

Клинико-морфологическое обоснование использования добутамина при ожоговом шоке

Е.И. Верещагин¹, И.Ю. Саматов^{1, 2}, Н.Г. Ощепкова¹, Д.Н. Востриков², В.И. Дудин²,
Д.П. Коновалов², Р.И. Селиверстов², С.В. Савченко¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Эффективным способом снизить объем инфузии (рестриктивная стратегия) при гиповолемическом, в частности при ожоговом, шоке являются инвазивный мониторинг центральной гемодинамики и выбор оптимальной схемы использования инотропных агентов с учетом полученных данных. Однако использование инотропных препаратов при гиповолемическом шоке по-прежнему вызывает дискуссию. Наиболее острым является вопрос выбора эффективных доз инотропных препаратов.

Ц е л ь . Обоснование необходимости назначения инотропных препаратов и оценка безопасности и эффективности использования добутамина при ожоговом шоке.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В пилотное клиническое исследование, проводившееся в 2021–2022 гг., было включено 9 пациентов в возрасте 15–70 лет, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с общей площадью ожогов > 40 % (II–III ст.), в большинстве случаев – термоингаляционная травма, находившихся в ОРИТ более 3 сут. Интенсивная терапия ожоговой травмы в острый период проводилась согласно принятым клиническим рекомендациям.

Образцы миокарда для морфологического и иммуногистохимического исследования были получены от 34 пациентов, умерших от ожогового шока (27 мужчин и 7 женщин, возраст – от 21 до 51 года) в период с 2015 по 2019 г. Забор образцов осуществляли *post mortem* при минимальных атеросклеротических изменениях венечных артерий (стенозирование не более 20–25 %). Контрольную группу для морфологического и иммуногистохимического исследования составили образцы, полученные от 25 лиц, умерших вследствие внезапной остановки кровообращения (19 мужчин, 6 женщин).

Р е з у л ь т а т ы . Проведенные исследования показали снижение сократительной способности миокарда у больных с ожоговым шоком. Морфологическое исследование выявило различной степени контрактурные повреждения отдельных кардиомиоцитов, а также очаги первичного глыбчатого распада мышечных волокон и миоцитолизиса. При иммуногистохимическом исследовании срезов миокарда отмечали снижение экспрессии актина в 2.4 раза ($p < 0.05$) и десмина в 2 раза ($p < 0.05$) в сравнении с группой контроля. Результаты клинического исследования показали, что добутамин, назначаемый со скоростью до 5.0 мкг/кг/мин, не вызывает аритмогенного эффекта и/или лактоацидоза.

З а к л ю ч е н и е . Полученные данные о структурных изменениях миокарда подтверждают необходимость использования препаратов инотропного действия при ожоговом шоке. Добутамина, назначаемый со скоростью до 5.0 мкг/кг/мин, позволяет обеспечить рестриктивную стратегию инфузионной терапии и ускоренное выведение из ожогового шока.

Ключевые слова: ожоговая травма, ожоговый шок, интенсивная терапия, инотропные препараты, добутамин, инфузионная терапия.

Образец цитирования: Верещагин Е.И., Саматов И.Ю., Ощепкова Н.Г., Востриков Д.Н., Дудин В.И., Коновалов Д.П., Селиверстов Р.И., Савченко С.В. Клинико-морфологическое обоснование использования добутамина при ожоговом шоке // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(2):42-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-42-53

Поступила в редакцию 15.08.2022
Прошла рецензирование 22.08.2022
Принята к публикации 15.09.2022

Автор, ответственный за переписку
Верещагин Евгений Иванович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: eivv1961@gmail.com

Received 15.08.2022
Revised 22.08.2022
Accepted 15.09.2022

Corresponding author
Evgeny I. Vereshchagin: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: eivv1961@gmail.com

Clinical and morphological justification of dobutamine use in burn shock

E.I. Vereshchagin¹, I.Yu. Samatov^{1, 2}, N.G. Oshchepkova¹, D.N. Vostrikov², V.I. Dudin², D.P. Konovalov², R.I. Seliverstov², S.V. Savchenko¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. An effective way to reduce the volume of infusion (restrictive strategy) in hypovolemic shock, in particular in burn shock, is invasive hemodynamic monitoring and choosing the appropriate regimen for the use of inotropic agents, considering the data obtained. However, the use of inotropic agents in hypovolemic shock is still controversial. The most cutting issue is the choice of effective doses of inotropic agents.

Aim. Justification of the need to use inotropic agents and assessment of the safety and effectiveness of dobutamine use in burn shock.

Materials and methods. The pilot clinical study conducted in 2021–2022 included 9 patients aged 15–70 years who were admitted to the intensive care unit (ICU) of the Burn Center of the Novosibirsk State Regional Clinical Hospital with a total body surface area burned > 40% (II–III degree), in most cases – thermal inhalation injury, who were in the ICU for over 3 days. Intensive care of burn injury in the acute phase was performed according to conventional clinical recommendations.

Myocardial samples for morphological and immunohistochemical studies were taken from 34 patients who died from burn shock (27 men and 7 women, aged from 21 to 51 years) from 2015 to 2019. The samples were taken *post mortem*, and with minimal atherosclerotic changes of the coronary arteries (lesions no more than 20–25%). The control group for morphological and immunohistochemical studies comprised samples which were taken from 25 individuals who died because of sudden circulatory arrest (19 men, 6 women).

Results. Studies have shown a decrease in myocardial contractility in patients with burn shock. Morphological examination revealed contraction lesions of individual cardiomyocytes of varying degree, as well as foci of primary clumping of myofibrils' cytoplasm and myocytolysis. The immunohistochemical study of myocardial sections showed a decrease in the actin expression by 2.4 times ($p < 0.05$) and desmin – by 2 times ($p < 0.05$) in comparison with the control group. The results of the clinical study showed that dobutamine at a rate of up to 5.0 µg/kg/min does not cause an arrhythmogenic effect and/or lactic acidosis.

Conclusion. The data obtained on structural changes of the myocardium confirm the need for the use of inotropic agent in burn shock. Dobutamine at a rate of up to 5.0 µg/kg/min allows for a restrictive strategy of fluid resuscitation and rapid recovery from burn shock.

