = 0.0375). However, severe and prolonged hypouricemia starting from the 7th day of treatment (less than 97 μmol/l) is an important predictor of a negative outcome.

In patients with burn disease, a long-term decrease in uric acid less than 97 μmol/l indicates an increased risk of death and serves as an absolute indication for changes in nutritional support tactics.

Key words: thermal injury; intensive therapy; nutritional status; uric acid



Для цитирования: Верещагин Е.И., Митрофанов И.М., Силиверстов Р.И., Саматов И.Ю., Пешкова И.В. МОЧЕВАЯ КИСЛОТА СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2023. № 4, С. 35-39.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/468>

DOI: 10.24412/1819-1495-2023-4-35-39

Для оценки нутритивного (метаболического) статуса пациентов применяются, как правило, индекс Кетле, уровень лимфоцитов, общий белок крови, а также альбумин, преальбумин и трансферрин и определенные микронутриенты [1-4]. Проблема использования этих параметров в том, что при тяжелой ожоговой травме они малоинформативны вследствие развития синдрома полиорганной недостаточности, а значит, выраженных расстройств микроциркуляции и эффекта «капиллярной утечки», нарушений водно-электролитного баланса, системной воспалительной реакции и гнойно-септических осложнений [3, 4]. Попытки оценивать метаболический статус при помощи прямой/непрямой калориметрии не всегда выполнимы у этих больных в силу технических сложностей [4]. Поэтому поиск новых информативных критериев оценки нутритивного статуса остается по-прежнему актуальным.

Известно, что мочевая кислота (МК) является конечным продуктом обмена нуклеиновых кислот (НК), в частности пуриновых оснований. Большинство исследований изменений обмена МК связано с повышением ее уровня, что ведет к нарушениям липидного, углеводного обмена и подагре. Однако изменения пуринового обмена являются частным случаем обмена НК и в интенсивной терапии при критических состояниях могут рассматриваться уже как маркер нарушений обмена основных НК, в первую очередь ДНК и РНК. Очевидно, что для успешных исследований обмена НК при критических состояниях необходимы доступные биомаркеры, и таким показателем может стать МК. Ранее было доказано, что снижение МК ниже нормальных значений действительно характерно для больных с тяжелой алиментарной дистрофией, сепсисом и ожоговой травмой, то есть при состояниях с тяжелыми нарушениями метаболизма [5, 6].

Известно, что глубокая и продолжительная гипоурикемия свидетельствует о декомпенсации метаболических процессов у тяжелых больных, когда страдают все виды метаболизма, в том числе и обмен

НК. Это наиболее неблагоприятная динамика, требующая пересмотра программы метаболической поддержки. Поэтому необходимо уточнение информативности уровня МК как критерия оценки нутритивного статуса и предиктора исхода терапии тяжелой термической травмы, а также определение критических значений концентрации МК сыворотки крови.

Цель работы – оценка информативности уровня МК как критерия нутритивного статуса и предиктора исхода терапии тяжелой термической травмы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2016-2019 годах. Всего в него было включено 37 больных обоего пола в возрасте 15-70 лет с ожогами II-III степени площадью более 40 %, в том числе с термо-ингаляционной травмой, находившихся в стационаре областного ожогового центра Новосибирска более 3 суток. В 1-ю группу вошли выжившие больные (n = 23), во 2-ю – умершие (n = 14). Критерием исключения являлась ранее диагностированная подагра.

При проведении интенсивной терапии и нутритивной поддержки в острый и подострый период ожоговой болезни использовались принятые клинические рекомендации [3, 7]. Определение уровня МК в сыворотке крови осуществляли на анализаторе AU-480 (Beckman Coulter, Великобритания).

Статистический анализ проводился с использованием пакетов статистических программ SPSS Statistics v.21 и Statistica v.10.0. Применялись методы ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic analysis) и OR-анализа (анализа отношения шансов). Уровень значимости был принят равным 5 % (p < 0,05).

