

На правах рукописи

Михеев Евгений Юрьевич

**ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ
НА ТЕЧЕНИЕ ТОКСИГЕННОЙ СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ
УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Орлов Юрий Петрович**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Сенцов Валентин Геннадьевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Григорьев Евгений Валерьевич**

(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, заместитель директора по научной и лечебной работе; лаборатория критических состояний, ведущий научный сотрудник, г. Кемерово)

доктор медицинских наук, доцент

Кан Сергей Людовикович

(НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заместитель директора по учебной работе, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, г. Новокузнецк)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmy.ru/dissertation/433>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. При отравлении уксусной кислотой быстро развивающийся внутрисосудистый гемолиз эритроцитов определяет как тяжесть гипоксии на уровне клетки за счет недостаточного количества носителей кислорода, так и тяжесть, и частоту развития полиорганной недостаточности (ПОН) за счет токсического влияния свободного гемоглобина на эндотелий капилляров всех органов без исключения. Именно внутрисосудистый гемолиз является основополагающим как в генезе полиорганной недостаточности (токсическая нефропатия, гепатопатия, пневмония, энцефалопатия, ДВС синдром), так и в танатогенезе при тяжелых отравлениях уксусной кислотой [Катэрино Д. М., 2008; Лужников Е. А., 2009; Малышев В. Д., 2009]. Также нужно отметить роль гиповолемии, болевого синдрома, сопровождающихся выбросом в кровь катехоламинов с последующим спазмом сосудов микроциркуляции [Лужников Е. А., 2009; Малышев В. Д., 2009]. Таким образом, при отравлении уксусной кислотой сочетание патогенетических факторов (гиповолемия, вазоконстрикция, внутрисосудистый гемолиз и гипоксия) способствует прогрессированию гипоксии на уровне тканей за счет активации процессов свободно-радикального окисления, расстройств антиоксидантного статуса [Ливанов Г. А., 2016; Мазина Н. К., 2016; Орлов Ю. П., 2014]. Это приводит к нарушению механизмов тканевого дыхания в большинстве органов и к полиорганной недостаточности. Поэтому с учетом частоты отравлений уксусной кислотой в РФ и высокого уровня летальности возникает острая потребность в обосновании использования растворов антиоксидантной и антигипоксантной направленности, что будет способствовать реактивации процессов тканевого дыхания на уровне митохондрий, созданию условий для ранней адаптации к гипоксии и нормализации процессов свободно-радикального окисления.

Степень разработанности темы исследования. Актуальность проблемы острой химической травмы определяется ее высокой распространенностью среди всех возрастных групп населения. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении отравлений уксусной кислотой, летальность, даже в специализированных стационарах, составляет, по данным различных авторов, от 20 до 70 % в зависимости от ряда отягощающих факторов. Необходимо отметить, что, несмотря на глубокое и детальное изучение патогенеза отравлений уксусной кислотой, до сегодняшнего дня в литературе практически отсутствует информация, за исключением единичных исследований, по оценке патогенетической терапии на догоспитальном этапе.

Для снижения осложнений и летальности при указанных отравлениях

ключевую роль должна играть патогенетически обоснованная тактика инфузионной терапии, которая смогла бы уменьшить степень развития органных расстройств и экзотоксического шока на фоне приема уксусной кислоты.

Цель исследования. Обосновать клинико-патогенетическое использование Реамберина в программе инфузионной терапии с целью предотвращения развития полиорганной недостаточности и снижения летальности в раннем посттравматическом периоде при тяжелом отравлении уксусной кислотой.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность инфузионной терапии, проводимой на догоспитальном этапе различными инфузионными средами, и оценить на этапе поступления в клинику влияние различных инфузионных сред на показатели центральной гемодинамики, газовый состав крови, показатели гемостаза, критерии синдрома системной воспалительной реакции у пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой.

2. Обосновать эффективность инфузионной терапии, проводимой на догоспитальном этапе различными инфузионными средами, на степень выраженности внутрисосудистого гемолиза как основного патогенетического фактора у пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой на этапе поступления.

3. Оценить эффективность инфузионной терапии, проводимой на догоспитальном этапе различными инфузионными средами, с учетом их влияния в перспективе развития полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой в раннем периоде химической травмы.

4. Определить целесообразность применения Реамберина для купирования экзотоксического шока, внутрисосудистого гемолиза, профилактики полиорганной недостаточности у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой на догоспитальном этапе и разработать алгоритм тактических мероприятий.

Научная новизна исследования. Установлено, что применение 0,9 % раствора натрия хлорида в программе инфузионной терапии у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой на догоспитальном этапе не улучшает показатели, отражающие работу сердечно-сосудистой системы, не способствует эффективной коррекции гиповолемии и коагулопатии, а напротив, увеличивает продолжительность ацидоза, длительность внутрисосудистого гемолиза, что способствует развитию полиорганной недостаточности в раннем (до 5 суток) посттравматическом периоде.

Установлено, что использование инфузионных антигипоксантов (Реамберина) на догоспитальном этапе при тяжелом отравлении уксусной

кислотой позволяет в 70 % случаев избежать в первые сутки после химической травмы развития экзотоксического шока ($G = 0,78$; $p = 0,02$), в 75 % развития пневмонии ($G = 0,72$; $p = 0,00005$), в 56 % случаев избежать развития острой почечной недостаточности (ОПН) ($G = 0,74$; $p = 0,02$).

Клинически подтверждены свойства инфузионного антигипоксанта (Реамберина), приводящие к положительным изменениям со стороны гемодинамики, обусловленным вазоактивным действием, что подтверждалось увеличением СИ на 58,3 % ($p = 0,00016$), УО – на 30,4 % ($p = 0,00016$) и снижением ОПСС на 14,4 % ($p = 0,00016$).

Установлено, что использование инфузионных антигипоксантов (Реамберина) на догоспитальном этапе при отравлении уксусной кислотой позволяет эффективно влиять на показатели кислотно-щелочного гомеостаза у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой ($G = 0,59$; $p = 0,006$).

Теоретическая и практическая значимость. Включение в схему лечения на догоспитальном этапе у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой антиоксидантных полиионных сбалансированных инфузионных сред (Реамберин) в 60 % случаев способно предотвратить развитие тяжелых осложнений (шок, пневмония, ОПН) и неблагоприятного исхода тяжелого отравления (снижение летальности на 17,3 %). Использование в программе интенсивной терапии у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой антигипоксантных полиионных сбалансированных инфузионных сред, содержащих меглюмина натрия сукцинат (Реамберин), позволит сократить сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии на 8,4 койко-дня.

Методология и методы исследования. На основании полученных результатов патогенетически обосновано раннее использование раствора меглюмина натрия сукцината (Реамберин). Методология научно-исследовательской работы включала анализ отечественных и зарубежных литературных данных по теме исследования, постановку цели и задач исследования. Для решения поставленных задач было проведено открытое проспективное стратифицированное исследование. Вся совокупность исследований проводилась строго следуя разработанному плану научного исследования с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Качественный состав инфузионного раствора, используемый на догоспитальном этапе при тяжелых отравлениях уксусной кислотой, прямо влияет на тяжесть общего состояния пациентов, частоту развития экзотоксического шока

и полиорганной недостаточности в раннем (до 5 суток) периоде после отравления.

