

УДК 616-08-039.73

DOI: 10.26565/2617-409X-2020-5-07

ПРИМЕНЕНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

Литовченко А. Н., Белозеров И. В., Кудревич А. Н., Литовченко Е. Ю.,
Проценко Е. С., Матвеевко М. С.

Пошта для листування: combustiolog@gmail.com

Резюме: Современное лечение ожогов привело к значительному снижению летальности пациентов с ожогами, чьи травмы были смертельными несколько лет назад. Однако наряду с повышением выживаемости возникли новые проблемы в лечении ожоговых пациентов. Системный воспалительный ответ, синдром капиллярной утечки, сепсис возглавляют список наиболее распространенных проблем, как у взрослых, так и у детей с тяжелой термической травмой. В настоящее время разрабатываются и изучаются новые стратегии в лечении данной категории пациентов. Одним из путей улучшения результатов лечения больных с тяжелой термической травмой может быть назначение кортикостероидов (КС). Уменьшают ли КС летальность или улучшают выздоровление ожоговых больных? Дискуссия об этом ведется на протяжении многих лет, но мнения об их эффективности на сегодняшний день остаются противоречивыми. Анализ литературы показывает, что кортикостероиды могут играть значительную роль в лечении больных с тяжелой термической травмой и с успехом могут быть использованы в любой стадии ожоговой болезни. Эффект снижения капиллярной утечки, повышение сократительной способности миокарда, противорвотное, мембранстабилизирующее действие КС будут полезными в стадии ожогового шока. Противовоспалительное, иммуномодулирующее действие КС сыграют свою роль в любой стадии ожоговой болезни. С целью профилактики и лечения сепсиса КС могут быть полезными в стадии токсемии, септикотоксемии. Необходимо также помнить и о надпочечниковой недостаточности, которая развивается у ожоговых пациентов. В работе проведен анализ литературы, в которой рассматривается применение КС в лечении пациентов с тяжелой термической травмой в разных периодах ожоговой болезни.

Ключевые слова: ожоги, ожоговый шок, капиллярная утечка, сепсис, кортикостероиды, кортикостероидная недостаточность

Информация об авторах

Литовченко Анатолий Николаевич, ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; combustiolog@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3854-9598>

Белозеров Игорь Викторович, декан медицинского факультета, д. мед. н., профессор кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, med@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4102-3220>

Кудревич Александр Николаевич, к. мед. н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, o.m.kudrevych@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8822>

Литовченко Елена Юрьевна, к. мед. н., ассистент кафедры общей и клинической патологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, lenalyt64@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2761-3838>.

Проценко Елена Сергеевна, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, protsenko@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6998-9783>

Матвеевко Мария Сергеевна, ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, maria.matvieienko@karazin.ua, <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

Кортикостероиды (КС) – гормоны коры реакций. В коре надпочечников синтезируются надпочечников, которые синтезируются из стероиды трех классов – холестерина путем ряда ферментативных глюкокортикостероиды (ГКС),

минералокортикостероиды и андрогены [1]. Следует отметить, что деление этих гормонов на минералокортикоиды и глюкокортикоиды (ГК) в достаточной степени условно, так как, в частности, их действие на водно-электролитный баланс взаимодополняется [2].

В данной работе нас будут интересовать только ГКС (кортизон, гидрокортизон), которые синтезируются клетками средней пучковой зоны коры надпочечников, и которые влияют на обмен белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Они оказывают огромное количество физиологических эффектов, необходимых для жизни. Клиническое использование ГКС в значительной степени основано на их противовоспалительных, иммунодепрессивных, мембранстабилизирующих свойствах, а также заметной эффективности в профилактике и лечении тошноты и рвоты, которые зачастую имеют место у больных в ожоговом шоке. Кортизол является основным ГКС и обеспечивает множество физиологических функций, в том числе глюконеогенез, что является основой для его номенклатуры. Как и многие эндокринные органы, кора надпочечников находится под контролем гипоталамуса и функционирует в рамках так называемой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [3].

Синтез и высвобождение кортизола обычно следует суточному ритму, при котором самый высокий уровень его в сыворотке крови отмечается в утренние часы и снижается в течение дня, пока его ингибирующее влияние на кортикотропин-рилизинг-фактор и выработку кортикотропина не исчезнет, и не начнется новый цикл. Хотя 10-20 мг – это нормальное количество, выделяемое ежедневно, цикл изменяется, когда область гипоталамуса-гипофиза возбуждается стрессом, травмой, гипогликемией или другими состояниями, требующими увеличения выработки кортизола [4, 5].

В 1949 году Hench PS et al. обнаружили, что высокий уровень кортизола в крови пациентов с синдромом Кушинга оказывал противовоспалительное действие в подгруппе пациентов, которые также страдали ревматоидным артритом [6]. Это было первое доказательство того, что кортизол может оказывать противовоспалительное действие.

До недавнего времени считалось, что это противовоспалительное действие ГК проявляется только в терапевтических или супрафизиологических дозах. Более свежие доказательства установили, что физиологические уровни этих гормонов также снижают воспаление и иммунитет, предотвращая их чрезмерное и, возможно, разрушительное действие на организм [4, 5].

Хотя воспалительный ответ является нормальным защитным процессом, его интенсивность и продолжительность могут стать несоответствующими и разрушительными, что приведет к воспалительному заболеванию. В этом случае показаны препараты, обладающие противовоспалительным действием. Противовоспалительные препараты прерывают синтез и/или высвобождение медиаторов, которые инициируют сосудистые изменения и тем самым подавляют кардинальные симптомы воспаления [3].

Противовоспалительное и большинство метаболических действий ГК начинается с их связывания со специфическими рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней. Рецепторно-стероидный комплекс затем мигрирует в ядро, где он связывается с ДНК и изменяет генетический синтез белков. Таким образом, изменяется ряд клеточных функций, включая выработку ферментов, которые регулируют множество метаболических процессов, а также ферментов, регулирующих синтез воспалительных аутокоидов и связанных с иммунитетом цитокинов [4, 5, 7]. Этот процесс занимает много времени, чем объясняется замедленное начало эффектов ГКС после их введения (6-8 часов).

Также накапливаются доказательства так называемого негеномного действия ГК при выработке некоторых из их дополнительных эффектов, таких как воздействие на мозг. Избыток ГК приводит к эйфории и психозу, а дефицит – к летаргии, апатии и депрессии. Некоторые из этих явлений могут происходить в течение нескольких минут после воздействия ГКС, и считается, что они опосредованы еще не изученными мембранно-связанными рецепторами [4, 5].