Keywords: burn injury, burn shock, intensive care, inotropic agents, dobutamine, fluid resuscitation.

Citation example: Vereshchagin E.I., Samatov I.Yu., Oshchepkova N.G., Vostrikov D.N., Dudin V.I., Konovalov D.P., Seliverstov R.I., Savchenko S.V. Clinical and morphological justification of dobutamine use in burn shock. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(2):42–53. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-2-42-53

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы относительно объема, темпа и качественного состава регидратации при ожоговом шоке (ОШ) являются предметом дискуссии: многочисленные формулы не учитывают индивидуальные особенности пациента, преморбидный фон, комбинированность травмы, продолжительность шока. Многие исследователи отмечают, что реальный объем инфузионной терапии (ИТ) у пациентов с тяжелой ожоговой травмой превышает рассчитанный по классической формуле Parkland [1, 2]. Терапия ОШ требует больших объемов инфузии также вследствие исполь-

INTRODUCTION

Questions regarding the volume, rate and agents used for rehydration in burn shock (BSh) are a matter of debate: numerous formulas do not consider the individual characteristics of a patient, premorbidity, the combined nature of injury, and the duration of shock. Various researchers note that the actual volume of resuscitation fluid in patients with severe burn injury exceeds that calculated according to the classic Parkland formula [1, 2]. Burn care requires high volumes of resuscitation fluid, also because of the use of narcotic analgesic drugs and benzodiazepines [3].

зования наркотических анальгетиков и бензодиазепинов [3].

Вместе с тем делается акцент на негативных эффектах больших объемов жидкости: пролонгированный период зависимости от искусственной вентиляции легких, повышенные риски развития абдоминального компартмент-синдрома, острого респираторного дистресс-синдрома, пневмонии, полиорганной недостаточности и увеличение летальности [4, 5]. Одним из способов снизить объем ИТ является инвазивный мониторинг центральной гемодинамики и выбор оптимальной схемы использования инотропных агентов с учетом полученных данных [6]. В эксперименте показано, что совместное использование ИТ и добутамина обладает достоверным позитивным эффектом при ОШ по сравнению с простым восполнением гиповолемии. Однако использование инотропных препаратов при гиповолемическом или септическом шоке по-прежнему вызывает дискуссию.

Исследование E. Rivers et al. [7] показало, что использование добутамина одновременно с норадреналином значительно улучшало результаты терапии у больных с септическим шоком. Согласно полученным результатам, в группе с благоприятным исходом добутамин использовался в 15 раз чаще, чем в группе с негативными результатами лечения [7]. Однако попытки объяснить позитивные эффекты добутамина только инотропным действием не дали убедительных результатов, поэтому эти данные можно считать недооцененными. Более того, поддержание с помощью добутамина супранормального сердечного индекса (СИ) и фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) в пределах 35–50 % не сопровождалось повышением выживаемости при септическом шоке [8]. В другом исследовании использование добутамина при тяжелой сердечной недостаточности и низком СИ (1.7–2.5 л/мин/м²) также не снижало летальность при септическом шоке [9].

Хотя добутамин эффективно повышает СИ и спланхничный кровоток [10], потребление миокардом кислорода, риск тахикардии и ишемии миокарда также достоверно повышается [11]. Наиболее опасна фибрилляция предсердий, увеличивающая риск летального исхода при сепсисе [12]. На основе полученных данных были сделаны следующие выводы. Положительная динамика со стороны гемодинамических параметров contractильности (СИ, ФИЛЖ) не всегда свидетельствует о положительных сдвигах макроклинических

At the same time, emphasis is placed on the adverse effects of large fluid volumes: prolonged period of dependence on mechanical ventilation, increased risks of abdominal compartment syndrome, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, multiple organ failure and increased mortality [4, 5]. One way to reduce the resuscitation fluid volume is the invasive hemodynamic monitoring and the choice of the optimal regimen for the use of inotropic agents, considering the data obtained [6]. The experiment showed that the combined use of infusion therapy and dobutamine has a significant positive effect in BSh compared with simple correction of hypovolemia. However, the use of inotropic agents in hypovolemic or septic shock is still controversial.

A study by Rivers et al. [7] showed that the use of dobutamine with norepinephrine improved the results of therapy in patients with septic shock. According to the results obtained, in the group with a favorable outcome, dobutamine was used 15 times more often than in the group with adverse outcomes [7]. However, attempts to explain the positive effects of dobutamine only by inotropic action have not yielded convincing results, so this data can be considered underestimated. Moreover, the maintenance of the supranormal cardiac index (CI) and left ventricular ejection fraction (LVEF) with dobutamine within the range of 35–50% was not accompanied by an increase in survival in septic shock [8]. In another study, the use of dobutamine in severe heart failure and low CI (1.7–2.5 l/min/m²) also did not reduce mortality in septic shock [9].

Although dobutamine effectively increases the CI and splanchnic tissue perfusion [10], myocardial oxygen consumption, the risk of tachyarrhythmia and myocardial ischemia also significantly increases [11]. The most dangerous is the atrial fibrillation which increases the risk of death in sepsis [12]. Based on the data obtained, the following conclusions were made. Positive changes in hemodynamic parameters of contractility (CI, LVEF) do not always indicate an improvement in clinical indicators on the macro-level, such as mortality, for example. On the contrary, there is an evidence of worsening of the disease prognosis, despite the improvement on the part of surrogate markers [13]. Over the past decade, dobutamine has become the most used inotropic agent and is recognized as a first-line drug for circulatory shock treatment by the absolute majority of respondents. The most complete study on the use of inotropic agents, and dobutamine in particular, was published in 2021 [14]. The study involved 839 physicians from 82 countries. Experts agreed on 11