Исследование одобрено региональным этическим комитетом ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» и соответствует Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками

2013 г. и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 266).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальность при тяжелой термической травме составила 38 % (n = 14), во всех случаях причиной летального исхода стала прогрессирующая полиорганная недостаточность на фоне гнойно-септических осложнений.

Средний возраст пациентов 1-й группы составил $49,2 \pm 2,9$ лет, во 2-й – $42,4 \pm 3,6$ года, различия не были статистически значимы (p < 0,1671).

При анализе динамики МК у выживших пациентов отмечены 3 этапа изменений ее концентрации в сыворотке крови: на первом (ожоговый шок, 1-3-и сутки), как правило, фиксировались нормальные или повышенные значения (в среднем в 1-е сутки (24 часа) – $445 \pm 32,1$ $\mu\text{моль}$); на втором (3-10-е сутки) – снижение по сравнению с первым этапом (хотя в ряде случаев отмечено кратковременное снижение до уровня менее 100 $\mu\text{моль}$ /л, однако средние значения не опускались ниже $146 \pm 7,3$ $\mu\text{моль}$ /л); на третьем этапе (10-14-е сутки) отмечался рост концентрации МК в сыворотке крови до нормальных значений.

В умерших пациентов на 7-е сутки зафиксированы достоверно более низкие значения МК по сравнению с выжившими ($94,7 \pm 10,5$ $\mu\text{моль}$ /л, p = 0,0031) с тенденцией к дальнейшему снижению к 10-м суткам. В среднем концентрация МК на 20-е сутки составила $112,1 \pm 6,9$ $\mu\text{моль}$ (p = 0,0041 по сравнению с 1-й группой), что достоверно ниже нормальных значений.

При проведении ROC-анализа концентрации МК для прогноза летального исхода выявлено, что на 1-е сутки ROC-кривая была близка к диагональной линии (AUC = 0,602; p = 0,312) (рис. 1). Однако на 7-е сутки она уже имела AUC равную 0,816, что соответствует статистической значимости (p = 0,003) уровня МК для прогноза летального исхода уже на этом сроке лечения.

ROC-кривая концентрации МК в отношении летального исхода на 10-е сутки лечения приблизилась к идеальной модели (AUC = 0,929) (рис. 2), что соответствует очень высокой статистической значимости ($p < 0,0001$).

В таблице 1 приведены все результаты ROC-анализа концентрации МК относительно летального исхода в динамике после полученного ожога. Они демонстрируют увеличение прогностической значимости летального исхода исследованного показателя в динамике лечения ожоговой болезни начиная с 7-х суток.

Для определения оптимального порога отсека (optimal cut-off value) использовался критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности порога. В таблице 1 представлены пороги отсека, или отрезные точки концентрации МК, относительно летального исхода в динамике после полученного ожога, выявленные в ходе ROC-анализа. Характерно, что значения этих отрезных точек снижаются с 445 до

97 $\mu\text{моль/л}$ в динамике лечения с 1-х по 7-е сутки. Затем порог отсека остается стабильным до 10-х суток (что наиболее характерно для пациентов с негативным исходом), с последующим увеличением до 122-123 $\mu\text{моль/л}$. Как было показано выше, быстрое восстановление уровня МК наиболее характерно для пациентов с благоприятным исходом.

Результаты, полученные в ходе ROC-анализа, были проверены методом OR-анализа (анализа отношения шансов) концентрации МК относительно летального исхода (табл. 2). OR-анализ показал, что начиная с 7-х суток значения МК ниже порога отсека (менее 97 $\mu\text{моль/л}$) повышают риск летального исхода: на 7-е сутки OR = 26,7 ($p = 0,0011$), на 14-е – OR = 42,5 ($p = 0,0005$), на 20-е – OR = 119 ($p = 0,0013$) при значениях менее 125 $\mu\text{моль/л}$.