2. Ранняя инфузия меглюмина натрия сукцината (Реамберин) приводит к устранению гипоксии тканей путем воздействия на интенсивность гемолиза, параметры сосудистого тонуса, восстановления микроциркуляции, кислотно-основного состояния, что обеспечивает менее прогрессивное течение экзотоксического шока и уменьшает тяжесть органических расстройств в раннем посттравматическом периоде за счет свойств реактиватора тканевого дыхания.

Степень достоверности. Проведено комплексное обследование 146 пациентов после тяжелого отравления уксусной кислотой. О достоверности полученных результатов свидетельствует достаточное количество наблюдений и использование современных инструментальных, лабораторных методов. После стратификации в исследование включены клинические и лабораторные показатели 60 пациентов. Научные положения дополнены таблицами, рисунками, диаграммами. Достоверность различий в сравниваемых группах определяли по критериям Вилкоксона, Манна – Уитни, Фишера, Краскела – Уоллиса, Данна.

Апробация результатов. Материалы исследований доложены и обсуждены на обществе анестезиологов-реаниматологов Омской области и г. Омска (Омск, 2010), на 8-й Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2011), на 7-м съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России (Санкт-Петербург, 2013), на научно-практической конференции «Анестезия и интенсивная терапия при критических состояниях» (Новокузнецк, 2014), на научно-практической конференции «Некоторые актуальные вопросы клинической токсикологии» (Ханты-Мансийск, 2015), на научно-практической конференции «Клинические и прикладные аспекты критических состояний» (Омск, 2015), на конференции анестезиологов и реаниматологов Узбекистана (Бухара, 2016), на 18-й Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2016).

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ПДО Омского государственного медицинского университета (Омск, 2017). Организация и проведение диссертационного исследования одобрены этическим комитетом (заседание № 63 от 09.10.2014 года) Омской государственной медицинской академии.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы Омского государственного медицинского университета по теме: «Влияние состава догоспитальной инфузионной терапии на течение токсигенной стадии отравлений уксусной

кислотой», номер государственной регистрации АААА-А15-115123110101-7.

Реализация результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику работы отделений реанимации и интенсивной терапии для острых отравлений городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска; станции скорой медицинской помощи г. Омска. Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета, на кафедре анестезиологии и реаниматологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. По теме диссертации издана монография «Отравления уксусной кислотой. Новый взгляд на старую проблему «русской болезни».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 монография и 6 статей в журналах и изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 201 источником, из которых 54 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 36 таблиц и 19 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, проанализирован и обработан лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 146 больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой, поступавших в городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи № 1 г. Омска в период с 2009 по 2014 год. Больные были доставлены в стационар бригадами (врачебной в 102 случаях и фельдшерской в 44 случаях) скорой медицинской помощи по неотложным показаниям в течение первых 5 (2; 4) часов от момента химической травмы. Средний возраст пациентов составил $(34,1 \pm 10,0)$ лет. Из общего числа пострадавших женщин было 93, а мужчин – 53 человека.

Тяжесть отравления оценивалась по клиническим симптомам. Отравление определялось как тяжелое при сочетании расстройств внешнего дыхания (одышка, ЧДД > 24 в минуту, данных пульсоксиметрии $< 90\%$), гемодинамики (систолическое давление < 100 мм рт. ст., тахикардия > 100 в минуту,

длительность симптома «белого пятна» > 5 секунд), сознания (по шкале ком Глазго < 15 баллов), болей в эпигастрии, явлений химического ожога в полости рта, глотки, рвоты кровью. Как дополнительные признаки отравления уксусной кислотой учитывались следы химического ожога на лице, гиперсаливация и запах уксусной кислоты в выдыхаемом воздухе. Время оказания неотложной помощи (обезболивание, промывание желудка) составило (25 ± 5) минут, время транспортировки составило (15 ± 6) минут, как и время проведения инфузионной терапии в объеме 500 мл различных инфузионных сред. Тип инфузионной среды, используемой на догоспитальном этапе, врачами «скорой помощи» определялся случайным образом.

Критериями включения в исследование являлось: отравление уксусной кислотой тяжелой степени; возраст пациентов от 18 до 50 лет; поступление в клинику в период до 3 часов от момента химической травмы.

Из общего количества пострадавших были сформированы 4 группы. В 1-ю группу вошли пострадавшие в количестве 35 человек, которым инфузионная терапия не проводилась, что определялось тактикой бригад «скорой помощи» с позиции «быстрой доставки» на этап специализированной медицинской помощи. Во 2-ю группу были включены 56 пострадавших, которым на догоспитальном этапе проводилась инфузионная терапия в объеме 500 мл 0,9 % раствором NaCl. В 3-ю группу были включены 25 пациентов, которым инфузионная терапия на догоспитальном этапе проводилась раствором Гелофузина в объеме 500 мл. В 4-ю группу вошли 30 пострадавших, где на догоспитальном этапе проводилась инфузия 500 мл раствора 1,5 % Реамберина.

Критериями исключения из исследования являлись: пациенты с хроническими заболеваниями печени, почек, сердца, крови, желудка и кишечника, с сопутствующей острой соматической патологией (внебольничная пневмония, острые респираторные заболевания); пациенты, поступившие в клинику в период более чем 3 часа от момента химической травмы; пациенты в крайне тяжелом состоянии с клиникой развернутого экзотоксического шока, с вазопрессорной поддержкой с догоспитального этапа и с тяжестью общего состояния по шкале APACHE II более 40 баллов.

После стратификации по возрасту, тяжести отравления и общего состояния, наличия хронических заболеваний печени, почек, сердца, крови, сопутствующей острой соматической патологии из исследования были исключены 86 пациентов. Из 1-й группы были исключены 20 пациентов, из 2-й группы – 41, из 3-й группы – 10 и из 4-й группы – 15 больных (рисунок 1). Таким образом, в исследование были включены 60 пациентов, которые с учетом инфузионной программы,

использованной на догоспитальном этапе, составили 4 группы по 15 пациентов, сопоставимые по возрастно-половому составу и клиническому течению заболевания.



Рисунок 1 – Дизайн исследования – проспективное стратифицированное исследование

Во всех случаях тяжесть отравления на госпитальном этапе оценивалась с учетом сочетания тяжести внутрисосудистого гемолиза, степени тяжести имевшегося химического ожога (наличие раннего желудочного кровотечения) и тяжести общего состояния пациентов на основании шкалы APACHE II (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели тяжести общего состояния по шкале APACHE II, уровень свободного гемоглобина в крови при поступлении в стационар [медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)]

Показатель	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 15)	3-я группа (n = 15)	4-я группа (n = 15)
APACHE II	40 (22; 61)	36 (24; 49)	30 (21; 45)	25 (13; 34)
Свободный гемоглобин крови (мг %)	1 040 (485; 1 400)	208 (135; 1 500)	1 085 (300; 1 348)	434 (150; 690)
Наличие раннего желудочного кровотечения	100 %	100 %	100 %	100 %

Все исследования проведены у 60 пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой на следующих этапах: при поступлении, на 3-и, 5-е сутки от момента поступления в ОРИТ.