показателей, таких, например, как летальность. Напротив, существуют доказательства ухудшения прогноза заболевания, несмотря на улучшение со стороны суррогатных маркеров [13]. Вместе с тем в течение последнего десятилетия добутамин стал наиболее используемым инотропным агентом и признан препаратом первой линии при циркуляторном шоке абсолютным большинством респондентов. Наиболее полное исследование по использованию инотропных препаратов, и в частности добутамина, опубликовано в 2021 г. [14]. В исследовании принимали участие 839 специалистов из 82 стран. Эксперты определили 11 строгих рекомендаций, которые базировались на согласии 80–100 % респондентов. Данное исследование подтвердило, что гиповолемический шок, как правило, не является показанием для использования инотропных агентов. Однако показания для использования добутамина значительно расширились и сегодня не ограничиваются снижением сердечного выброса при кардиогенном шоке. В частности, наиболее строгими рекомендациями являются: клинические признаки гипоперфузии тканей, сохраняющиеся, несмотря на адекватную, в том числе максимальную, вазопрессорную и волемическую коррекцию; низкая венозная сатурация гемоглобина и снижение артериовенозной разницы по O_2 ; сохраняющаяся артериальная гипотензия; брадикардия. В целом две трети респондентов подтвердили использование инотропных препаратов при персистирующих признаках тканевой гипоперфузии и гиперлактатемии, несмотря на использование адекватных объемов инфузионной терапии и вазопрессоров, при этом только 44 % исследователей учитывают низкую ФИЛЖ. Также менее половины респондентов ставят целью достижение нормального сердечного выброса. Вместе с тем в использовании добутамина по-прежнему остаются вопросы. Учитывая аритмогенный эффект добутамина, обычно проявляющийся при использовании рекомендованных терапевтических доз препарата (5–10 мкг/кг/мин), и развитие лактоацидоза, необходима оценка эффективности субаритмогенных доз добутамина, поскольку при скоростях инфузии менее 5.0 мкг/кг/мин частота сердечных сокращений возрастает незначительно. Добутамина, как известно, вызывает повышение сердечного выброса, но приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления. Констрикторное воздействие на артерии значительно уступает действию норадреналина и в различных дозах не превышает 7 % (при использовании малых доз), 25 % (средних) и 45 % (макси-

strong recommendations all of which were based on excellent or good (80–100%) agreement. This study confirmed that hypovolemic shock, as a rule, is not a argument for the use of inotropic agents. However, the indications for the use of dobutamine have significantly expanded and today are not limited to a decrease in cardiac output in cardiogenic shock. In particular, the most strongest recommendations are clinical signs of tissue hypoperfusion that persist despite an adequate, including maximum, correction of hypotension and volemic status; low venous hemoglobin saturation and a decrease in arteriovenous oxygen difference; persistent arterial hypotension; bradycardia. In general, two-thirds of the respondents confirmed the use of inotropic agents with persistent tissue hypoperfusion and hyperlactatemia, despite the use of adequate volumes of resuscitation fluid and vasopressors, while only 44% of researchers take account of low LVEF. Also, less than half of the respondents aim to achieve a normal cardiac output. However, there are still questions about the use of dobutamine. Considering the arrhythmogenic effect of dobutamine, usually manifested when using the standard doses of the drug (5–10 $\mu\text{g/kg/min}$) and the development of lactic acidosis, it is necessary to evaluate the effectiveness of dobutamine doses below the arrhythmia threshold, since at infusion rate less than 5.0 $\mu\text{g/kg/min}$, heart rate increases slightly. Dobutamine is known to cause an increase in cardiac output, but leads to an elevation of total peripheral vascular resistance. The vasopressor effect on the arteries is significantly inferior to the action of norepinephrine and at various doses does not exceed 7% (when using low doses), 25% (moderate doses) and 45% (maximum doses) of the effectiveness of norepinephrine. This once again confirms that dobutamine has a stimulating effect on vascular α -adrenergic receptors. However, the most significant effect is the effect on venous tone. Dobutamine in experimental *in vitro* models of isolated blood vessels also demonstrated a selective vasoconstrictive action on the veins (selective venotonic effect). In addition, the venous return under dobutamine increased by more than 3 times compared with norepinephrine (49 ± 10 ml vs 14 ± 6 ml, respectively) [15]. The venotonic effect of dobutamine in acute and chronic heart failure is undesirable and, as a rule, ignored. However, in case of burn or septic shock, the venous tone recovery can significantly reduce the need for fluid therapy, which corresponds to the modern concept of restrictive tactics of fluid resuscitation. Apparently, it is the venotonic action of dobutamine that explains the positive effect of this drug in septic shock [7]. Thus, the use of

мальных) от эффективности норадреналина. Это еще раз подтверждает, что добутамин оказывает стимулирующее влияние на сосудистые α -адренорецепторы. Однако наиболее значимым эффектом является действие на венозный тонус. Добутамина в экспериментах *in vitro* на изолированных сосудах также продемонстрировал селективное вазоконстрикторное действие именно на вены (веноселективное воздействие). Кроме того, венозный возврат при действии добутамина увеличивался более чем в 3 раза по сравнению с норадреналином (49 ± 10 мл vs 14 ± 6 мл соответственно) [15]. Венотонический эффект добутамина при острой и хронической сердечной недостаточности является нежелательным и, как правило, игнорируется. Однако при ожоговом или септическом шоке восстановление венозного тонуса позволяет значительно снизить потребность в инфузионной терапии, что соответствует современной концепции о рестриктивной тактике инфузионной терапии. По-видимому, именно венотоническим действием добутамина и объясняется позитивный эффект этого препарата при септическом шоке [7]. Таким образом, использование добутамина при ожоговом шоке получает дополнительное теоретическое обоснование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обоснование назначения инотропных препаратов, а также оценка безопасности и эффективности использования добутамина при ОШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотное клиническое исследование было включено 9 пациентов с тяжелой ожоговой травмой, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в период с 2021 по 2022 г.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и соответствует Правилам клинической практики в РФ (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 266).

Критерии включения: пациенты в возрасте от 15 до 70 лет с общей площадью ожогов $> 40\%$ (II–III ст.) $\pm$ наличие термоингаляционной травмы, которые находились в отделении реанимации и интенсивной терапии более 3 сут.

Интенсивная терапия ожоговой травмы в острый и подострый период осуществлялась

dobutamine in burn shock receives additional theoretical justification.

AIM OF THE RESEARCH

Justification of the use of inotropic agents, as well as an assessment of the safety and effectiveness of the use of dobutamine in BSh.

MATERIALS AND METHODS

The pilot clinical study included 9 patients with severe burn injury admitted to the Intensive Care Unit of the Burn Center of the Novosibirsk State Regional Clinical Hospital from 2021 to 2022.