Для срока 10-х суток при значениях МК ниже 98 $\mu\text{моль/л}$ OR, его достоверность и доверительные пределы ($-95\% \text{ CI}; +95\% \text{ CI}$) не могли быть рассчитаны, так как значение

OR приближалось к 100%-ной вероятности летального исхода.

Таким образом, можно выделить два варианта развития гипоурикемии у больных с тяжелой ожоговой болезнью. Кратковременное снижение МК до значений 100-150 $\mu\text{моль/л}$ с быстрой динамикой восстановления является наиболее частым явлением с благоприятным исходом даже без коррекции терапии. Очевидно, в данном случае снижение МК связано с активными анаболическими процессами, когда потребности в пуриновых основаниях превышают возможности их синтеза.

Для пациентов с неблагоприятным исходом характерны и наиболее низкие концентрации МК на 7-10-е сутки, и замедленное восстановление ее уровня. Наиболее опасна выраженная гипоурикемия (менее 97 $\mu\text{моль/л}$) с отсутствием динамики восстановления на 10-е сутки, поскольку это является достоверным предиктором летального исхода, что, по-видимому, связано с глубокой депрессией обмена веществ, в том числе НК.

Рисунок 1
ROC-кривая концентрации мочевой кислоты в отношении летального исхода на 1-е сутки лечения ожоговой болезни

Figure 1
ROC curve of uric acid concentration in relation to death on the 1st day of treatment for burn disease

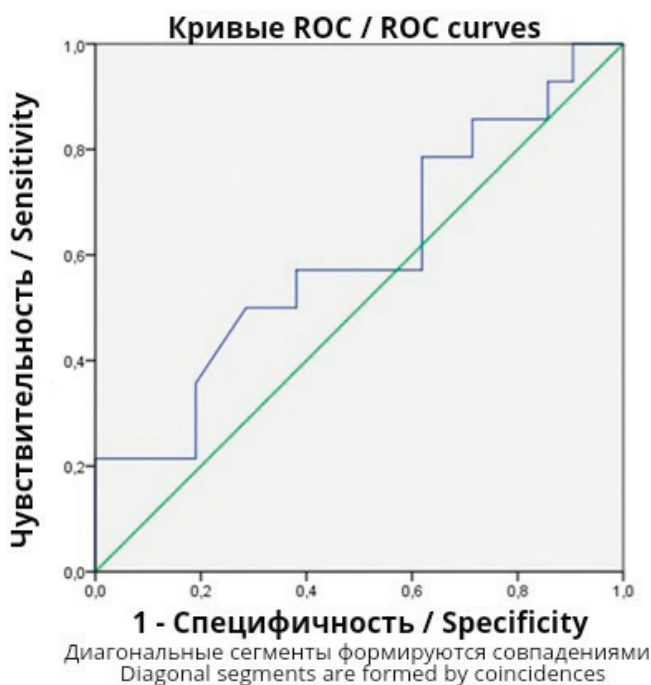


Рисунок 2
ROC-кривая концентрации мочевой кислоты в отношении летального исхода на 10-е сутки лечения ожоговой болезни

Figure 2
ROC curve of uric acid concentration in relation to death on the 10th day of treatment for burn disease