Для оценки параметров центральной гемодинамики использовался метод интегральной реографии тела, регистрация которой осуществлялась одновременно с ЭКГ на электрокардиографе 3 НЕК-1 с помощью реоплетизмографа РПГ – 2-03 «Фокус». С помощью газоанализатора «MEDICA Easy Blood Gas» фирмы MEDICA (США) определяли парциальное (P) давление кислорода (O₂) и углекислого газа (CO₂) в артериальной (a) крови, параметры кислотно-основного (pH) состояния.

В сыворотке крови определяли содержание общего белка (г/л), глюкозы (ммоль/л), лактата (ммоль/л), билирубина (ммоль/л), креатинина (ммоль/л), активность АлАТ и АсАТ с помощью биохимического анализатора «Huma Laser 2000», фирмы Human (Германия). Осуществляли расчет показателя гематокрита (%), подсчет количества лейкоцитов (10⁹/л), эритроцитов (10¹²/л) и содержание в них гемоглобина (г/л), а также количества тромбоцитов периферической крови (10⁹/л) с помощью анализатора «Micros 60». Определяли показатели плазменного (коагуляционного) гемостаза – времени свертывания, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ) и фибриногена с помощью полуавтоматического коагулометра CA-50 Sysmex. Показатели электролитов крови (натрия, калия, хлоридов) определяли анализатором Medica Easy Lytem.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0» на персональном компьютере Asus. На первом этапе по данным о характере распределения и дисперсиям подбирали приемлемые методы параметрического или непараметрического анализа (критерии Колмогорова – Смирнова,

Shapiro – Wilk W-test). На втором этапе исследования использовали критерий Вилкоксона и дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для категориальных переменных строили таблицы сопряженности и применяли Хи-квадрат (χ^2). При ожидаемых частотах меньше 5 дополнительно использовали двусторонний точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициентов Гамма (Gamma, G) и Спирмена (R). При проведении же клинических исследований те или иные исходы служили критериями для оценки эффекта лечебного воздействия, где были использованы показатели: снижение абсолютного риска (САР) – разница в частоте изучаемых исходов между группами контроля и вмешательства. И отношение рисков (ОР) – отношение частоты изучаемого исхода в группе лечения к его частоте в группе контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, тяжесть гиповолемии напрямую зависит от скорости начала патогенетически обоснованной инфузионной терапии, так как сочетание болевого синдрома, абсолютной гиповолемии, острой дыхательной недостаточности в комплексе усугубляет тяжесть кислородного голода на уровне тканей.

Отсутствие инфузионной терапии на догоспитальном этапе у пациентов 1-й группы, в сочетании с высоким уровнем свободного гемоглобина, обусловило более тяжелое течение химической травмы. Экзотоксический шок развивается у пациентов 1-й группы практически в каждом случае. Инфузионная терапия у пациентов во 2-й группе 0,9 % раствором натрия хлорида усугубила имеющийся ацидоз, что ускорило процесс внутрисосудистого гемолиза (высокий уровень свободного гемоглобина) и депонирование свободного гемоглобина в капиллярах. Отсутствие при этом тяжелого ацидоза является следствием присутствия в кровотоке мощного гемоглобинового буфера. В 3-й группе, где на догоспитальном этапе использовали раствор модифицированного желатина с целью достижения волемического эффекта, уровень свободного гемоглобина был ниже в 2 раза, чем во 2-й, и в 2 раза выше, чем в 4-й группах. В данном случае реализуется только волемический эффект, но раствор сукцинированного желатина не влияет на буферную емкость крови, что не способствует уменьшению агрессивности среды, окружающей эритроцит.

В 4-й группе – инфузия Реамберина способствует, напротив, уменьшению агрессивного влияния кислой среды на мембрану эритроцита, увеличивает буферную емкость крови за счет синтезируемого гидрокарбоната, что способствует уменьшению выраженности гемолиза (рисунки 2 и 3).

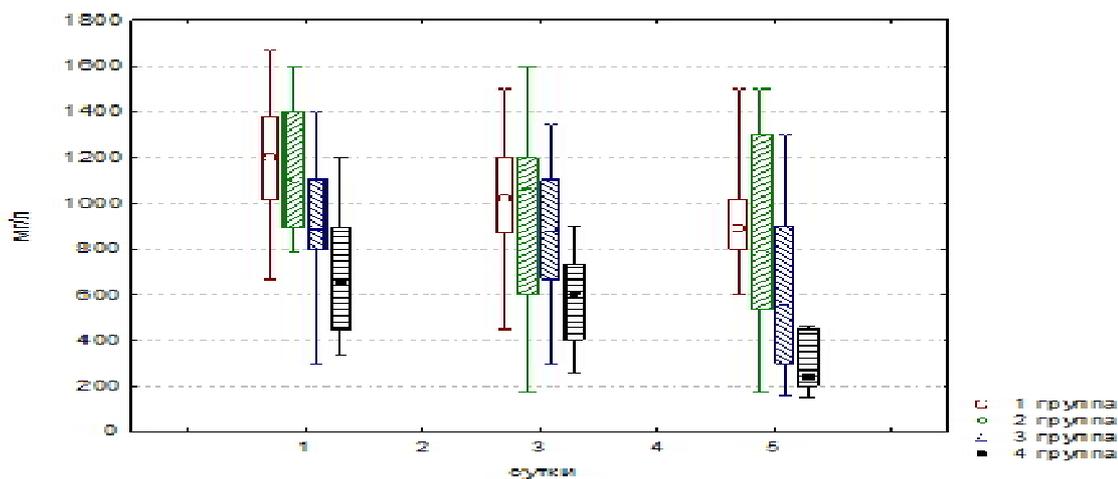


Рисунок 2 – Содержание свободного гемоглобина в крови пациентов, отравившихся уксусной кислотой, на протяжении 5 суток химической травмы

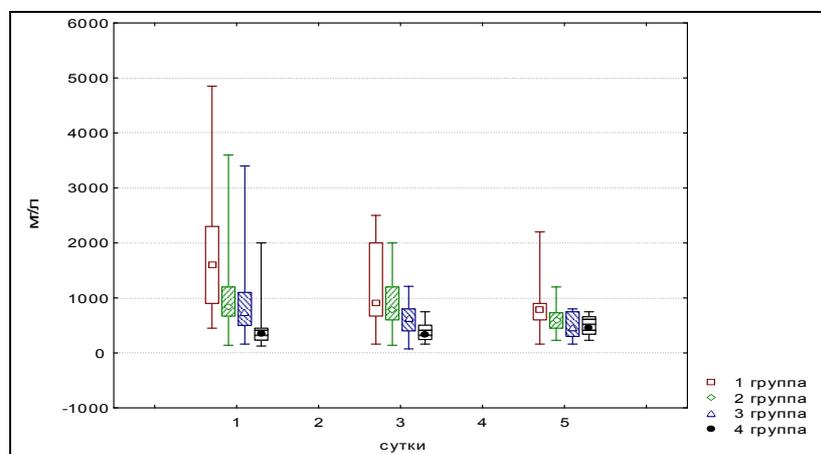


Рисунок 3 – Содержание свободного гемоглобина в моче пациентов, отравившихся уксусной кислотой, на протяжении 5 суток химической травмы