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University and conforms with the Rules of Clinical Practice in the Russian Federation (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated 19.06.2003).

Inclusion criteria: patients aged 15 to 70 years with a total body surface area burned $> 40\%$ (II–III degree) $\pm$ the presence of thermal inhalation injury, who stayed in the Intensive Care Unit for more than 3 days.

Intensive care of burn injury in the acute and subacute phase was carried out according to conventional clinical recommendations [16]. PiCCO monitoring was used for additional evaluation of central hemodynamics, volemic status and fluid accumulation in the extravascular space of the lungs. All patients, taking into account the hemodynamic profile in burn shock, were administered dobutamine for correction of cardiac dysfunction following the emergency fluid replacement. In order to avoid arrhythmogenic effects and lactic acidosis increase, the infusion of dobutamine was started at a minimum rate of $1.5\text{--}2.5\text{ }\mu\text{g/kg/min}$, which gradually, for 30 minutes, increased to the arrhythmogenic threshold and did not exceed $5.0\text{ }\mu\text{g/kg/min}$. Fluid resuscitation was carried out with balanced crystalloid solutions with a hypooncotic 5% albumin solution (up to $600\text{--}800\text{ ml/day}$) from the second half of the first day after injury. The difference between the estimated volume of infusion according to the Parkland formula and the actual volume of infused fluid was taken into account:

$$\Delta V (\%) = (V_{\text{est}} - V_{\text{act}}) / V_{\text{act}} \times 100.$$

Morphological study. Myocardial samples were taken from 34 patients who died of the burn shock: 27 men and 7 women aged 21 to 51 years (2015–2019). Myocardial samples were taken with minimal (lesions no more 20–25%) atherosclerotic changes in the coronary arteries.

согласно принятым клиническим рекомендациям [16]. Для дополнительного контроля центральной гемодинамики, состояния волемического статуса и оценки накопления жидкости во внесосудистом пространстве легких использовался PiCCO-мониторинг. Всем пациентам, учитывая гемодинамический профиль при ожоговом шоке, с целью кардиотонической поддержки после проведения экстренной регидратации назначался добутамин. Во избежание аритмогенных эффектов и усиления лактоацидоза введение добутамина начинали с минимальной скорости 1.5–2.5 мкг/кг/мин, которая постепенно, в течение 30 мин, увеличивалась до «аритмогенного порога» и не превышала 5.0 мкг/кг/мин. Инфузионная терапия проводилась сбалансированными кристаллоидными растворами с включением в ее состав гипонатрического 5% раствора альбумина (до 600–800 мл/сут) со второй половины первых суток от момента травмы. Учитывалась разница между рассчитанным по формуле Parkland объемом инфузии и фактически инфузируемым объемом:

$$\Delta V (\%) = (V_{\text{расч}} - V_{\text{реал}}) / V_{\text{расч}} \times 100.$$

Морфологические исследования.

Образцы миокарда для морфологического исследования были получены от 34 пациентов, умерших от ожогового шока: 27 мужчин и 7 женщин в возрасте от 21 до 51 года (2015–2019 гг.). Забор образцов миокарда осуществляли при минимальных (стенозирование не более 20–25 %) атеросклеротических изменениях венечных артерий.

Световая и поляризационная микроскопия миокарда. Исследование микропрепаратов проводили на микроскопе Axio Scope.A1 (Zeiss, Германия), снабженного анализатором и поляризатором, с фотокамерой AxioCam MRc 5 (Zeiss, Германия) с использованием программного обеспечения Zen Blue (Zeiss, Германия).

Иммуногистохимическое исследование миокарда. Окрашивание срезов миокарда проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя антител и согласно стандартам, представленным в [17]. Определение объемной плотности миофибрилл при оценке экспрессии актина и десмина проводили методом подсчета числа попаданий точек (пересечений тестовых линий) тестовой решетки на профили исследуемых структур в гистологическом срезе. Каждый параметр просчитывали по 25 изображениям с увеличением 40×10.

Polarized light microscopy of the myocardium. The study of microslides was carried out on an Axio Scope.A1 microscope (Zeiss, Germany) equipped with an analyzer and polarizer, with an AxioCam MRc 5 camera (Zeiss, Germany) and Zen Blue software (Zeiss, Germany).

Immunohistochemical study of the myocardium. The staining of the myocardial sections was carried out under the recommendations of the antibody's manufacturer and according to [17]. The determination of volume density of myofibrils in assessing the expression of actin and desmin was performed by counting the number of points, that hit intersections of the test grid lines, on the profiles of the studied structures of the histological section. Each parameter was calculated from 25 images at a magnification of 40×10.

Characteristics of the morphological control group. The control group for pathomorphological study of the myocardium and biomolecular analysis of the heart muscle and blood plasma included samples which were taken from 25 individuals of both sexes (19 men and 6 women) who died of a sudden circulatory arrest, aged 21 to 45 years. Post-mortem changes in the coronary arteries were presented by a stage of lipidosis or liposclerosis without significant stenosis.

RESULTS

The need for morphological study. Most researchers refers BSh to the hypovolemic type of circulatory shock. Thus, myocardial lesion is mostly not considered in therapy, and a decrease in the cardiac index is associated with a decrease in cardiac preload. The morphological studies of the myocardium in burn shock are few and mainly experimental [18]. This shows the need to study changes in myocardial morphology in the acute phase of burn injury to clarify the indications for the use of inotropic agents.

The pathomorphological and immunohistochemical assessment of the myocardial changes in burn shock. When assessing the state of the myocardium, a combination of fragmentation of muscle fibers and their wavelike deformity was revealed. Polarized microscopy revealed various degrees of contraction-induced damage to individual cardiomyocytes, as well as foci of primary clumpy degeneration of myofibrils and myocytolysis.