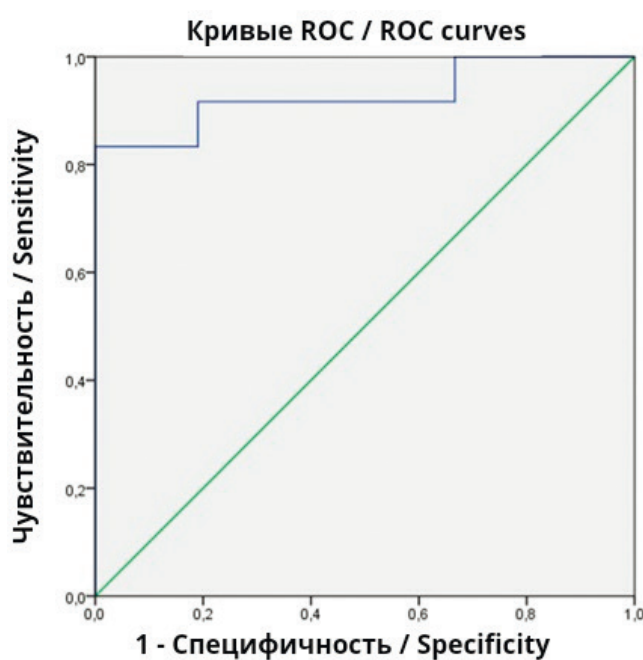


Таблица 1
 Результаты ROC-анализа концентрации мочевой кислоты в отношении летального исхода в разные сроки терапии ожоговой болезни
 Table 1
 Results of ROC analysis of uric acid concentration in relation to death at different times of treatment for burn disease

| Срок (сутки) Terms (days) | AUC | Стандартная ошибка Standard error | р | Отрезная (cut-off) точка Cut-off point |
|------------------------------|-------|--------------------------------------|----------|---|
| 1 | 0.602 | 0.101 | 0.312 | 445 |
| 3 | 0.629 | 0.108 | 0.22 | 340.1 |
| 5 | 0.598 | 0.107 | 0.348 | 147.5 |
| 7 | 0.816 | 0.086 | 0.003 | 97 |
| 10 | 0.929 | 0.056 | < 0.0001 | 98 |
| 14 | 0.825 | 0.094 | 0.003 | 122 |
| 20 | 0.941 | 0.048 | < 0.0001 | 123.5 |

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с группой с исходными значениями.

Note: * – $p < 0.01$ compared to the group with initial values.

Таблица 2
 Результаты OR-анализа концентрации мочевой кислоты относительно летального исхода
 Table 2
 Results of OR analysis of uric acid concentration in relation to death

| Срок (сутки) Terms (days) | Отрезная (cut-off) точка ($\mu\text{M}/\text{л}$) Cut-off point ($\mu\text{M}/\text{l}$) | OR [–95% CI; +95% CI] | р |
|------------------------------|---|-----------------------|--------|
| 1 | 445 | 0.4 [0.1; 1.7] | 0.2035 |
| 3 | 340.1 | 0.1 [0.0; 1.0] | 0.0375 |
| 5 | 147.5 | 3.8 [0.8; 17.3] | 0.0792 |
| 7 | 97 | 26.7 [3.4; 207.0] | 0.0011 |
| 10 | 98 | – [–;–] | – |
| 14 | 122 | 42.5 [4.7; 384.9] | 0.0005 |
| 20 | 123.5 | 119.0 [5.5; 2552.7] | 0.0013 |

ВЫВОДЫ:

1. У больных с тяжелой ожоговой травмой отмечено выраженное снижение концентрации МК сыворотки крови с 445 $\mu\text{M}/\text{л}$ (в 1-е сутки) до 97-98 $\mu\text{M}/\text{л}$ (на 7-10-е сутки), с быстрым восстановлением у выживших.

2. Нормальная концентрация МК на 3-и сутки свидетельствует о наиболее благоприятном течении ожоговой болезни (OR = 0,1; $p = 0,0375$). Однако выраженная и длительная гипоурикемия начиная с 7-х суток лечения (менее 97 $\mu\text{M}/\text{л}$) является важным предиктором негативного исхода.

3. У больных с ожоговой болезнью длительное снижение МК менее 97 $\mu\text{M}/\text{л}$ свидетельствует о возросшем риске летального исхода и служит абсолютным показанием для изменения тактики нутритивной поддержки.