Преимущество Реамберина представляется, на наш взгляд, и тем, что он не способствует, как «физиологический раствор» 0,9 % натрия хлорида, развитию дилуционного ацидоза. При использовании 0,9 % раствора натрия хлорида в первые сутки после химической травмы сохранялся ацидоз и более выраженный дефицит ВЕ по сравнению с группой пациентов, получавших Реамберин. В последующие сутки наблюдения сохранялась аналогичная тенденция. Также при сравнении количества осложнений во 2-й группе число осложнений выявлено у 8 (53,3 %) пациентов, в 4-й группе – у 3 пациентов (20 %).

В ходе дальнейшего обобщения полученных данных оказалось, что в течение первых суток пациенты 4-й группы потребовали меньшей по объему инфузионной терапии ($4110 \text{ мл} \pm 350 \text{ мл}$) на стационарном этапе, чем пациенты остальных групп. Также существенно, что в 4-й группе практически не проводилась заместительная гемотрансфузия и плазмотрансфузия (таблица 2), что

связано с меньшим развитием осложнений, таких как желудочно-кишечное кровотечение, и указывает на максимальный защитный эффект инфузированного раствора реамберина на систему гемостаза.

Таблица 2 – Объем инфузионной терапии в условиях стационара в течение первых суток после химической травмы [медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)]

Растворы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Кристаллоиды, мл/сут., из них сода 4 %	4 765 (4 560; 4 994) 740 (650; 840)	4 450 (4 230; 4 620) 510 (480; 550)	3 530 (3 410; 3 620) 420 (390; 450)	3 530 (3 330; 3 730) —
Коллоиды, мл/сут.	1 500 (1 310; 1 690)	1 100 (880; 1 290)	1 100 (870; 1310)	500 (400; 600)
Плазма, мл/сут.	830 (800; 860)	430 (400; 450)*	180 (140; 220)*	100 (130; 180)* ^ 0
Эритромаасса, мл/сут.	245 (105; 280)	165 (140; 215)*	0	0
Общий объем, мл/сут.	7 240 (6 680; 7 790)	6 045 (5 550; 6 500)	4 750 (4 350; 5 010)	4 110 (3 800; 4 400)
Примечания: * – наличие статистически значимых различий по сравнению с 1-й группой; ^ – наличие статистически значимых различий по сравнению со 2-й группой; 0 – наличие статистически значимых различий по сравнению с 3-й группой, $p < 0,05$. Критерий Данна.				

При поступлении у больных 1-й группы преобладал гиподинамический вариант кровообращения, обусловленный потерей значительной части ОЦК. Проведение попарного сравнения показателей центральной гемодинамики (таблица 3) выявило, что в раннем периоде после отравления уксусной кислотой наибольший показатель ОПСС, $\text{дин/с} \times \text{см}^2$ отмечался в 1-й группе, а наименьший – в 4-й, где был на 14,4 % (при $p = 0,0064$) меньше по сравнению с 1-й группой и на 9,4 % по сравнению со 2-й группой ($p = 0,000003$) и на 3,6 % (при $p = 0,08$) меньше, чем в 3-й группе.

Таблица 3 – Показатели гемодинамики у пациентов, отравившихся уксусной кислотой, через 1 сутки после химической травмы

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
ОПСС, $\text{дин/с} \times \text{см}^2$	900 (860; 960)	850 (780; 870)*	800 (780; 840)*	770 (700; 800)*^
УИ, мл/м^2	24 (22; 26)	29 (27; 30)*	35 (33; 36)*^	38 (37; 39)*^0
СИ, $\text{л/мин} \times \text{м}^2$	2,3 (2,1; 2,4)	2,4 (2,3; 2,6)*	3,0 (2,7; 3,0)*^	3,0 (2,9; 3,2)*^0
ЧСС/мин	96 (94; 97)	86 (84; 87)*	85 (80; 86)*	82 (80; 85)*^

Продолжение таблицы 3

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
АД ср, мм. рт.ст.	79 (76; 80)	82 (80; 87)*	88 (85; 91)*	86 (84; 90)*
ЦВД, мм. рт. ст.	1 (1; 2)	2 (2; 3)*	2 (2; 3)*	3 (2; 4)* ⁰

Примечания: * – наличие статистически значимых различий по сравнению с 1-й группой; ^ – наличие статистически значимых различий по сравнению со 2-й группой; ⁰ – наличие статистически значимых различий по сравнению с 3-й группой, $p < 0,05$. Критерий Данна.

В дальнейшем исследовании параметров гемодинамики было выявлено, что и наименьшие значения УИ и СИ были также зарегистрированы у пациентов 1-й группы. Во 2-й группе УИ и СИ были выше на 20,8 % ($p = 0,0001$), чем в 1-й группе. В 3-й группе СИ превышал аналогичный показатель в 1-й группе уже на 45,8 % ($p = 0,000003$), но наибольшее значение СИ было отмечено в 4-й группе, где он превышал данные 1-й группы на 58,3 % ($p = 0,000003$). Для пациентов 1-й группы также была характерна выраженная тахикардия, у пациентов же 2-й, 3-й и 4-й групп показатель ЧСС был значительно ниже, но статистически между группами не отличался. Наименьший уровень АД ср. и ЦВД отмечался в 1-й группе, а наибольшие значения АД ср. были зарегистрированы в 3-й группе, которые были выше на 11,4 %, чем в 1-й группе ($p = 0,00036$), и статистически не отличались от данных 2-й и 4-й групп. Но наибольшее значение ЦВД было зарегистрировано в 4-й группе, которое превышало аналогичный показатель 1-й группы в 3 раза ($p = 0,00008$).

Таким образом, в раннем периоде после химической травмы (первые 2-3 часа) в группе пациентов, получавших Реамберин на догоспитальном этапе, гемодинамические показатели были более стабильные и приближенные к норме.