ГК, как и их синтетические аналоги, являются эндогенными

противовоспалительными веществами, которые ингибируют все фазы воспалительного процесса. Механизм противовоспалительного действия ГК обусловлен их способностью снижать продукцию классических медиаторов воспаления, таких как лейкотриены и простагландины вследствие угнетения активности фермента фосфолипазы А-2, гистамина, серотонина и кининов. Препараты понижают чувствительность тканевых рецепторов к медиаторам воспаления, блокируют адгезию и миграцию лейкоцитов, уменьшают расширение капилляров, активацию системы комплемента, свертывания крови и системы плазмин-фибринолиза.

Тормозя альтернативную фазу воспаления, кортикостероиды замедляют освобождение лизосомальных ферментов с протеолитической активностью вследствие стабилизации мембран лизосом [8]. Последнее свойство кортикостероидов является особенно ценным у больных с термической травмой для сохранения жизни клеток в зоне стаза до восстановления микроциркуляции.

Механизм противошокового действия ГК многогранен и состоит в повышении концентрации катехоламинов в тканях, снижении скорости высвобождения биогенных аминов (что препятствует снижению АД и ЦВД), стабилизации сосудистой стенки, удержании жидкости в сосудистом русле. ГК стимулируют функцию сердечно-сосудистой системы – повышается сократительная способность миокарда, увеличивается систолический и ударный объем крови, повышается чувствительность сосудистой стенки к прессорным аминам – адреналину, норадреналину, ренин-ангиотензину. Антитоксическое действие ГК состоит, в основном, в активации метаболической функции печени и снижении проницаемости гемато-энцефалического барьера. КС тормозят освобождение из лимфоцитов и макрофагов цитокинов, а также угнетают реакцию клеток на эти цитокины. В легких кортикостероиды стимулируют синтез сурфактанта [8].

Lee Y et al. описывают эффективность дексаметазона как противорвотного средства при использовании анальгезии, контролируемой пациентом. Внутривенное

введение 8 мг дексаметазона оказывало явный противорвотный эффект, который авторы описывают как «более полный», то есть не только отсутствие рвоты, но и тошноты [9].

Перейдем к непосредственной пользе применения КС у больных с тяжелой термической травмой и начнем с ожогового шока.

Ожоговое повреждение вызывает системный воспалительный ответ, который играет роль в тяжелой органной дисфункции, называемой ожоговым шоком. В результате значительного разрушения кожи, потери кожного защитного барьера, образования большой массы некротических тканей при обширных ожогах развивается интенсивная воспалительная реакция. Ряд медиаторов (эндотелин, гистамин, брадикинины, серотонин и т. д.) высвобождаются в больших количествах и действуют как на месте ожога, так и дистанционно. Это приводит к гиповолемии, которая, в свою очередь, ассоциируется с гемоконцентрацией, гипонатриемией, гипоальбуминемией и нарушением функции миокарда. Если вовремя не начать введение жидкости, эта гиповолемия может быстро стать необратимой [10]. Важно отметить, что тяжесть и продолжительность шока являются важными маркерами смертности после тяжелой ожоговой травмы.

Капиллярная утечка, ведущая к экстравазации значительного количества жидкости и белка, является основным эффектом воспалительного ответа у больных с тяжелой термической травмой. Считается, что основным драйвером этого воспалительного ответа являются цитокины [11, 12].

Особенно повышается интерстициальный объем жидкости, когда это происходит с сопутствующим ингаляционным поражением, задержкой с проведением инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) и ожоговыми повреждениями передней брюшной стенки [13, 14]. Повреждение эндотелия, приводящее к повышенной проницаемости у пациентов с ожоговой травмой, может быть частично опосредовано перекисным окислением липидов, вызванным реактивными формами кислорода [15]. Выраженный воспалительный ответ при тяжелой термической травме также способствует освобождению свободных

кислородных радикалов, которые еще более ухудшают микроциркуляцию и способствуют развитию отека интерстициального пространства [16].

Современное лечение ожогового шока включает в себя инфузионно-трансфузионную терапию, а также, при необходимости, введение вазопрессорных препаратов. То же касается и септического шока.

Любая стратегия лечения, которая способна снизить мощность дозы вазоконстрикторов, а также уменьшить объем ИТТ, вероятно, улучшит прогноз и исход пациентов с тяжелыми ожогами [17]. Необходимость вазопрессорной поддержки удерживает пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). А удлинение времени пребывания в ОРИТ имеет значение как для пациентов (повышение риска ятрогенных побочных эффектов) так и для системы здравоохранения (увеличение затрат на лечение). Таким образом, более раннее выведение больного из шока является клинически значимой конечной точкой и может быть достойной целью в лечении тяжелой термической травмы.

Различные лечебные мероприятия способны уменьшить капиллярную утечку и снизить потребность в жидкости у больных с термической травмой. Ранняя адекватная ИТТ является одним из этих факторов, которые уменьшают степень воспалительного ответа [18].

Не существует идеального протокола проведения ИТТ у тяжелых ожоговых больных, и исследования показали, что пациенты часто получают большее количество жидкости, чем требуется пациенту. У ряда пациентов количество введенной жидкости даже превышает объем, рассчитанный по формуле Паркланда [19].

При лечении пациентов с тяжелой ожоговой травмой необходимо стремиться к восстановлению микроциркуляции в кратчайшие сроки, используя минимальное количество жидкости, необходимое для поддержания физиологических функций организма. Как недостаточное, так и избыточное количество вводимой жидкости приводит к дисфункции органов и тканей, развитию ПОН. Усилия специалистов в

настоящее время направлены на разработку новых стратегий по снижению капиллярной утечки и оптимизации ИТТ с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

В ряде исследований сообщается об улучшении исходов лечения больных с тяжелой термической травмой после применения низких доз гидрокортизона, назначенных сразу же после госпитализации [11, 12, 20, 21].

Применение гидрокортизона у больных с тяжелой термической травмой без сепсиса может улучшить полиорганную дисфункцию, возможно вследствие снижения капиллярной утечки, что отражается в понижении уровня протеинурии, увеличения содержания в крови натрийуретического протеина и снижении объемов внутривенных инфузий [21].

Гидрокортизон дифференцированно регулирует цитокиновые ответы и модулирует процессы транскрипции [22, 23]. Эти данные объясняют физиологический механизм действия гидрокортизона на цитокиновые реакции и, следовательно, на капиллярную утечку.

de Leeuw K et al. исследовали влияние низких доз гидрокортизона (начальная доза 300 мг/24 ч, снижающаяся через 13 дней) на показатели функции органов у 39 пациентов с тяжелой термической травмой. У больных, получавших гидрокортизон, показатели функции органов улучшались быстрее. Кроме того, авторы исследовали влияние гидрокортизона на протеинурию и уровень натрийуретического пептида в крови. При введении гидрокортизона снижался уровень протеинурии, за которым следовало и увеличение натрийуретического пептида в крови, что указывает на уменьшение капиллярной утечки. Потребность в жидкости в группе пациентов, получавших гидрокортизон, также была ниже [21, 24].