Immunohistochemical study of myocardial sections showed a decrease in the expression of actin by 2.4 times ($p < 0.05$) and desmin by 2 times ($p < 0.05$) in comparison with the control group (Fig. 1). The data obtained indicate the presence of acute myocar-

Характеристика морфологической контрольной группы. В контрольную группу для патоморфологического исследования миокарда и молекулярно-биологического исследования мышцы сердца и плазмы крови вошли образцы, полученные от 25 лиц обоего пола (19 мужчин и 6 женщин), умерших вследствие внезапной остановки кровообращения, в возрасте от 21 до 45 лет. Изменения венечных артерий на аутопсии были представлены стадиями липойдоза или липосклероза без значимых стенозирующих изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Необходимость морфологического исследования. ОШ большинством исследователей относится к гиповолемическому типу циркуляторного шока. Таким образом, поражение миокарда в основном в терапии не учитывается, а снижение сердечного индекса связывается со снижением преднагрузки. Существующие морфологические исследования миокарда при ожоговом шоке немногочисленны и проведены преимущественно в эксперименте [18]. Это указывает на необходимость исследования изменений морфологии миокарда в остром периоде ожоговой травмы для уточнения показаний к использованию инотропных препаратов.

Оценка патоморфологических и иммуногистохимических изменений миокарда при ожоговом шоке. При оценке состояния миокарда выявляли сочетание фрагментации мышечных волокон и их волнообразной деформации. При микроскопическом исследовании в поляризованном свете были выявлены различной степени контрактурные повреждения отдельных кардиомиоцитов, а также очаги первичного глыбчатого распада мышечных волокон и миоцитолиза.

При иммуногистохимическом исследовании срезов миокарда отмечали снижение экспрессии актина в 2.4 раза ($p < 0.05$) и десмина в 2 раза ($p < 0.05$) в сравнении с группой контроля (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о наличии острой ишемии миокарда, при которой происходит активация протеаз, разрушающих белки цитоскелета, обеспечивающих структурную и механическую целостность кардиомиоцита в процессе сокращения.

Клинические результаты. Эффективность противошоковой терапии оценивалась по динамике показателей гематокрита, скорости снижения лактата, рН и дефицита оснований (BE) артериальной крови, темпу мочеотделения. Учитыва-

дial ischemia, in which proteases are activated, that destroy cytoskeletal proteins ensuring the structural and mechanical integrity of the cardiomyocyte during contraction.

Clinical results. The effectiveness of resuscitation was assessed by the dynamics of hematocrit, the rate of decrease in lactate, pH and base deficit in arterial blood, as well as the rate of urine secretion. The difference between the calculated volume of infusion according to the Parkland formula and the actual volume, expressed as a percentage, on the first day after injury was considered.

The use of dobutamine in the comprehensive intensive care strategy, which allows patients to be resuscitated from shock in an average of 48 hours, with the drug infusion at a rate of 2.5–5.0 $\mu\text{g/kg/min}$, was not accompanied by an arrhythmogenic effect and an increase in lactic acidosis. Normalization of the main parameters was considered as a resuscitation from shock: achievement of hemodilution, plasma lactate level ($<2.0 \text{ mmol/l}$), reference indicators of pH and BE, rate of urine secretion ($>1 \text{ ml/kg/h}$). The need for vasopressor support arose only in 30% of patients. Using dobutamine, among other things, made it possible to ensure, as far as possible, the restrictive strategy of fluid resuscitation in all patients included in the study and to reduce the volume of resuscitation fluid calculated according to the Parkland formula by an average of 20–25%, which amounted to 3.0–3.5 l/day.

Clinical case study. Patient N., 47 years old: Flame burn (I–III degree) of the head, neck, trunk, upper and lower extremities. The body surface area burned is 65% (deep burns – 55%). Thermal inhalation injury. Burn shock, III degree.

Vasopressor support from the end of the first day was by norepinephrine (up to 0.4 $\mu\text{g/kg/min}$), inotropic support – by dobutamine (2.5 $\mu\text{g/kg/min}$).

Fluid balance: intravenous infusion (V_{act}) on the 1st day was 11 200 ml. The estimated volume (V_{est}) according to the Parkland formula ($4 \times 75 \text{ kg} \times 50\%$) was 15 000 ml. Thus, the difference $V_{\text{est}} - V_{\text{act}}$ was 3.8 l. Intravenous infusion on the 2nd day was 8800 ml, on the 3rd – 5430 ml. Enterally: 1st day – 250 ml, 2nd day – 1200 ml, 3rd day – 2100 ml.

Clinical dynamics: Blood pressure on the 1st day was 110/65–130/75 mm Hg in the setting of vasopressor and inotropic support. By the end of the 1st day after injury, there was a critical decrease in contractility ($\text{CI} - 1.71 \text{ l/min/m}^2$) and an increase in the extravascular lung water index (ELWI) to 10 ml/kg. Normalization of these parameters was noted by the end of the 2nd day: $\text{CI} - 3.8 \text{ l/min/m}^2$, ELWI – 6 ml/kg. Diuresis on the 1st day was 1300 ml, on the

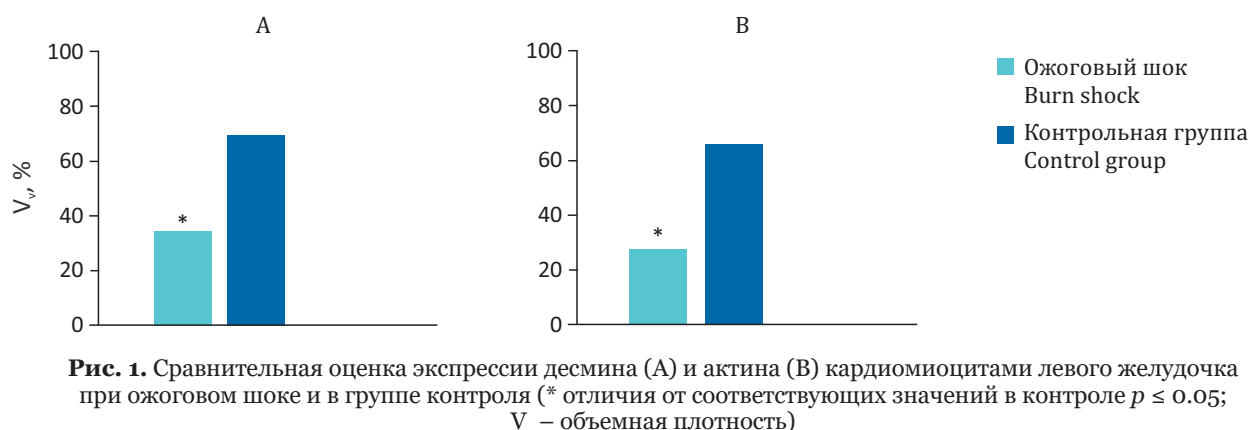


Рис. 1. Сравнительная оценка экспрессии десмина (А) и актина (В) кардиомиоцитами левого желудочка при ожоговом шоке и в группе контроля (* отличия от соответствующих значений в контроле $p \leq 0.05$; V_v – объемная плотность)

Fig. 1. Comparative evaluation of the expression of desmin (A) and actin (B) by cardiomyocytes of the left ventricle in burn shock and in the control group (* differences from the corresponding values of the control group $p \leq 0.05$; V_v – volume density)

лась разница между рассчитанным объемом инфузии по формуле Parkland и фактическим объемом, выраженная в процентах, в первые сутки после травмы.