В последующие периоды наблюдения сравнение показателей гемодинамики выявило, что более благоприятные изменения гемодинамических показателей и сроки их стабилизации были более значимы у пациентов 4-й группы (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели гемодинамики у пациентов, отравившихся уксусной кислотой, через 5 суток после химической травмы

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
ОПСС, $\text{дин/с} \times \text{см}^2$	780 (770;860)	770 (780; 800)*	780 (700; 800)*	720 (690; 752)* [^]
УИ, мл/м^2	25 (24; 26)	38 (37;39)*	45 (43; 47)* [^]	47,5 (44,6; 48,1)* ^{^0}
СИ, $\text{л/мин} \times \text{м}^2$	2,4 (2,3;2,4)	3,1 (3,0;3,2)*	3,6 (3,3;3,8)* [^]	3,6 (3,4; 3,8)* ^{^0}

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
ЧСС/мин	96 (94; 97)	82 (80; 84)*	80 (78; 81)*	78 (78; 80)*
АД ср, мм. рт.ст.	90 (89; 93)	91 (89; 91)*	86 (84; 88)*	88 (86; 92)*
ЦВД, мм. рт.ст.	2,0 (2; 3)	2 (1; 3)*	3 (2; 3)*^	4 (3; 5)*^O
Примечание: * – наличие статистически значимых различий по сравнению с 1 группой, ^ – наличие статистически значимых различий по сравнению со 2 группой, O – наличие статистически значимых различий по сравнению с 3 группой, $p < 0,05$. Критерий Данна.				

В некоторых экспериментальных исследованиях показана прямая роль влияния сукцината на сосудистый тонус через специфические рецепторы. В исследовании N. A. Gonzaga (2016) функциональные тесты показали, что прямое влияние сукцината на сосуды носит двухфазный характер. При более низких концентрациях сукцината имеет место индуцированная релаксация, в то время как при более высоких концентрациях сукцината, регистрируется индуцированное сосудистое сокращение.

В нашем исследовании впервые клинически подтверждены указанные свойства натрия сукцината, полученные в ряде экспериментальных исследований. Раннее использование Реамберина в качестве стартового инфузионного раствора приводит к положительным изменениям со стороны гемодинамики, возможно, вследствие непосредственного контрактильного действия на артерии и артериолы, снижения активности процессов липопероксидации по отношению к мембране кардиомиоцитов и к более быстрому восстановлению сократительной функции сердца.

Кроме всего, результаты нашего исследования указывают на наличие прямого волемического эффекта Реамберина, возможно, в результате сукцинилирования белков плазмы крови, что способствует увеличению белковой молекулы в размерах (при сохранении исходной молекулярной массы), чем и обеспечивается волемический эффект.

При оценке параметров газового состава артериальной крови (таблица 5) после инфузии был отмечен положительный эффект только при использовании Реамберина, что сопровождалось улучшением всех исследуемых параметров.

Во 2-й и в 3-й группах отмечался недостаточный эффект по купированию ацидоза, что подтверждалось сохранением как дефицита оснований, так и относительно низким рН. Уровень дефицита оснований ВЕ у пациентов 1-й и 2-й групп значительно превышал диапазон нормальных значений, у пациентов 3-й группы он был ниже показателей 1-й и 2-й групп на 71,4 % ($p = 0,016$) и 73,3 %

($p = 0,006$), у пациентов 4-й группы – на 57,1 ($p = 0,036$) и 60 % ($p = 0,006$) соответственно. У всех пациентов парциальное давление углекислого газа и кислорода не выходило за пределы нормальных значений, однако у пациентов 4-й группы было установлено наибольшее значение этих показателей.

Таблица 5 – Результаты оценки кислотно-щелочного гомеостаза у пациентов, отравившихся уксусной кислотой, при поступлении

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
pH артер. крови	7,26 (7,26; 7,28)	7,28 (7,25; 7,30)	7,31 (7,30; 7,32)	7,31 (7,29; 7,37)
Pa CO ₂ , мм. рт. ст.	34,0 (33,0; 34,0)	34,0 (32; 35)	34 (34; 35)	39 (39; 41)*
Pa O ₂ , мм. рт. ст.	89,0 (88; 89)	92,0 (92; 93)*	93 (93; 95)*	98 (98; 100)* ^О
BE	7,0 (6; 8)	7,5 (7; 8)	2 (2; 3)* [^]	3 (2; 4)* [^]
H ₂ CO ₃	12,6 (11,8; 13,1)	13,6 (12,6; 14,2)	15,1 (14,7; 15,6)* [^]	18,2 (17,0; 19,2)* ^О
Примечание: * – наличие статистически значимых различий по сравнению с 1-й группой, ^ – наличие статистически значимых различий по сравнению со 2-й группой, О – наличие статистически значимых различий по сравнению с 3-й группой, $p < 0,05$. Критерий Данна.				

Как следует из дизайна исследования, на догоспитальном этапе неотложная помощь оказывалась в одинаковом объеме (за исключением инфузионной терапии), включавшая зондовое промывание желудка, введение глюкокортикоидов, наркотических и ненаркотических анальгетиков, спазмолитиков. При этом, оценка тяжести состояния на месте происшествия проводилась исключительно по клиническим критериям и соответствовала тяжелому отравлению уксусной кислотой с развитием гиповолемического (экзотоксического) шока на фоне болевого синдрома, тяжелого химического ожога и раннего желудочного кровотечения. Но начиная с момента госпитализации, обращала на себя внимание разница в тяжести общего состояния пациентов во всех исследуемых группах, которая, по нашему мнению, обусловила и дальнейшее различное течение в посттравматическом периоде.

Необходимо отметить, что явления острой дыхательной недостаточности по обструктивному типу в 1-й группе пациентов были зарегистрированы более часто. Искусственная вентиляция легких проводилась 8 пациентам (53,3 %) от 2 до 10 суток [2,5 (2,0; 6,0)]. Во 2-й группе потребность в ИВЛ была ниже на 62,5 % ($p = 0,13$) и проводилась от 2 до 5 суток; в 3-й группе – была ниже на 75 % ($p = 0,049$) и проводилась 2 пациентам (13,3 %) в течение 3 суток; в 4-й группе в ИВЛ не нуждался ни один пациент ($p = 0,0022$). В общем целом (рисунок 4)

частота осложнений была выше в 1-й группе — 73,3 % (11 пациентов). Во 2-й группе осложнения развились у 8 пациентов, что составляло 53,3 % ($p = 0,45$), в 3-й – у 5 пациентов (33,3 %) ($p = 0,06$), в 4-й – у 3 пациентов (20 %) ($p = 0,009$). Полученные данные подтверждаются результатами корреляционного анализа о влиянии вида инфузионной терапии на частоту осложнений: при отсутствии инфузионной терапии частота осложнений была максимальной, при применении Реамберина – минимальной ($G = -0,57$; $p = 0,00006$).