Данные результаты были обнаружены у пациентов, которым гидрокортизон вводился с момента госпитализации, а также у тех, которым гидрокортизон начали вводить в период зависимости от эпинефрина. Все пациенты сравнивались с контрольной группой (пациенты, которые не получали гидрокортизон). Не было отмечено

существенных различий в побочных эффектах между гидрокортизоном и контрольной группой. Эти данные позволяют предположить, что после введения гидрокортизона капиллярная утечка уменьшается.

Huang G et al. показали в исследовании у 69 пациентов с ожогами 70% поверхности тела (п.т.) и более, что доза гидрокортизона 200 мг/сутки, введенная в острой фазе и продолжавшаяся в течение 7 дней, была безопасной и эффективной для снижения уровней интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α . При этом у исследуемых больных также наблюдалось снижение частоты легочных инфекций и стрессовых язв. Авторы сделали выводы, что низкие дозы лечения ГК во время острой фазы ожоговой болезни могут снизить уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелыми ожогами и впоследствии снизить частоту возникновения легочной инфекции и стрессовых язв, а также продолжительность пребывания пострадавших с ожогами в стационаре [20].

Это исследование показывает, что гидрокортизон ослабляет воспалительную реакцию у больных с тяжелым термическим поражением.

Некоторые авторы изучали эффекты гидрокортизона у норэпинефрин-зависимых больных с ожоговой травмой. В этих исследованиях гидрокортизон начинали вводить через несколько дней после поступления пострадавших в стационар.

Fuchs PCh et al. сравнили 10 пациентов, которым вводили 200 мг гидрокортизона в сутки с 9 контрольной группы, и обнаружили снижение потребности в катехоламинах и улучшение результатов лечения [25].

Winter W et al. показали, что болюсное введение 100 мг гидрокортизона с последующей инфузией 0,18 мг/(кг) способствует снижению дозы норэпинефрина и потребности в жидкости у выживших ожоговых пациентов [11].

Venet F et al. обнаружили, что введение гидрокортизона снижает потребность в вазопрессорах по сравнению с группой плацебо (27 пациентов, средняя площадь ожога 62 % п.т.), а также уменьшает продолжительность шока. Интересным

является факт, что низкие дозы кортикостероидов проявляют свое действие как у пациентов чувствительных, так и нечувствительных к кортикотропному тесту [26].

На пользу введения гидрокортизона больным с критической ожоговой травмой при рефрактерном шоке и кортикальной недостаточностью указывают и другие авторы [27]. Гидрокортизон увеличивает объем циркулирующей крови (ОЦК), повышает тонус сосудов и чувствительность эндотелия к вазопрессорам [28], улучшает сократимость миокарда и оказывает важное влияние на чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к катехоламинам [29].

Кроме того, было показано, что в стрессовых дозах кортикостероиды увеличивают активность нейтрофилов, увеличивают активность дендритных клеток с сохранением функций моноцитов и интерлейкина 12 (IL-12) и ослабляют чрезмерный воспалительный ответ, который может развиваться у пациентов в критическом состоянии [26].

Таким образом, низкие дозы гидрокортизона, по-видимому, безопасны и эффективны у пациентов с обширными ожогами, и одним из его эффектов может быть уменьшение капиллярной утечки. Поскольку капиллярная утечка имеет решающее значение в патофизиологии системного ответа на ожоговую травму и отмечается в течение нескольких часов или дней после травмы, раннее начало приема низких доз гидрокортизона может быть полезным, что и показали ряд исследователей [20, 21, 24].

Также необходимо помнить о развитии кортикостероидной недостаточности у больных с тяжелой термической травмой. Известно, что возраст и площадь ожога являются двумя независимыми факторами риска смертности при ожоговых травмах. Также было установлено, что эти же факторы являются факторами риска развития надпочечниковой недостаточности [30].

Fuchs PCh et al. обнаружили у ожоговых больных корреляционную зависимость между тяжестью термической травмы и вероятностью развития кортикальной недостаточности. Исследования показали, что временная

надпочечниковая недостаточность может развиваться в самые ранние периоды ожоговой болезни. Также наблюдалась более высокая летальность у больных с кортикальной недостаточностью, однако, из-за небольшого количества пациентов авторы не делают выводов о прямой статистически достоверной корреляции. Необходимо отметить, что явление кортикальной недостаточности было временным и проходило по мере разрешения синдрома системного воспалительного ответа [25].

Наличие сопутствующих заболеваний, ингаляционного поражения также представляют значительный риск развития кортикальной недостаточности у больных с тяжелой термической травмой [31]. Данное исследование показало, что в группе пациентов с кортикостероидной недостаточностью по сравнению с контрольной группой отмечались более высокий уровень летальности, длительность пребывания в стационаре и необходимость более длительной искусственной вентиляции легких [31].

Эти данные о более высокой частоте возникновения надпочечниковой недостаточности у пациентов с более тяжелыми травмами подтверждаются данными тех, кто изучал патофизиологию кортикостероидов на клеточном уровне. В частности, воспалительные цитокины, продуцируемые в более низких концентрациях, стимулируют секрецию кортизола и усиливают связывание его с рецепторами, в то время как избыточная продукция воспалительных цитокинов приводит к снижению количества кортизола, а также к нарушению его связывания в глюкокортикоидных рецепторах [32].

Клинически надпочечниковая недостаточность проявляется следующими симптомами: общими – лихорадка, астения; неврологическими – заторможенность, бред, кома; сердечно-сосудистыми – рефрактерная к ИТТ гипотензия, сниженная чувствительность к катехоламинам, высокий сердечный индекс; пищеварительными – тошнота, рвота, нарушение толерантности к энтеральному питанию; респираторными – стойкая гипоксия. При лабораторных исследованиях определяется гипогликемия, гипонатриемия,

гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гиперэозинофилия. Визуальные методы исследования могут показать геморрагии или некроз гипоталамуса, гипофиза или надпочечников [33].

Учитывая вышеизложенное, необходимо помнить о возможном развитии кортикальной недостаточности у больных с тяжелой термической травмой с самого начала ожоговой болезни и возможной пользе КС в нормализации гормонального статуса и общего состояния пациентов.

Следующей проблемой для больных с тяжелой термической травмой является ожоговый сепсис.

Современное лечение ожогов привело к значительному повышению выживаемости пациентов с обширными ожогами, чьи травмы считались смертельными несколько лет назад. Но вместе с тем появились новые проблемы. Так, если раньше большая часть пострадавших погибала в стадии ожогового шока, то сейчас на первый план выходят инфекционные осложнения. В настоящее время сепсис является основной причиной смертности у взрослых и детей с ожоговыми травмами. Частота случаев смерти, связанных с сепсисом, составляет 50–84 % у взрослых ожоговых пациентов и около 55 % у обожженных детей [34, 35, 36, 37].