Информация о финансировании и конфликте интересов
 Исследование не имело спонсорской поддержки.
 Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Wischmeyer PE, Bear DE, Berger MM, De Waele E, Gunst J, McClave SA, et al. Personalized nutrition therapy in critical care: 10 expert recommendations. *Crit Care*. 2023; 27(1): 261. DOI: 10.1186/s13054-023-04539-x
- Leiderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lomidze SV, Mazurok VA, Nekhaev IV, et al. Perioperative nutritional support. Clinical recommendations. *Bulletin of Intensive Care named after. A.I. Saltanov*. 2018; 3: 5-21. Russian (Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Ломидзе С.В., Мазурок В.А., Нехаев И.В. и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации //Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2018. № 3. С. 5-21.)
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2023; 42(9): 1671-1689. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.07.011
- Leiderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lebedinskii KM, Krylov KYu, Mazurok VA, et al. Metabolic monitoring and nutritional support following long-term mechanical ventilation. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022; (5): 6-17. Russian (Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Крылов К.Ю., Мазурок В.А. и др. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких //Анестезиология и реаниматология. 2022. № 5. С. 6-17. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220516>
- Berkasova IV, Bogachev IV, Droblyazgin EA, Chikinev YuV, Mitrofanov IM, Piontkovskaya RA, et al. Effect of glutamine on the nucleic acids exchange during the perioperative period in reconstructive

- esophagus surgery. *Journal of Nutritional Health and Food Engineering*. 2015; 2(4): 00058. DOI: 10.15406/jnhfe.2015.02.00058
6. Vereshchagin EI, Mitrofanov IM, Samatov IYu, Streltsova EI, Weinberg AL, Potter EA, et al. Nucleic acid metabolism in patients with severe burn injury and the possibility of its correction. *General Reanimatology*. 2019; 15(1): 4-11. Russian (Верещагин Е.И., Митрофанов И.М., Саматов И.Ю., Стрельцова Е.И., Вейнберг А.Л., Поттер Е.А. и др. Обмен нуклеиновых кислот у больных с тяжелой ожоговой травмой, и возможности его коррекции //Общая реаниматология. 2019. Т. 15, № 1. С. 4-11.) DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-4-11
7. Thermal and chemical burns. Sunburns. Burns of the respiratory tract. Clinical guidelines. Edited by Alekseev AA. Moscow, 2021; 145 p. Russian (Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей. Клинические рекомендации /под ред. Алексеева А.А. Москва, 2021. 145 с.)

Сведения об авторах:

Верещагин Е.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Митрофанов И.М., д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Силиверстов Р.И., ординатор отделения ожоговой травмы ГБУЗ НСО «ГНОКБ», г. Новосибирск, Россия.

Саматов И.Ю., к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; заведующий отделением ожоговой травмы ГБУЗ НСО «ГНОКБ», г. Новосибирск, Россия.

Пешкова И.В., д. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Адрес для переписки:

Верещагин Евгений Иванович, Красный проспект, 52, г. Новосибирск, Россия, 630091

Тел: +7 (913) 458-33-27

E-mail: eivv1961@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 26.09.2023

Рецензирование пройдено: 20.10.2023

Подписано в печать: 01.12.2023

Information about authors:

Vereshchagin E.I., MD, PhD, professor, chief of department of anesthesiology and critical care medicine, department of advanced training and professional retraining of doctors, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Mitrofanov I.M., MD, PhD, associate professor of department of anesthesiology and critical care medicine, department of advanced training and professional retraining of doctors, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Silverstov R.I., resident of burn injury unit, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Samatov I.Yu., candidate of medical sciences, associate professor of department of anesthesiology and critical care medicine, department of advanced training and professional retraining of doctors, Novosibirsk State Medical University; chief of burn injury unit, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Peshkova I.V., MD, PhD, associate professor of department of anesthesiology and critical care medicine, department of advanced training and professional retraining of doctors, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Address for correspondence:

Vereshchagin Evgeniy Ivanovich, Krasny prospect, 52, Novosibirsk, Russia, 630091

Tel: +7 (913) 458-33-27

E-mail: eivv1961@gmail.com

Received: 26.09.2023

Review completed: 20.10.2023

Passed for printing: 01.12.2023