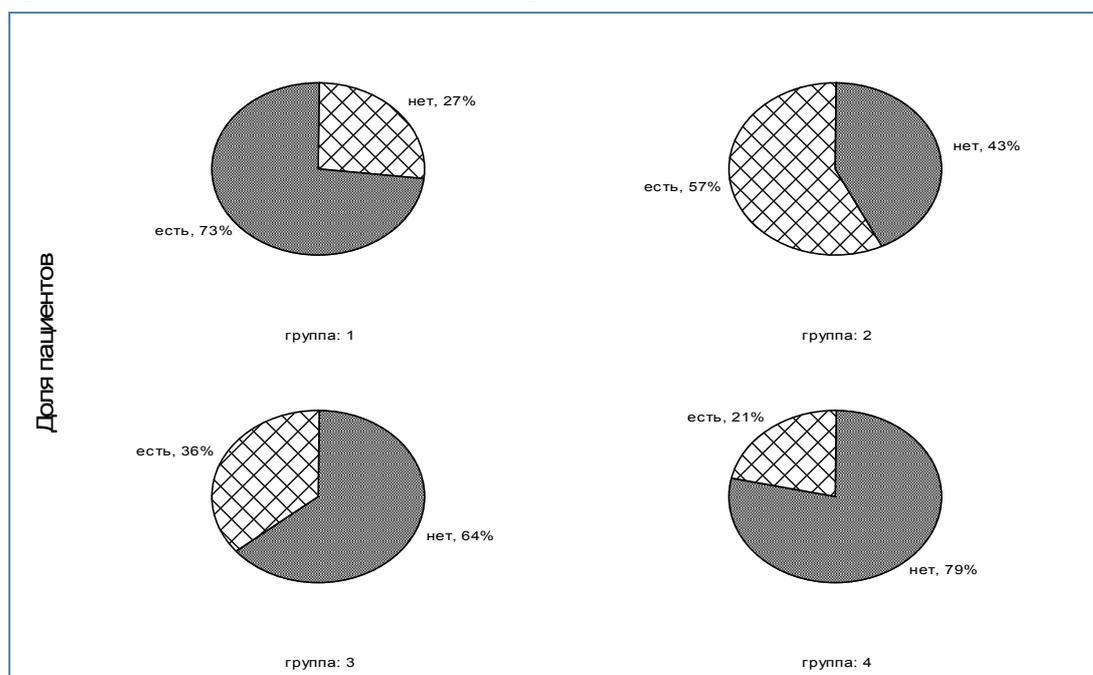


Рисунок 4 – Частота развития осложнений у пациентов, отравившихся уксусной кислотой

Среди осложнений во всех группах преобладало развитие пневмонии (рисунок 5). В 1-й группе пневмония развилась у 10 пациентов (66,7 %) через 2 суток после отравления уксусной кислотой. У 5 пациентов отмечалась ОПН (33,3 %) через 2 суток после химической травмы. Наиболее ранним осложнением был шок (экзотоксический шок), развившийся на госпитальном этапе, несмотря на проводимую терапию, у 5 пациентов (33,3 %) через 5-6 часов после отравления уксусной кислотой. Во 2-й группе осложнения наблюдались у 8 пациентов (53,3 %), у них развилась пневмония через 2 суток после отравления уксусной кислотой. Экзотоксический шок развился у 2 пациентов (13,3 %), а явления ОПН имели место также у 2 (13,3 %) больных. Осложнения течения химической травмы в 3-й группе наблюдались у 5 пациентов (33,3 %), у 4-х из них (26,7 %) развилась пневмония через 2-3 дня после отравления уксусной кислотой. Экзотоксический шок развился только у 1 пациента (6,7 %). Случаев ОПН не наблюдалось. Осложнения течения химической травмы в 4-й группе наблюдались только у

3 пациентов (20 %), у них развилась пневмония на следующий день после отравления уксусной кислотой. Экзотоксический шок и ОПН не отмечались ни у одного пациента.

С помощью корреляционного анализа показано влияние вида инфузионной терапии на развитие таких осложнений, как шок ($G = -0,78$, $p = 0,02$) и пневмония ($G = -0,72$, $p = 0,00005$), частота которых была выше в группах без инфузионной терапии и с применением 0,9 % раствора натрия хлорида и очень низкой при применении Реамберина.

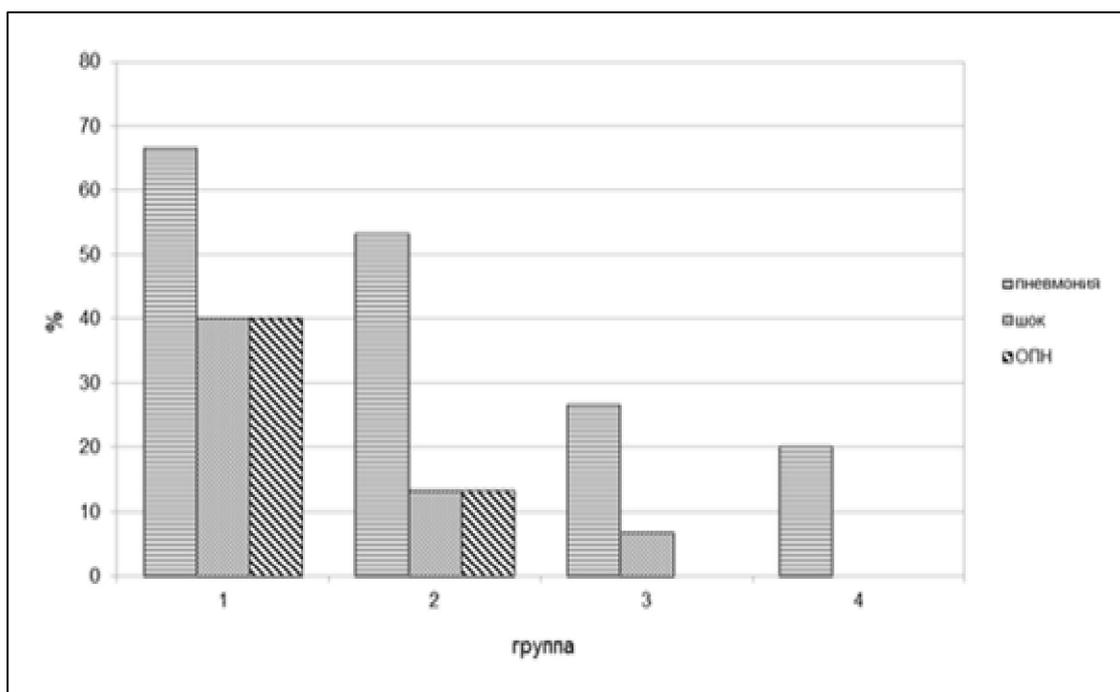


Рисунок 5 – Частота развития различных осложнений у пациентов, отравившихся уксусной кислотой

Летальность (рисунок 6) в 1-й группе составила 33,3 % (5 пациентов), во 2-й – она была ниже на 40 % ($p = 0,68$) (3 пациента), в 3-й и 4-й – на 66,7 % ($p = 0,39$) (по 2 пациента).