Это объясняется тем, что ожоговая травма нарушает целостность кожного покрова, который является основным барьером против патогенных микроорганизмов окружающей среды. Следовательно, термическая травма сама по себе увеличивает риск инфекций. Кроме того, последующее развитие системного воспаления и вызванной ожогами иммуносупрессии, приводит к еще большей подверженности инфекциям и сепсису [38, 39].

Частота развития осложнений и высокие цифры летальности при сепсисе требуют новых улучшенных стратегий для решения этой проблемы. Терапия низкими дозами гидрокортизона может представлять собой один из таких видов лечения.

Согласно данным Rygård SL et al. за последние 40 лет было проведено 22 рандомизированных контролируемых исследования, посвященных изучению

преимуществ применения ГК у пациентов с септическим шоком [40].

В ряде исследований было показано, что лечение низкими дозами кортикостероидов быстро улучшает (через 1 час после введения) чувствительность сосудов к катехоламинам у пациентов с септическим шоком и у здоровых добровольцев [41].

Исследования Annane D et al. показали, что 7-дневное лечение низкими дозами гидрокортизона и флудрокортизона значительно снижает риск смерти у пациентов с септическим шоком и относительной недостаточностью надпочечников без увеличения побочных эффектов [42].

Хотя положительное действие терапии низкими дозами гидрокортизона в последние годы подвергалось некоторым сомнениям, влияние этого лечения на обратимость септического шока было подтверждено несколькими исследованиями.

В метаанализе, опубликованный в 2012 году для Американской академии экстренной медицины, Sherwin et al. сообщили, что из семи клинических испытаний, в которых тестировалось влияние низких доз кортикостероидов на результаты лечения септического шока, во всех семи исследованиях сообщалось об обратимости шока или отмене вазопрессоров. Эти семь исследований включали 1005 пациентов – 505 группа исследования и 500 – контрольная группа [43].

Плацебо контролируемый метаанализ, выполненный с 1997 по 2008 год Minnesi et al. показал, что во всех анализируемых исследованиях низкие дозы стероидов улучшали результаты лечения септического шока [44].

Sligl et al. было проанализировано шесть исследований с 1998 по 2008 год, в которых были представлены соответствующие данные по этому аспекту. Была отмечена статистически значимая разница в частоте обратимости септического шока в течение 7 дней между группой, получавшей кортикостероиды и контрольной группой. Анализ исследуемых четырех групп показал, что после септического шока низкие дозы кортикостероидов снижают длительность введения вазопрессоров, освобождая, таким

образом, ценные ресурсы в отделении интенсивной терапии [45].

В 2018 году было опубликовано рандомизированное контролируемое исследование (1241 пациент), в котором оценивалась роль гидрокортизона у пациентов с септическим шоком. Продемонстрировано снижение 90-дневной летальности в группе больных, получавших кортикостероиды. Необходимо отметить, что в начале исследования пациенты этой группы также получали активированный протеин С (дротрекогин альфа активированный), но в дальнейшем последний был из лечения исключен [46].

В еще одном рандомизированном исследовании, включающем 12192 пациента, исследовалось влияние терапии гидрокортизоном на уровень летальности при сепсисе у взрослых и детей. Исследование с умеренной достоверностью показало снижение 28-дневной и внутрибольничной летальности среди пациентов с сепсисом. Введение кортикостероидов также способствует значительному сокращению времени лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии и продолжительности пребывания в стационаре (доказательства с высокой степенью достоверности). Не было выявлено разницы в риске развития серьезных осложнений, однако выяснилось, что применение кортикостероидов увеличивает риск развития мышечной слабости и гипернатриемии и, вероятно, повышает риск развития гипергликемии. Эффект от лечения не зависел от способа назначения препарата (непрерывное или периодическое болюсное введение) [47].

Ряд авторов исследовали влияние совместного назначения аскорбиновой кислоты, КС и тиамин на результаты лечения септического шока. Было выявлено значительное снижение уровня летальности в группе пациентов, которые получали вышеуказанные препараты, по сравнению с контрольной группой, которым данные препараты не вводились [48].

Wald EL и савт. также выявили снижение уровня летальности при использовании вышеуказанной комбинации препаратов у детей с септическим шоком [49].

Таким образом, анализ литературы показывает, что кортикостероиды могут играть значительную роль в лечении больных с тяжелой термической травмой. Эти положительные свойства кортикостероидов могут быть использованы в любой стадии ожоговой болезни. Принимая во внимание эффекты снижения капиллярной утечки, терапия гидрокортизоном снизит потребность в жидкости, что с успехом может быть использовано в стадии ожогового шока; положительные результаты применения КС при лечении сепсиса будут полезными у ожоговых пациентов в стадии токсемии, септикотоксемии. Оптимальная доза, сроки, необходимость комбинации с другими препаратами, продолжительность приема гидрокортизона все еще нуждаются в дальнейшем определении, и в будущих исследованиях необходимо будет уточнить эффективность и роль КС в лечении тяжелой термической травмы.