Использование добутина в комплексной противошоковой терапии, позволяющей вывести пациентов из состояния шока в среднем за 48 ч, со скоростью 2.5–5.0 мкг/кг/мин не сопровождалось аритмогенным эффектом и нарастанием лактоацидоза. Выведением из шока считалась нормализация основных критериев: достижение гемодилюции, уровня лактата плазмы (<2.0 ммоль/л), pH и BE, темпа диуреза (>1 мл/кг/ч). Необходимость в назначении вазопрессорной поддержки возникла только у 30 % пациентов. Использование добутина в том числе позволило обеспечить, насколько это было возможно, рестриктивную стратегию инфузионной терапии у всех включенных в клиническое исследование пациентов и снизить рассчитанный по формуле Parkland объем регидратации в среднем на 20–25 %, что в абсолютных цифрах составило 3.0–3.5 л/сут.

Клинический пример. Пациент Н., 47 лет: Ожог пламенем (I–III ст.) головы, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Площадь ожогов – 65 % (глубоких – 55 %). Термоингаляционная травма. Ожоговый шок 3-й ст.

Вазопрессорная поддержка с конца первых суток проводилась норадреналином (до 0.4 мкг/кг/мин), инотропная – добутином (2.5 мкг/кг/мин).

Гидробаланс: в/венная инфузия ($V_{\text{реал}}$) в 1-е сутки составила 11 200 мл. Расчетный объем ($V_{\text{расч}}$) по формуле Parkland ($4 \times 75 \text{ кг} \times 50 \%$) – 15 000 мл. Таким образом, разница $V_{\text{расч}} - V_{\text{реал}}$ составила 3.8 л. В/венная инфузия во 2-е сутки составила 8800 мл, в 3-е – 5430 мл. Энтерально:

2nd day – 2000 мл, on the 3rd – 2750 мл. Acid-base balance (ABB) of arterial blood at admission: pH – 7.25, oxygen partial pressure (PO_2) – 114 mm Hg, partial pressure of carbon dioxide (PCO_2) – 21.3 mm Hg, SBE – 16 mmol/l, lactate – 3.5 mmol/l. On day after: pH – 7.36, PO_2 – 85 mm Hg, PCO_2 – 42.1 mm Hg, SBE – 1.4 mmol/l, lactate – 2.1 mmol/l. Normalization of pH and BE was noted by the end of the first day, and 48 hours after normalization of arterial blood lactate concentration (1.2 mmol/l) occurred. Thus, already during the first day, it was possible to compensate for hemodynamic disorders, which was evidenced by normalization of the ABB parameters and urinary flow rate. The vasopressor agent was canceled, the dobutamine at doses below arrhythmia threshold had been continued. Within 48 hours, almost all parameters of central hemodynamics, ABB and urine secretion corresponded to the reference values.

The resuscitation of the patient from burn shock was recorded, full enteral nutrition was started, and the volume of infusion therapy was reduced.

DISCUSSION

The data obtained on structural myocardial lesions in burn shock confirm the need for the use of inotropic agents in this pathology. Thus, BSh should be considered not only as a classic hypovolemic shock, in which a decrease in cardiac output is only a consequence of a decrease in preload. It is obvious that myocardial lesions also plays a significant role.

However, a significant problem with the use of inotropic agents, in particular dobutamine, is a marked arrhythmogenic effect, which manifests itself in an increase in tachycardia when using the recommended doses (5–10 $\mu\text{g/kg/min}$). Since the blood supply to the myocardium is performed dur-

1-е сутки – 250 мл, 2-е сутки – 1200 мл, 3-и сутки – 2100 мл.

Клиническая динамика: АД в 1-е сутки 110/65–130/75 мм рт. ст. на фоне вазопрессорной и инотропной поддержки. К концу 1-х суток после травмы отмечалось критическое снижение показателей контрактильности (СИ – 1.71 л/мин/м²) и нарастание индекса внесосудистой воды в легких (ELWI) до 10 мл/кг. Нормализация данных показателей отмечена к концу 2-х суток: СИ – 3.8 л/мин/м², ELWI – 6 мл/кг. Диурез в 1-е сутки составил 1300 мл, во 2-е сутки – 2000 мл, в 3-е – 2750 мл. Кислотно-щелочное состояние (КЩС) артериальной крови при поступлении: pH – 7.25, парциальное давление кислорода (PO₂) – 114 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа (PCO₂) – 21.3 мм рт. ст., SBE – 16 ммоль/л, лактат – 3.5 ммоль/л. Через 24 ч: pH – 7.36, PO₂ – 85 мм рт. ст., PCO₂ – 42.1 мм рт. ст., SBE – 1.4 ммоль/л, лактат – 2.1 ммоль/л. Нормализация pH и BE отмечена к концу первых суток, а через 48 ч произошла нормализация значений лактата артериальной крови (1.2 ммоль/л). Таким образом, уже в течение первых суток удалось добиться компенсации нарушений гемодинамики, что отразилось в нормализации параметров КЩС и темпа мочеотделения. Вазопрессорный препарат был отменен, продолжалось введение добутамина в субаритмогенных дозах. В течение 48 ч практически все параметры центральной гемодинамики, КЩС и темп диуреза соответствовали нормальным референсным значениям. Констатируется выведение пациента из ожогового шока, начато полноценное энтеральное питание, снижены объемы инфузионной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные о структурных поражениях миокарда при ожоговом шоке подтверждают необходимость использования препаратов инотропного действия при данной патологии. Таким образом, ОШ следует рассматривать не только как классический гиповолемический шок, при котором снижение сердечного выброса является только следствием снижения преднагрузки. Очевидно, что повреждение миокарда также играет значимую роль.