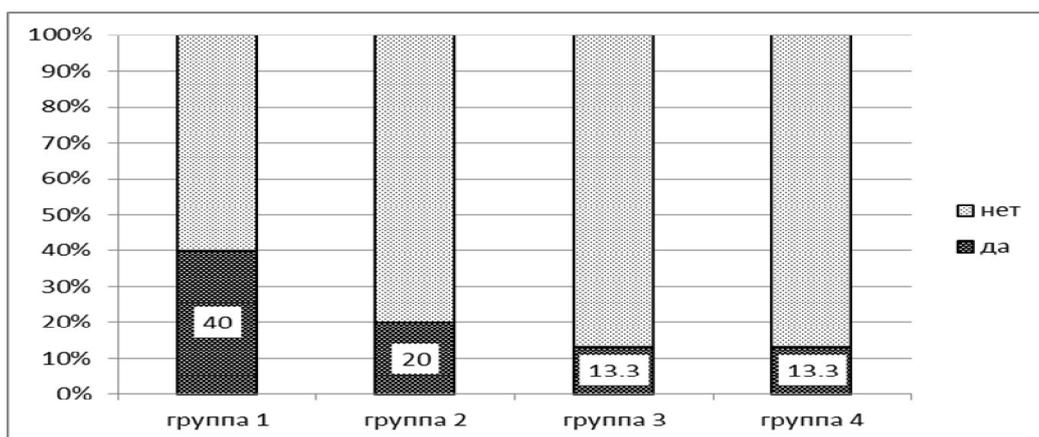


Рисунок 6 – Летальность в группах пациентов, отравившихся уксусной кислотой

Общая продолжительность пребывания в стационаре пациентов 1-й группы составила ($17,1 \pm 8,4$) койко-дней, во 2-й группе она была короче на 5,3 % ($p = 0,29$), в 3-й — на 34,5 % ($p = 0,026$) (рисунок 7). Наименьшее количество койко-дней заняло лечение пациентов 4-й группы – ($8,8 \pm 1,6$) койко-дней, что на 48,5 % короче, чем в 1-й группе ($p = 0,00006$), на 45,7 % короче, чем во 2-й ($p = 0,000057$) и на 21,5 % короче, чем в 3-й ($p = 0,11$), что подтверждается и данными корреляционного анализа ($G = -0,57$; $p = 0,000001$) о влиянии Реамберина на продолжительность нахождения пациентов в стационаре.

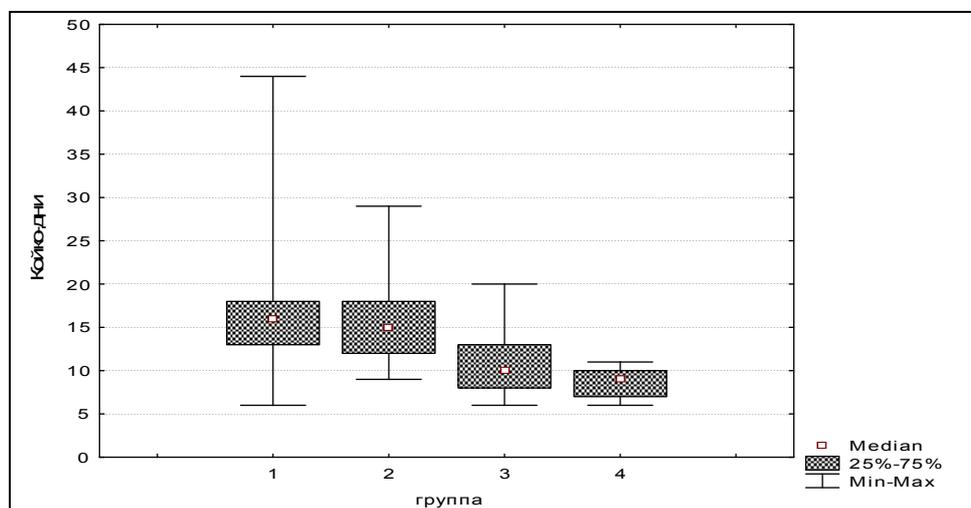


Рисунок 7 – Продолжительность пребывания в стационаре пациентов, отравившихся уксусной кислотой

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что ранее (в период до 3 часов от момента химической травмы) использование Реамберина оказывает благоприятное влияние на конечные клинические показатели лечения пострадавших с тяжелым отравлением уксусной кислотой, что в большей степени

связано с волевым, антиоксидантным, стабилизирующим мембрану эритроцита эффектами. Все это обуславливает меньшее количество осложнений, а именно, развитие острой почечной недостаточности и раннего желудочно-кишечного кровотечения, и более благоприятное течение раннего периода химической травмы.

ВЫВОДЫ

1. Ранняя инфузионная терапия при тяжелых отравлениях уксусной кислотой является обязательным мероприятием «золотого часа» догоспитального этапа. Состав растворов для инфузионной терапии, используемый на догоспитальном этапе, прямо влияет на течение химической травмы в последующем посттравматическом периоде, выраженность синдрома системной воспалительной реакции, расстройства гемодинамики, гемостаза и газового состава крови.

2. Использование 0,9 % раствора натрия хлорида на догоспитальном этапе при тяжелых отравлениях уксусной кислотой нежелательно, так как результаты его использования статистически достоверно не отличаются от данных, полученных у пациентов, которым инфузионная терапия не проводилась. Гелофузин обладает большим противошоковым эффектом по сравнению с кристаллоидами, что подтверждается значительно быстрым восстановлением гемодинамики (значительное повышение ср. АД и СИ на 3-и сутки), и может успешно, как волюмокорректор, сочетаться с Реамберином при тяжелых отравлениях уксусной кислотой.

3. Сравнительная оценка различных растворов, используемых на этапе скорой медицинской помощи, показала, что использование Реамберины, как стартового инфузионного раствора при тяжелых отравлениях уксусной кислотой, является более предпочтительным вариантом. Выполнение разработанного алгоритма способствует быстрому устранению внутрисосудистого гемолиза (снижение концентрации свободного гемоглобина на 45 %) и уменьшению метаболического ацидоза [(рН артериальной крови у пациентов с применением Реамберины составил 7,31 (7,29; 7,37)].

4. При использовании Реамберины на догоспитальном этапе в случаях тяжелых отравлений уксусной кислотой выявлен прямой и опосредованный гемодинамический эффект, заключающийся в быстром восстановлении нарушенных показателей (увеличением СИ на 58,3 % ($p = 0,00016$), УО на 30,4 % ($p = 0,00016$) и снижением ОПСС на 14,4 % ($p = 0,00016$), что свидетельствует о компенсации гемодинамики).