Список литературы

1. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия. 2-е изд. / Пер. с англ. М. СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский диалект», 2002. 384 с.
2. Лавров В. А., Виноградов В. Л. Ожоговый шок: патогенез клиника, лечение. *Науч. практ. журн. ин-та хирургии им. А.В. Вишневского РАМН*. 2000. №2, С. 1-5.
3. Becker D. E. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog*. 2013. Vol 60, №1. P. 25-31. doi: 10.2344/0003-3006-60.1.25.
4. Schimmer B. P., Funder J. W. ACTH, adrenal steroids and pharmacology of the adrenal cortex. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc; 2011.
5. Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011.
6. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 1949. Vol 8, № 2. P. 97-104. doi: 10.1136/ard.8.2.97.
7. Rhen T, Cidlowski J. A. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005. Vol 353. P.1711-1723. doi: 10.1056/NEJMra050541
8. Дроговоз С. М., Страшний В. В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: Підручник-довідник. Харьков: Издательский центр ХАИ, 2002. 480 с.
9. Lee Y., Lin Y. S., Chen Y. H. The effect of dexamethasone upon patient-controlled analgesia-related nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 2002. Vol 57, № 7. P.705-709. doi: 10.1046/j.1365-2044.2002.02572_5.x.
10. Sanchez R. Initial shock from burns. *Physiopathology: therapeutic principles. Pathol Biol (Paris)*. 2002. Vol 50. P.82-92. doi: 10.1016/s0369-8114(01)00279-6.
11. Winter W., Kamolz L., Donner A., Hoerauf K., Blaicher A., Ansel H. Hydrocortisone improved haemodynamics and fluid requirement in surviving but not non-surviving of severely burned patients. *Burns*. 2003. Vol 29, № 7. P.717-20. doi: 10.1016/s0305-4179(03)00148-7.
12. Fuchs PCh., Bozkurt A., Johnen D., Smeets R., Groger A., Pallua N. Beneficial effect of corticosteroids in catecholamine-dependent septic burn patients. *Burns*. 2007. Vol 33, № 3. P.306-311. doi: 10.1016/j.burns.2006.07.026].
13. Demling R. H. The burn edema process: Current concepts. *J Burn Care Rehab*. 2005. Vol 26, № 3. P.207-227.
14. Kremer T., Harenberg P., Hernekamp F., Riedel K., Gebhardt M. M., Germann G., Heitmann C., Walther A. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats. *J Burn Care Res*. 2010. Vol 31, № 3. P.470-479. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181db5199.
15. Nabzdyk C. S., Bittner E. A. Vitamin C in the critically ill – indications and controversies. *World J Crit Care Med*. 2018. Vol 7, № 5. P.52-61. doi: 10.5492/wjccm.v7.i5.52.
16. Endorf F. W., Dries D. J. Burn resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011. Vol 19. P.32-41. doi: 10.1186/1757-7241-19-69.
17. Knabl J. S., Bauer W., Ansel H., Schwendenwein I., Dado P. F., Mittlböck M., et al. Progression of burn wound depth by systemical application of a vasoconstrictor: an experimental study with a new rabbit model. *Burns*. 1999. Vol 25, №8. P.715-721. doi: 10.1016/s0305-4179(99)00086-8
18. Foldi V., Lantos J., Bogar L., Roth E., Weber G., Csontos C. Effects of fluid resuscitation methods on the pro- and anti-inflammatory cytokines and expression of adhesion molecules after burn injury. *J Burn Care Res*. 2010. Vol 31, №3. P.480-491. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181db527a.
19. Saffle J. R. Fluid Creep and Over-resuscitation. *Crit Care Clin*. 2016. Vol 32, № 4. P.587-598. doi: 10.1016/j.ccc.2016.06.007.
20. Huang G., Liang B., Liu G., Liu K., Ding Z. Low dose of glucocorticoid decreases the incidence of complications in severely burned patients by attenuating systemic inflammation. *J Crit Care*. 2015. Vol 30, № 2. P.436.e7-11. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.09.016.
21. de Leeuw K., Niemeijer A. S., Eshuis J., Nieuwenhuis M. K., Beerthuizen G. I., Janssen W. M. Effect and mechanism of hydrocortisone on organ function in patients with severe burns. *J Crit Care*. 2016. Vol 36. P.200-206. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.06.007.
22. Briegel J., Jochum M., Gippner-Steppert C., Thiel M. Immunomodulation in septic shock: Hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. *J Am Soc Nephrol*. 2001. Vol 17. P.70-74.

23. Plassais J., Venet F., Cazalis M. A., Le Quang D., Pachot A., Monneret G., Tissot S., Textoris J. Transcriptome modulation by hydrocortisone in severe burn shock: ancillary analysis of a prospective randomized trial. *Crit Care*. 2017. Vol 21, № 1. P.158. doi: 10.1186/s13054-017-1743-9.
24. Janssen WMT. Individualizing Optimal Fluid Resuscitation in Patients with Major Burns: Emerging Role for Hydrocortisone, Proteinuria and Brain Natriuretic Peptide. *J Intensive & Crit Care*. 2017. Vol 3, № 3. P.35. doi: 10.21767/2471-8505.100094.
25. Fuchs PCh., Groger A., Bozkurt A., Johnen D., Wolter T., Pallua N. Cortisol in severely burned patients: investigations on disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Shock*. 2007. Vol 28, № 6. P.662-667.
26. Venet F., Plassais J., Textoris J., Cazalis M. A., Pachot A., Bertin-Maghit M., et al. Low-dose hydrocortisone reduces norepinephrine duration in severe burn patients: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2015. Vol 26. P.19-21. doi: 10.1186/s13054-015-0740-0.
27. Gayed R., Weiss A., Hodge J., Ingram W. Role of Hydrocortisone Therapy in Critically Ill Burn Patients with Hemodynamic Instability. *Journal of Burn Care & Research*. 2019. Vol 40, №1. P.88-89. doi.org/10.1093/jbcr/irz013.145.
28. Hoen S., Mazoit J-X., Asehnoune K., Brailly-Tabard S., Benhamou D., Moine P., Edouard A. R. Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha-1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2005. Vol 33, № 12. P.2737-2743. doi: 10.1097/01.ccm.0000189743.55352.0e
29. Walker B. R., Williams B. C. Corticosteroids and vascular tone: mapping the messenger maze. *Clin Sci Lond Engl*. 1992. Vol 82. P. 597-605. doi: 10.1042/cs0820597
30. Reiff DA, Harkins CL, McGwin G Jr, Cross JM, Rue LW 3rd. Risk factors associated with adrenal insufficiency in severely injured burn patients. *J Burn Care Res*. 2007. Vol 28, № 6. P. 854-858. doi: 10.1097/BCR.0b013e318159bfb.
31. Graves K. K., Faraklas I., Cochran A. Identification of risk factors associated with critical illness related corticosteroid insufficiency in burn patients. *J Burn Care Res*. 2012. Vol 33, № 3. P.330-335. doi: 10.1097/BCR.0b013e318239cc3d.
32. Cooper M. S., Bujalska I., Rabbitt E., Walker E. A., Bland R., Sheppard M. C., Hewison M., Stewart P. M. Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *J Bone Miner Res*. 2001. Vol 16, № 6. P.1037-1044. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.6.1037.
33. Annane D., Pastores S. M., Rochweg B., Arlt W., Balk R. A., Beishuizen A., Briegel J., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017. Vol 45, № 12. P.2078-2088. doi: 10.1097/CCM.0000000000002737.
34. Sharma B. R., Harish D., Singh V. P., Bangar S. Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns*. 2006. Vol 32, № 5. P.545-549. doi: 10.1016/j.burns.2006.02.008.
35. Williams F. N., Herndon D. N., Hawkins H. K., Lee J. O., Cox R. A., Kulp G. A., et al. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Crit Care*. 2009. Vol 13, № 6. P.R183. doi: 10.1186/cc8170.
36. Chipp E., Milner C. S., Blackburn A. V. Sepsis in burns: a review of current practice and future therapies. *Ann Plast Surg*. 2010. Vol 65, № 2. P.228-36. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181c9c35c.
37. D'Avignon L. C., Hogan B. K., Murray C. K., Loo F. L., Hospenthal D. R., Cancio L. C., Kim S. H., Renz E. M., Barillo D., Holcomb J. B., Wade C. E., Wolf S. E. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. *Burns*. 2010. Vol 36, № 6. P.773-779. doi: 10.1016/j.burns.2009.11.007.
38. Schwacha M. G. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns*. 2003. Vol 29, № 1. P.1-14. doi: 10.1016/s0305-4179(02)00187-0.
39. Girardot T., Rimmelé T., Venet F., Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis*. 2017. Vol 22, № 2. P.295-305. doi: 10.1007/s10495-016-1325-3.
40. Rygård S. L., Butler E., Granholm A., Møller M. H., Cohen J., Finfer S., Perner A., Myburgh J., Venkatesh B., Delaney A. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2018. Vol 44, № 7. P.1003-1016. doi: 10.1007/s00134-018-5197-6.
41. Bellissant E., Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine-mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther*. 2000. Vol 68. P.293-303. doi: 10.1067/mcp.2000.109354.
42. Annane D., Sébille V., Charpentier C., Bollaert P. E., François B., Korach J. M., Capellier G., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002. Vol 288. P.862-871. doi: 10.1001/jama.288.7.862
43. Sherwin R. L., Garcia A. J., Bilkovski R. Do low-dose corticosteroids improve mortality or shock reversal in patients with septic shock? A systematic review and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med*. 2012. Vol 43, № 1. P.7-12. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.08.015.
44. Minneci P. C., Deans K. J., Eichacker P. Q., Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2009. Vol 15, № 4. P.308-318. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02752.x.
45. Sliqil W. I., Milner Jr D. A., Sundar S., Mphatswe W., Majumdar S. R. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009. Vol 49, № 1. P.93-101. doi: 10.1086/599343.
46. Annane D., Renault A., Brun-Buisson C., Megarbane B., Quenot J. P., Siami S., Cariou A., et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018. Vol 378, № 9. P.809-818. doi: 10.1056/NEJMoal705716.