Однако существенной проблемой использования препаратов инотропного действия, в частности добутамина, является выраженный аритмогенный эффект, что проявляется в нарастании тахикардии при использовании рекомендуемых доз (5–10 мкг/кг/мин). Поскольку кровоснабжение миокарда осуществляется в диастолу, а повы-

ing diastole, and an increase in heart rate is accompanied by a decrease in myocardial perfusion, already at a heart rate > 90 bpm, the risk of death in heart failure significantly increases. The development of tachycardia should be considered as a damaging factor causing myocardial ischemia/hypoxia in the setting of increased O₂ consumption. In addition, a natural disadvantage of the use of adrenoceptor agonists is an increase in lactic acidosis, which is a serious limitation for their use in circulatory shock.

Thus, the task of the study was not only to justify the use of dobutamine in BSh, but also to choose a safe and effective rate of its administration.

Individual doses at the threshold of tachyarrhythmia were selected as a goal for dobutamine. In this study, the infusion rate is in the range of 2.5–5.0 µg/kg/min. Based on the results obtained, it can be concluded that the use of dobutamine doses that are at the lower end of recommended range made it possible to compensate for hemodynamic disorders and implement a restrictive strategy of fluid resuscitation. In particular, the difference between the estimated volume of infusion therapy and the actual volume ($V_{est} - V_{act}$) on the first day after injury was up to 3.0–3.5 l. In all the studied cases, despite the severity of burn injury, rapid normalization of central hemodynamics, restoration of tissue perfusion and, ultimately, the resuscitation of patients from the burn shock in an average of 48 hours was noted.

CONCLUSION

The research allows us to draw the following conclusions:

1. A decrease in myocardial contractility in burn patients with shock is associated, among other things, with the formation of acute focal myocardial lesions, a decrease in the expression of cardiomyocyte marker – actin (2.4 times, $p < 0.05$) and desmin (2 times, $p < 0.05$) and is accompanied by a decrease in the cardiac index, stroke volume and ejection fraction. The data obtained on structural changes of the myocardium in burn shock confirm the need for the use of inotropic agents.

2. Dobutamine at a rate of up to 5.0 µg/kg/min does not cause arrhythmia and/or lactic acidosis, but contributes as part of comprehensive resuscitation measures to ensure the maximum restrictive strategy of fluid resuscitation and elimination of burn shock manifestations.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

шение пульса сопровождается снижением перфузии миокарда, уже при частоте сердечных сокращений >90 уд./мин достоверно повышается риск летального исхода при сердечной недостаточности. Развитие тахикардии следует рассматривать как повреждающий фактор, вызывающий ишемию/гипоксию миокарда на фоне повышенного потребления O_2 . Кроме того, естественный недостаток использования адреностимуляторов – нарастание лактоацидоза, что является серьезным ограничением в использовании при циркуляторном шоке.

Таким образом, задачей исследования стало не только обоснование использования добутамина при ОШ, но и выбор безопасной и эффективной скорости его введения.

В качестве ориентира при назначении добутамина выбраны индивидуальные дозы на пороге тахикардии. В данном исследовании – скорость введения в диапазоне 2.5–5.0 мкг/кг/мин. Основываясь на полученных результатах, можно заключить, что использование субаритмогенных доз добутамина позволило обеспечить компенсацию нарушений гемодинамики и реализацию рестриктивной стратегии инфузионной терапии. В частности, разница между расчетным объемом инфузионной терапии и фактическим объемом ($V_{\text{расч}} - V_{\text{реал}}$) в первые сутки после травмы составила до 3.0–3.5 л. Во всех исследованных случаях, несмотря на тяжесть ожогового поврежде-

ния, отмечена быстрая стабилизация центральной гемодинамики, восстановление перфузии тканей и в конечном итоге выведение пациентов из ожогового шока в среднем за 48 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Снижение сократительной способности миокарда у ожоговых больных с шоком связано, в том числе, с образованием острых очаговых повреждений миокарда, снижением экспрессии белков-маркеров кардиомиоцитов – актина (в 2.4 раза, $p < 0.05$) и десмина (в 2 раза, $p < 0.05$) и сопровождается уменьшением сердечного индекса, ударного объема и глобальной фракции изгнания. Полученные данные о структурных изменениях миокарда при ожоговом шоке подтверждают необходимость использования препаратов инотропного действия.

2. Добутамин, назначаемый со скоростью до 5.0 мкг/кг/мин, не вызывает аритмогенного эффекта и/или лактоацидоза, но помогает в составе комплексных противошоковых мероприятий обеспечить максимально возможную рестриктивную стратегию инфузионной терапии и устранить проявления ожогового шока.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cancio L.C., Chavez S., Alvarado-Ortega M. et al. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients // *J. Trauma*. 2004;56(2):404-413. DOI: 10.1097/01.TA.0000075341.43956.E4.
2. Friedrich J.B., Sullivan S.R., Engrav L.H. et al. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? // *Burns*. 2004;30(5):464-466. DOI: 10.1016/j.burns.2004.01.021.
3. Cochran A., Morris S.E., Edelman L.S., Saffle J.K. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin // *Burns*. 2007;33(1):25-30.
4. Ivy M.E., Atweh N.A., Palmer J. et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients // *J. Trauma*. 2000;49(3):387-391. DOI: 10.1097/00005373-200009000-00001.
5. Sullivan S.R., Friedrich J.B., Engrav L.H. et al. "Opioid creep" is real and may be the cause of "fluid creep" // *Burns*. 2004;30(6):583-590. DOI: 10.1016/j.burns.2004.03.002.
6. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: СГМУ, 2015. 392 с.
7. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and