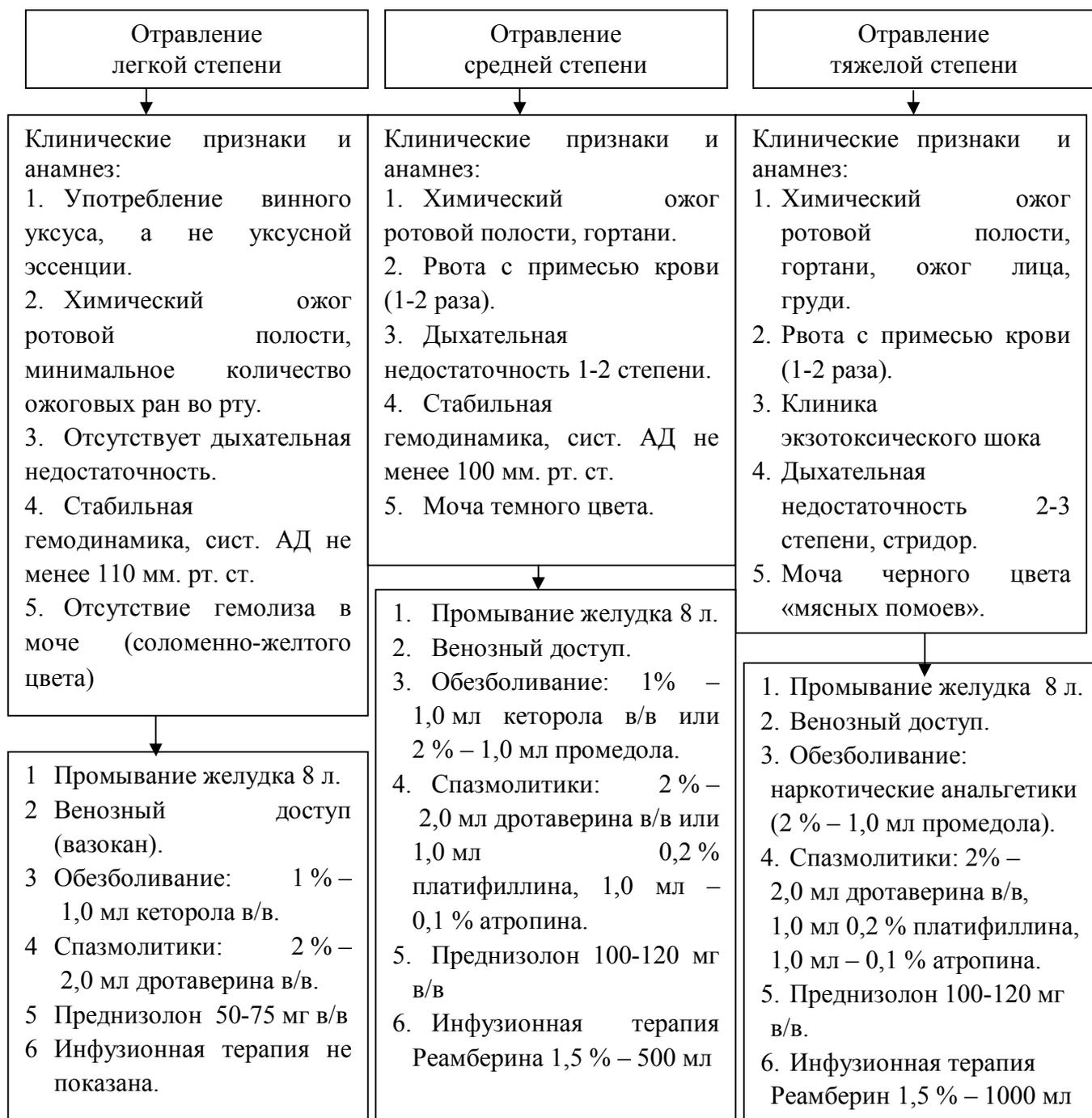
5. Использование на догоспитальном этапе предложенного алгоритма в

программе интенсивной терапии у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой Реамберина позволяет в 60 % случаев предотвратить развитие тяжелых осложнений (шок, пневмония, ОПН), способствует снижению летальности на 17,3 % и сокращает сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии на 8,4 койко-дня.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На начальном (догоспитальном этапе) при отравлении уксусной кислотой обязателен дифференцированный подход к лечению путем диагностики тяжести отравления по клиническим признакам и анамнезу.

Алгоритм лечения отравлений уксусной кислотой на догоспитальном этапе



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Отравление уксусной кислотой. Новый взгляд на старую проблему «русской болезни» / Ю. П. Орлов [и др.; в т. ч. **Е. Ю. Михеев**]. – Санкт-Петербург : Тактик-Студио, 2015. – 176 с.
2. Анализ оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе у больных с острым отравлением уксусной кислотой / **Е. Ю. Михеев** [и др.] // **Скорая медицинская помощь**. – 2010. – № 1. – С. 17–20.
3. **Михеев, Е. Ю.** Эффективность реамберина у больных с отравлением уксусной кислотой / **Е. Ю. Михеев**, С. В. Мищенко // **Клиническая медицина**. – 2011 – № 5 – С. 54–56.
4. Лечение экзотоксического шока у больных с отравлением уксусной кислотой / **Е. Ю. Михеев** [и др.] // **Омский научный вестник**. – 2013. – № 1 (118). – С. 71–74.
5. Метаболические и органопротективные свойства различных инфузионных растворов и выбор стартовой терапии на догоспитальном этапе при отравлениях уксусной кислотой / Ю. П. Орлов [и др., в том числе **Е. Ю. Михеев**] // **Анестезиология и реаниматология**. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 29–33.
6. **Михеев, Е. Ю.** Оценка гемодинамического эффекта реамберина на догоспитальном этапе в раннем посттравматическом периоде отравления уксусной кислотой / **Е. Ю. Михеев**, С. В. Мищенко // **Омский научный вестник**. – 2015. – № 2 (144). – С. 103–107.
7. **Михеев, Е. Ю.** Тактика инфузионной терапии у пациентов с отравлением уксусной кислотой на догоспитальном этапе / **Е. Ю. Михеев**, С. В. Мищенко, Ю. П. Орлов // **Токсикологический вестник**. – 2015. – № 6 (135). – С. 10–16.
8. Эффективность дефероксамина в программе интенсивной терапии тяжелых отравлений уксусной кислотой / Ю. П. Орлов [и др., в том числе **Е. Ю. Михеев**] // **Вестник Уральской государственной медицинской академии**. – 2010. – № 21. – С. 52–58.
9. **Михеев, Е. Ю.** Тактика инфузионной терапии у пациентов с отравлением уксусной кислотой на догоспитальном этапе / **Е. Ю. Михеев**, Ю. П. Орлов, С. В. Мищенко // **Эфферентная терапия**. – 2014. – № 20. – С. 90–91.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД сист.	– артериальное давление систолическое
АД диаст.	– артериальное давление диастолическое
АД ср.	– артериальное давление среднее
МОК	– минутный объём кровообращения
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	– объём циркулирующей крови
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПОН	– полиорганная недостаточность
СИ	– сердечный индекс
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
УК	– уксусная кислота
УО	– ударный объём
ФВ	– фракция выброса
ЦВД	– центральное венозное давление

На правах рукописи

Михеев Евгений Юрьевич

**ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФУЗИОННОЙ
ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ТОКСИКОГЕННОЙ СТАДИИ ОСТРЫХ
ОТРАВЛЕНИЙ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать

Формат 60x84/16.

Бумага офсетная

П.л. – 1,0

Способ печати - оперативный

Тираж 100 экз.

Издательско-полиграфический центр ОмГМУ
644050, г. Омск, пр. Мира, 30, тел. 60-59-08