47. Annane D., Bellissant E., Bollaert P. E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y., Pirracchio R., Rochwerf B. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. 12, CD002243. doi: 10.1002/14651858.CD002243.pub4.
48. Sadaka F., Grady J., Organti N., Donepudi B., Korobey M., Tannehill D., O'Brien J. Ascorbic Acid, Thiamine, and Steroids in Septic Shock: Propensity Matched Analysis. *J Intensive Care Med.* 2019. Vol 17. 885066619864541. doi: 10.1177/0885066619864541.
49. Wald E. L., Sanchez-Pinto L. N., Smith C. M., Moran T., Badke C. M., Barhight M. F., Malakooti M. R. Hydrocortisone-Ascorbic Acid-Thiamine Use Associated with Lower Mortality in Pediatric Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. Vol 201, № 7. P.863-867. doi: 10.1164/rccm.201908-1543LE.
- References**
- Marshall, W. J. (2002) St. Petersburg: "Publishing House BINOM", Nevsky Dialect. *Clinical biochemistry. 2nd ed. Per. from English.* [in Russian]
 - Lavrov, V. A., Vinogradov, V. L. (2000) Burn shock: pathogenesis, clinic, treatment. *Scientific Journal A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, RAMS, 2, 1-5.* [in Russian]
 - Becker, D. E. (2013). Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesthesia progress, 60(1), 25-31.* DOI: [10.2344/0003-3006-60.1.25](https://doi.org/10.2344/0003-3006-60.1.25)
 - Schimmer, B. P., Funder, J. W. (2011) *ACTH, adrenal steroids and pharmacology of the adrenal cortex.* In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc.
 - Stewart, P. M., Krone, N. P. (2011) *The adrenal cortex.* In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
 - Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H., & Polley, H. F. (1949). The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Annals of the rheumatic diseases, 8 (2), 97-104.* DOI: [10.1136/ard.8.2.97](https://doi.org/10.1136/ard.8.2.97)
 - Rhen, T., Cidlowski, J. A. (2005) Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine, 353(16), 1711-1723.* DOI: 10.1056/nejmra050541
 - Drogovoz, S. M., Strashny, V. V. (2002). *Pharmacology to the rescue of the student, pharmacist and student.* Kharkov, KhAI Publishing Center. [in Russian]
 - Lee, Y., Lin, Y. S. and Chen, Y. H. (2002). The effect of dexamethasone upon patient-controlled analgesia-related nausea and vomiting. *Anaesthesia, 57, 705-709.* DOI: [10.1046/j.1365-2044.2002.02572.5.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2002.02572.5.x)
 - Sanchez, R. (2002). Initial shock from burns. Physiopathology: therapeutic principles. *Pathol Biol (Paris), 50, 82-92.* DOI: [10.1016/S0369-8114\(01\)00279-6](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(01)00279-6)
 - Winter, W., Kamolz, L., Donner, A., Hoerauf, K., Blaicher, A., Andel, H. (2003). Hydrocortisone improved haemodynamics and fluid requirement in surviving but not non-surviving of severely burned patients. *Burns, 29(7), 717-20.* DOI: 10.1016/s0305-4179(03)00148-7
 - Fuchs, PCh., Bozkurt, A., Johnen, D., Smeets, R., Groger, A., Pallua, N. (2007). Beneficial effect of corticosteroids in catecholamine-dependent septic burn patients. *Burns, 33(3), 306-311.* DOI: 10.1016/j.burns.2006.07.026]
 - Demling, R. H. (2005). The burn edema process: Current concepts. *J Burn Care Rehab, 26(3), 207-227.*
 - Kremer, T., Harenberg, P., Hernekamp, F., Riedel, K., Gebhardt, M. M., Germann, G., Heitmann, C., Walther, A. (2010). High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats. *J Burn Care Res, 31(3), 470-479.* DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181db5199
 - Nabzdyk, C. S., Bittner, E. A. (2018). Vitamin C in the critically ill – indications and controversies. *World J Crit Care Med, 7(5), 52-61.* DOI: 10.5492/wjccm.v7.i5.52
 - Endorf, F. W., Dries, D. J. (2011). Burn resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 19, 32-41.* DOI: 10.1186/1757-7241-19-69
 - Knabl, J. S., Bauer, W., Andel, H., Schwendenwein, I., Dado, P. F., Mittlböck, M., et al. (1999). Progression of burn wound depth by systemical application of a vasoconstrictor: an experimental study with a new rabbit model. *Burns, 25(8), 715-721.* DOI: 10.1016/s0305-4179(99)00086-8
 - Foldi, V., Lantos, J., Bogar, L., Roth, E., Weber, G., Csontos, C. (2010). Effects of fluid resuscitation methods on the pro- and anti-inflammatory cytokines and expression of adhesion molecules after burn injury. *J Burn Care Res, 31(3), 480-491.* DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181db527a
 - Saffle, J. R. (2016). Fluid Creep and Over-resuscitation. *Crit Care Clin, 32(4), 587-598.* DOI: 10.1016/j.ccc.2016.06.007
 - Huang, G., Liang, B., Liu, G., Liu, K., Ding, Z. (2015). Low dose of glucocorticoid decreases the incidence of complications in severely burned patients by attenuating systemic inflammation. *J Crit Care, 30(2), 436.e7-11.* DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.09.016
 - de Leeuw, K., Niemeijer, A. S., Eshuis, J., Nieuwenhuis, M. K., Beerthuisen, G. I., Janssen, W. M. (2016). Effect and mechanism of hydrocortisone on organ function in patients with severe burns. *J Crit Care, 36, 200-206.* DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.06.007
 - Briegel, J., Jochum, M., Gippner-Steppert, C., Thiel, M. (2001). Immunomodulation in septic shock: Hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. *J Am Soc Nephrol, 17, 70-74.*
 - Plassais, J., Venet, F., Cazalis, M. A., Le Quang, D., Pachot, A., Monneret, G., Tissot, S., Textoris, J. (2017). Transcriptome modulation by hydrocortisone in severe burn shock: ancillary analysis of a prospective randomized trial. *Crit Care, 21(1), 158.* DOI: 10.1186/s13054-017-1743-9
 - Janssen, WMT. (2017). Individualizing Optimal Fluid Resuscitation in Patients with Major Burns: Emerging Role for Hydrocortisone, Proteinuria and Brain Natriuretic Peptide. *J Intensive & Crit Care, 3(3), 35.* DOI: 10.21767/2471-8505.100094
 - Fuchs, PCh., Groge, A., Bozkurt, A., Johnen, D., Wolter, T., Pallua, N. (2007). Cortisol in severely burned patients: investigations on disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Shock, 28(6), 662-667.*
 - Venet, F., Plassais, J., Textoris, J., Cazalis, M. A., Pachot, A., Bertin-Maghit, M., et al. (2015). Low-dose hydrocortisone reduces norepinephrine duration in severe burn