REFERENCES

1. Cancio L.C., Chavez S., Alvarado-Ortega M. et al. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients. *J. Trauma*. 2004;56(2):404-413. DOI: 10.1097/01.TA.0000075341.43956.E4.
2. Friedrich J.B., Sullivan S.R., Engrav L.H. et al. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? *Burns*. 2004;30(5):464-466. DOI: 10.1016/j.burns.2004.01.021.
3. Cochran A., Morris S.E., Edelman L.S., Saffle J.K. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns*. 2007;33(1):25-30.
4. Ivy M.E., Atweh N.A., Palmer J. et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. *J. Trauma*. 2000;49(3):387-391. DOI: 10.1097/00005373-200009000-00001.
5. Sullivan S.R., Friedrich J.B., Engrav L.H. et al. "Opioid creep" is real and may be the cause of "fluid creep". *Burns*. 2004;30(6):583-590. DOI: 10.1016/j.burns.2004.03.002.
6. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. (2015). *Invasive Hemodynamic Monitoring in Intensive Care and Anesthesiology*. Arkhangelsk. 392 p. (In Russ.)
7. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and

- septic shock // *N. Engl. J. Med.* 2001;345(19):1368-1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
8. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H. et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* 1994;330(24):1717-1722. DOI: 10.1056/NEJM199406163302404.
 9. Tacon C.L., McCaffrey J., Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Intensive Care Med.* 2012;38(3):359-367. DOI: 10.1007/s00134-011-2435-6.
 10. Reyad A.R., Elkhartoutly W., Wahba A., Elmorsheidi M., Hasaneen N.A. Effect of intraoperative dobutamine on splanchnic tissue perfusion and outcome after Whipple surgery // *J. Crit. Care.* 2013;28(4):531.e7-531.e15. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.02.017.
 11. Triposkiadis F., Parissis J.T., Starling R.C., Skoularigis J., Louridas G. Current drugs and medical treatment algorithms in the management of acute decompensated heart failure // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2009;18(6):695-707. DOI: 10.1517/13543780902922660.
 12. Morelli A., Ertmer C., Westphal M. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2013;310(16):1683-1691. DOI: 10.1001/jama.2013.278477.
 13. Sato R., Nasu M. Time to re-think the use of dobutamine in sepsis // *J. Intensive Care.* 2017;5:65. DOI: 10.1186/s40560-017-0264-6.
 14. Scheeren T.W.L., Bakker J., Kaufmann T. et al. Current use of inotropes in circulatory shock // *Ann. Intensive Care.* 2021;11(1):21. DOI: 10.1186/s13613-021-00806-8.
 15. Pollock G.D., Bowling N., Tuttle R.R., Hayes J.S. Effects of S-dobutamine on venous blood return and organ nutrient blood flow // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992;20(5):742-749.
 16. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей. Клинические рекомендации. М., 2021. 179 с.
 17. Buchwalow I., Böcker W. *Immunohistochemistry. Basics and Methods.* Heidelberg: Springer, 2010. 153 p.
 18. Савченко С.В., Ощепкова Н.Г., Новоселов В.П. и др. Ультраструктура кардиомиоцитов при тяжелом ожоговом шоке // *Современные проблемы науки и образования.* 2021. № 2. С. 130. DOI: 10.17513/spno.30615.
 - septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(19):1368-1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
 8. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H. et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 1994;330(24):1717-1722. DOI: 10.1056/NEJM199406163302404.
 9. Tacon C.L., McCaffrey J., Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):359-367. DOI: 10.1007/s00134-011-2435-6.
 10. Reyad A.R., Elkhartoutly W., Wahba A., Elmorsheidi M., Hasaneen N.A. Effect of intraoperative dobutamine on splanchnic tissue perfusion and outcome after Whipple surgery. *J. Crit. Care.* 2013;28(4):531.e7-531.e15. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.02.017.
 11. Triposkiadis F., Parissis J.T., Starling R.C., Skoularigis J., Louridas G. Current drugs and medical treatment algorithms in the management of acute decompensated heart failure. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2009;18(6):695-707. DOI: 10.1517/13543780902922660.
 12. Morelli A., Ertmer C., Westphal M. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(16):1683-1691. DOI: 10.1001/jama.2013.278477.
 13. Sato R., Nasu M. Time to re-think the use of dobutamine in sepsis. *J. Intensive Care.* 2017;5:65. DOI: 10.1186/s40560-017-0264-6.
 14. Scheeren T.W.L., Bakker J., Kaufmann T. et al. Current use of inotropes in circulatory shock. *Ann. Intensive Care.* 2021;11(1):21. DOI: 10.1186/s13613-021-00806-8.
 15. Pollock G.D., Bowling N., Tuttle R.R., Hayes J.S. Effects of S-dobutamine on venous blood return and organ nutrient blood flow. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992;20(5):742-749.
 16. *Burns: Thermal and Chemical. Sunburns. Inhalation Burns. Clinical Recommendations* (2021). Moscow. 179 p. (In Russ.)
 17. Buchwalow I., Böcker W. *Immunohistochemistry. Basics and Methods.* Heidelberg: Springer, 2010. 153 p.
 18. Savchenko S.V., Oshchepkova N.G., Novoselov V.P. et al. (2021). Pathomorphological and ultrastructural assessment of the myocardium in burn shock. *Modern Problems of Science and Education.* 2021;2:130. DOI: 10.17513/spno.30615. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Верещагин Евгений Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии им. проф. И.П. Верещагина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1366-3420.

Саматов Игорь Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии им. проф. И.П. Верещагина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny I. Vereshchagin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Anesthesiology and Resuscitation named after Prof. I.P. Vereshchagin, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1366-3420.

Igor Y. Samatov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation named after Prof. I.P. Vereshchagin, Novosibirsk State Medical University; Anesthesiologist and Emergency Physician, Head, Burn Intensive Care Unit, Novosi-

интенсивной терапии ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Ощепкова Наталья Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Востриков Дмитрий Николаевич – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Дудин Вадим Иванович – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Коновалов Денис Петрович – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Селиверстов Роман Игоревич – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ожоговой травмы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

Савченко Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Natalia G. Oshchepkova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Dmitry N. Vostrikov – Anesthesiologist and Emergency Physician, Burn Intensive Care Unit, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Vadim I. Dudin – Anesthesiologist and Emergency Physician, Burn Intensive Care Unit, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Denis P. Kononov – Anesthesiologist and Emergency Physician, Burn Intensive Care Unit, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Roman I. Seliverstov – Anesthesiologist and Emergency Physician, Burn Intensive Care Unit, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Sergey V. Savchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