- patients: a randomized clinical trial. *Crit Care*, 26, 19-21. DOI: 10.1186/s13054-015-0740-0
27. Gayed, R., Weiss, A., Hodge, J., Ingram, W. (2019). Role of Hydrocortisone Therapy in Critically Ill Burn Patients with Hemodynamic Instability. *Journal of Burn Care & Research*, 40(1), 88–89. DOI: 10.1093/jbcr/irz013.145
28. Hoen, S., Mazoit, J.-X., Asehnoune, K., Brailly-Tabard, S., Benhamou, D., Moine, P., Edouard, A. R. (2005). Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha-1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 33(12), 2737–2743. DOI: 10.1097/01.ccm.0000189743.55352.0e
29. Walker, B. R., Williams, B. C. (1992). Corticosteroids and vascular tone: mapping the messenger maze. *Clin Sci Lond Engl*, 82, 597–605. DOI: 10.1042/cs0820597
30. Reiff, D. A., Harkins, C. L., McGwin, G. Jr., Cross, J. M., Rue, L. W. 3rd. (2007). Risk factors associated with adrenal insufficiency in severely injured burn patients. *J Burn Care Res*, 28(6), 854–858. DOI: 10.1097/BCR.0b013e318159bfbb
31. Graves, K. K., Faraklas, I., Cochran, A. (2012). Identification of risk factors associated with critical illness related corticosteroid insufficiency in burn patients. *J Burn Care Res*, 33(3), 330–335. DOI: 10.1097/BCR.0b013e318239cc3d
32. Cooper, M. S., Bujalska, I., Rabbitt, E., Walker, E. A., Bland, R., Sheppard, M. C., Hewison, M., Stewart, P. M. (2001). Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *J Bone Miner Res*, 16(6), 1037–1044. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.6.1037
33. Annane, D., Pastores, S. M., Rochweg, B., Arlt, W., Balk, R. A., Beishuizen, A., Briegel, J., et al. (2017). Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*, 45(12), 2078–2088. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002737
34. Sharma, B. R., Harish, D., Singh, V. P., Bangar, S. (2006). Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns*, 32(5), 545–549. DOI: 10.1016/j.burns.2006.02.008
35. Williams, F. N., Herndon, D. N., Hawkins, H. K., Lee, J. O., Cox, R. A., Kulp, G. A., et al. (2009). The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Crit Care*, 13(6), R183. DOI: 10.1186/cc8170
36. Chipp, E., Milner, C. S., Blackburn, A. V. (2010). Sepsis in burns: a review of current practice and future therapies. *Ann Plast Surg*, 65(2), 228–36. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181c9c35c
37. D'Avignon, L. C., Hogan, B. K., Murray, C. K., Loo, F. L., Hospenthal, D. R., Cancio, L. C., Kim, S. H., Renz, E. M., Barillo, D., Holcomb, J. B., Wade, C. E., Wolf, S. E. (2010). Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. *Burns*, 36(6), 773–779. DOI: 10.1016/j.burns.2009.11.007
38. Schwacha, M. G. (2003). Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns*, 29(1), 1–14. DOI: 10.1016/s0305-4179(02)00187-0
39. Girardot, T., Rimmelé, T., Venet, F., Monneret, G. (2017). Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis*, 22(2), 295–305. DOI: 10.1007/s10495-016-1325-3
40. Rygård, S. L., Butler, E., Granholm, A., Møller, M. H., Cohen, J., Finfer, S., Perner, A., Myburgh, J., Venkatesh, B., Delaney, A. (2018). Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*, 44(7), 1003–1016. DOI: 10.1007/s00134-018-5197-6
41. Bellissant, E., Annane, D. (2000). Effect of hydrocortisone on phenylephrine–mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther*, 68, 293–303. DOI: 10.1067/mcp.2000.109354
42. Annane, D., Sébille, V., Charpentier, C., Bollaert, P. E., François, B., Korach, J. M., Capellier, G., et al. (2002). Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 288, 862–871. doi: 10.1001/jama.288.7.862
43. Sherwin, R. L., Garcia, A. J., Bilkovski, R. (2012). Do low-dose corticosteroids improve mortality or shock reversal in patients with septic shock? A systematic review and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med*, 43(1), 7–12. DOI: 10.1016/j.jemermed.2011.08.015
44. Minneci, P. C., Deans, K. J., Eichacker, P. Q., Natanson, C. (2009). The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 15(4), 308–318. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02752.x
45. Sligl, W. I., Milner, Jr D. A., Sundar, S., Mphatswe, W., Majumdar, S. R. (2009). Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 49(1), 93–101. doi: 10.1086/599343
46. Annane, D., Renault, A., Brun-Buisson, C., Megarbane, B., Quenot, J. P., Siami, S., Cariou, A., et al. (2018). Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*, 378(9), 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoal705716
47. Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P. E., Briegel, J., Keh, D., Kupfer, Y., Pirracchio, R., Rochweg, B. (2019). Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub4
48. Sadaka, F., Grady, J., Organti, N., Donepudi, B., Korobey, M., Tannehill, D., O'Brien, J. (2019). Ascorbic Acid, Thiamine, and Steroids in Septic Shock: Propensity Matched Analysis. *J Intensive Care Med*, 17, 885066619864541. DOI: 10.1177/0885066619864541
49. Wald, E. L., Sanchez-Pinto, L. N., Smith, C. M., Moran, T., Badke, C. M., Barhight, M. F., Malakooti, M. R. (2020). Hydrocortisone-Ascorbic Acid-Thiamine Use Associated with Lower Mortality in Pediatric Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 201(7), 863–867. DOI: 10.1164/rccm.201908-1543LE

THE USE OF CORTICOSTEROIDS IN PATIENTS WITH SEVERE BURN INJURIES

Anatolii Lytovchenko, Igor Belozorov, Oleksandr Kudrevych, Olena Lytovchenko,
Olena Protsenko, Mariia Matvieienko

Mail for correspondence combustiolog@gmail.com

Summary: Modern treatment of burns has led to a significant reduction in mortality in patients with burns whose injuries were fatal several years ago. However, along with improved survival, new problems arose in the treatment of burn patients. Systemic inflammatory response, capillary leak, sepsis top the list of the most common problems in both adults and children with severe thermal injury. Currently, new strategies are being developed and studied in the treatment of this category of patients. One of the ways to improve the results of treatment of patients with severe burn injury is to prescribe corticosteroids, both in the stage of burn shock and in the development of septic complications. Do corticosteroids reduce mortality and improve recovery in burn patients? The discussion about this has been going on for many years, but the opinion about their effectiveness remains controversial.

An analysis of the literature shows that corticosteroids can play a significant role in the treatment of patients with severe burn injury and can be successfully used at any stage of a burn disease. The effect of reducing capillary leakage, increasing myocardial contractility, antiemetic, membrane-stabilizing effect of corticosteroids will be useful in the stage of burn shock. The anti-inflammatory, immunomodulatory effect of corticosteroids will play a role in any stage of a burn disease. With the aim of preventing and treating sepsis, corticosteroids may be useful in the stage of toxemia, septicotemia. It is also necessary to remember about adrenal insufficiency, which develops in burn patients. The article analyzes the literature, substantiates the use of corticosteroids in patients with severe burn injury in different periods of a burn disease.

Key words: burns, burn shock, capillary leakage, sepsis, corticosteroids, corticosteroid insufficiency

Information about author

Lytovchenko Anatolii, MD, Assistant of Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, combustiolog@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3854-9598>

Belozorov Igor, MD, PhD, Full Professor, Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,

med@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4102-3220>

Kudrevych Oleksandr, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, o.m.kudrevych@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8822>

Lytovchenko Olena, MD, PhD, Assistant of the Department of General and Clinical Pathology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, lenalyt64@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2761-3838>

Protsenko Olena, MD, PhD, Full Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, protsenko@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6998-9783>

Matvieienko Mariia, MD, Assistant of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, mariia.matvieienko@karazin.ua, <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

ЗАСТОСУВАННЯ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ХВОРИХ З ТЯЖКОЮ ТЕРМІЧНОЮ ТРАВМОЮ

Литовченко А. М., Белозьоров І. В., Кудревич О. М., Литовченко О. Ю.,
Проценко О. С., Матвєєнко М. С.

Пошта для листування: combustiolog@gmail.com

Резюме Сучасне лікування опіків призвело до значного зниження летальності пацієнтів з опіками, чий травми були смертельними кілька років тому. Однак поряд з цим виникли нові проблеми в лікуванні опікових хворих. Системна запальна відповідь, синдром капілярної витоку, сепсис очолюють список найбільш поширених проблем як у дорослих, так і у дітей з тяжкою термічною травмою. В даний час розробляються і вивчаються нові стратегії в лікуванні даної категорії пацієнтів. Одним із шляхів поліпшення результатів лікування хворих з тяжкою термічною травмою є призначення кортикостероїдів. Чи зменшують кортикостероїди летальність або покращують одужання опікових

хворих? Дискусія про це ведеться протягом багатьох років, але думки про їхню ефективність на сьогоднішній день залишаються суперечливими.

Аналіз літератури показує, що кортикостероїди можуть відігравати значну роль в лікуванні хворих з тяжкою термічною травмою і з успіхом можуть бути використані в будь-якій стадії опікової хвороби. Ефект зниження капілярного витоку, підвищення скорочувальної здатності міокарда, протиблювотна, мембранстабілізуюча дія КС будуть корисними в стадії опікового шоку. Протизапальна, імуномодельюча дія КС зіграють свою роль в будь-якій стадії опікової хвороби. З метою профілактики та лікування сепсису КС можуть бути корисними в стадії токсемії, септикотоксемії. Необхідно також пам'ятати і про надниркову недостатність, яка розвивається у опікових пацієнтів. В роботі проведено аналіз літератури, в якій розглядається застосування КС в лікуванні пацієнтів з тяжкою термічною травмою в різних періодах опікової хвороби.

Ключові слова: опіки, опіковий шок, капілярний витік, сепсис, кортикостероїди, кортикостероїдна недостатність

Інформація про авторів

Литовченко *Анатолій*
Миколайович, асистент кафедри
хірургічних хвороб, оперативної
хірургії та топографічної анатомії
медичного факультету Харківського
національного університету імені В. Н.
Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків,
Україна, 61022,
combustilog@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-3854-9598>

Белозьоров Ігор Вікторович, д. мед. н.,
професор кафедри хірургічних хвороб,
оперативної хірургії та топографічної
анатомії медичного факультету
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна,
майдан Свободи, 6, Харків, Україна,
61022,

med@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4102-3220>

Кудревич Олександр Миколайович,
к. мед. н., доцент, завідувач кафедри
хірургічних хвороб, оперативної
хірургії та топографічної анатомії
медичного факультету Харківського
національного університету імені В. Н.
Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків,
Україна, 61022,
o.m.kudrevych@karazin.ua,
<https://orcid.org/0000-0002-2086-8822>

Литовченко Олена Юріївна,
к. мед. н., асистент кафедри загальної та
клінічної патології медичного
факультету Харківського
національного університету імені В. Н.
Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків,
Україна, 61022,
lenalyt64@gmail.com,

<https://orcid.org/0000-0003-2761-3838>

Проценко Олена Сергіївна,
д. мед. н., професор, зав. кафедри
загальної та клінічної патології
медичного факультету Харківського
національного університету імені В. Н.
Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків,
Україна, 61022,
protsenko@karazin.ua,
<https://orcid.org/0000-0001-6998-9783>

Матвієнко Марія Сергіївна,
асистент кафедри хірургічних хвороб,
оперативної хірургії та топографічної
анатомії медичного факультету
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна,
майдан Свободи, 6, Харків, Україна,
61022,
mariia.matvieienko@karazin.ua,
<http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует