

На правах рукописи



УДАЛЬЦОВ
МАКСИМ АНДРЕЕВИЧ

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДОВ ОТРАВЛЕНИЙ
ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ У ДЕТЕЙ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **Пшенисн**
Константин Викторович

Официальные оппоненты:

Шилов Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра токсикологии, экстремальной и водолазной медицины, заведующий

Орлов Юрий Петрович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» сентября 2024 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Пшенисн К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Отравления ядами и лекарственными средствами являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, как во взрослой, так и в педиатрической практике [Лужников Е.А., Суходолова Г.Н., 2013; Lee J. et al., 2019; Alnasser S.M. et al., 2022; N. Gholami et al., 2022; Park, J.M., 2023].

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа детей с экзогенными отравлениями, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии [Roversi M. et al., 2023; Deville, K., 2024].

Наиболее часто в педиатрической практике встречаются отравления нейротропными ядами, нестероидными противовоспалительными препаратами и лекарственными средствами, влияющими на сердечно-сосудистую систему [Коваленко Л.А. и др., 2017; Dehghani K. et al., 2019; Berg, S.E., McCann S.D., 2023].

Среди нейротропных препаратов чаще всего отмечаются отравления этанолом и бензодиазепинами, а лидером среди НПВС является парацетамол, который широко используется в педиатрической практике [Лужников Е.А., Суходолова Г.Н., 2013; Афанасьев В.В. и др., 2020; C.E. Gaw, Osterhoudt K.C., 2019; Aleksandrovich Yu.S. et al., 2020].

Одним из лекарственных препаратов для лечения длительной сильной боли является метадон, однако он запрещён в Российской Федерации, поскольку может стать причиной острых отравлений тяжелой степени как у детей, так и у взрослых [Land M.E. et al., 2020; Berg, S.E., McCann S.D., 2023].

В зарубежной клинической практике он достаточно широко используется как анальгетик, однако непреднамеренный приём этого препарата или его передозировка могут стать причиной развития жизнеугрожающих состояний вплоть до остановки кровообращения [Gurbanov A. et al., 2023; Batra E.K. et al., 2024].

Отравления метадоном чаще всего имеют место у детей старше трех лет и подростков, что связано с физиологическими и психологическими особенностями данных групп пациентов, однако, нельзя не отметить, что они возможны и в первые месяцы жизни [Kashani P. et al., 2017; K. Allegaert, J. van den Anker, 2021].

Несмотря на значимость рассматриваемой проблемы для практического здравоохранения, работы, посвящённые отравлениям тяжёлой степени у детей, практически отсутствуют, что послужило основанием для настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в литературе можно найти лишь единичные работы, посвящённые особенностям клинико-лабораторного статуса и оценке эффективности мероприятий интенсивной терапии при острых отравлениях у

детей, поэтому остаются недостаточно изученными аспекты оценки степени тяжести данной категории пациентов, диагностики полиорганной дисфункции и выявления предикторов тяжёлого течения, ранняя диагностика которого позволила бы предупредить развитие неблагоприятных исходов.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что факторами риска тяжёлого течения и неблагоприятного исхода острых отравлений у детей являются ранний возраст пациентов, наличие судорог и гипоксии в течение длительного времени.

Среди лабораторных данных особое внимание уделяется оценке показателей поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, печени и почек, однако возможность исследования специфических маркеров в рутинной клинической практике, по-прежнему, ограничена в связи с недостаточными ресурсами медицинских организаций общего профиля. Практически отсутствуют исследования, направленные на поиск универсальных маркеров полиорганной дисфункции, особенно кардиоваскулярной недостаточности у данной категории пациентов, которые позволили бы проводить обоснованную цель-ориентированную терапию синдрома полиорганной недостаточности.

Цель исследования

Улучшить результаты интенсивной терапии острых отравлений тяжёлой степени у детей путём применения прогностической модели течения заболевания с учётом факторов риска неблагоприятного исхода.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности эпидемиологии острых отравлений тяжёлой степени у детей.
2. Оценить клинико-лабораторный статус и степень выраженности полиорганной дисфункции при острых отравлениях у детей тяжёлой степени.
3. Провести анализ мероприятий интенсивной терапии при острых отравлениях у детей и оценить их эффективность.
4. Выявить факторы риска неблагоприятного исхода при острых отравлениях у детей тяжёлой степени.
5. Создать математическую модель прогнозирования исходов острых отравлений тяжёлой степени у детей и оценить её эффективность.

Научная новизна

Впервые оценены клинико-лабораторные признаки и синдромы при острых отравлениях у детей, определяющие тяжесть состояния в первые сутки лечения в ОРИТ. Сформулирована концепция летальной тетрады при острых отравлениях у детей, включающая в себя воздействие токсина, развитие системной гипоксии, острой печёночной недостаточности, острого повреждения почек и коагулопатии.

Установлено, что системная гипоксия и необходимость проведения инвазивной искусственной вентиляции лёгких являются основными факторами

риска, ассоциированными с неблагоприятным течением острых отравлений у детей. Впервые разработана прогностическая модель оценки риска неблагоприятного течения острых отравлений тяжёлой степени у детей, нуждающихся в лечении в ОРИТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Представлены результаты анализа эпидемиологии острых отравлений у детей современного мегаполиса. Установлено, что наиболее частыми токсикантами в педиатрической практике являются алкоголь и психотропные средства. Максимальное число отравлений в педиатрической практике отмечается у мальчиков в возрасте 1 – 3 и у девочек 15 – 18 лет. Продемонстрировано, что угнетение сознания, выраженная гипоксемия, коагулопатия и наличие признаков острой печёночной недостаточности являются основными признаками, отражающими степень тяжести острых отравлений у детей. Выявлено, что необходимость в проведении инвазивной искусственной вентиляции лёгких, индекс оксигенации более трёх и потребность в агрессивной инфузионной терапии ассоциированы со степенью тяжести острых отравлений у детей. Доказано, что факторами риска неблагоприятного течения острых отравлений у детей являются отношение $SpO_2/FiO_2 < 300$, индекс оксигенации более трёх, $MNO > 1,17$ и концентрация лактата более 2,5 ммоль/л. Разработана оригинальная математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения острых отравлений у детей, обладающая высокой прогностической мощностью и максимальной точностью прогноза (92,1%). Полученные результаты позволят оптимизировать диагностику и интенсивную терапию острых отравлений тяжёлой степени у детей, направленную на устранение ведущего компонента синдрома полиорганной дисфункции, непосредственно угрожающего жизни больного.

Методология и методы исследования

В работе использованы общие и частные принципы научного познания – теоретические (абстрагирование, формализация, синтез, индукция, дедукция, аксиоматика, обобщение), так и эмпирические (наблюдение, сравнение, счёт, измерение) с детальным системным анализом исследуемой проблемы – факторов риска неблагоприятного исхода и особенностей интенсивной терапии критических состояний у детей.

Внедрение работы в практику

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в практику работы педиатрических отделений анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии Клиники ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ГБУЗ СПб «Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова».

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования и анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России при проведении циклов усовершенствования и постдипломной переподготовки кадров из различных регионов Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Острые отравления у детей, требующие лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, составляют 17,4% от всех случаев госпитализаций пациентов токсикологического профиля. Отравления тяжёлой степени, сопровождающиеся угнетением сознания, расстройствами дыхания и гемодинамики, чаще всего отмечаются у детей подросткового возраста при отравлениях наркотическими и психотропными средствами.
2. Угнетение сознания, выраженная системная гипоксия, требующая проведения инвазивной искусственной вентиляции лёгких, индекс оксигенации более трёх, наличие признаков дисфункции печени и необходимость инфузионной терапии в режиме гипергидратации являются основными маркерами тяжести состояния детей с острыми отравлениями, нуждающимися в лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.
3. Гипокоагуляция, шок, острая печёночная недостаточность и острое повреждение почек являются основными факторами риска неблагоприятного течения острых отравлений у детей.

Личный вклад автора

Автором выполнено планирование исследования, разработана его методика и дизайн, собран и обработан материал исследования. Вклад автора в сбор материала и его обработку составил 100%. Полученные данные полностью проанализированы и обобщены лично автором.

Степень достоверности и апробация основных положений исследования

Достоверность сформулированных выводов и практических рекомендаций обусловлена большим объёмом исследуемой выборки, репрезентативностью групп пациентов, применением современных методологических подходов и корректных высокоточных методик статистического анализа, соответствующих мировым требованиям и принципам доказательной медицины с последующей интерпретацией полученных результатов и их сопоставлением с данными научной литературы.

Материалы и результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались на федеральных и региональных конференциях с международным участием: II Съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезистов (Санкт-Петербург, 2017); III Съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада с участием

медицинских сестер анестезистов (Санкт-Петербург, 2019); VII Балтийском форуме «Актуальные проблемы современной медицины» (Санкт-Петербург, 2017); научно-практической конференции «Джанелидзе-ские чтения - 2021» Клинические рекомендации в практике (Санкт-Петербург, 2021); IV Съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезистов (Санкт-Петербург, 2021); научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» в рамках VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022); научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2022); научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» в рамках IX Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2023); научно-практической конференции «Джанелидзе-ские чтения - 2023» (Санкт-Петербург, 2023); научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2023, 2024); VII Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2023).

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, 5 из них представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 4 – в журналах, индексируемых в международной базе Scopus.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 121 странице компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 116 источников, в том числе 83 – иностранных. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов, включённых в исследование

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования на базе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова» в период с 2022 по 2024 г.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 19/02 от 17.11.22).

Дизайн: Одноцентровое, наблюдательное, ретроспективное исследование.
Всего обследовано 262 ребёнка.

Критерии включения в исследование: возраст от 0 до 18 лет, наличие отравления тяжёлой степени, угнетение сознания до уровня сопора или комы, необходимость лечения в ОРИТ.

Критерии исключения: пациенты с органическими заболеваниями ЦНС, дети с врождёнными заболеваниями обмена веществ, пациенты с генетическими заболеваниями и политравмами.

На первом этапе исследования была проанализирована медицинская документация 3054 детей, находившихся в ОАРИТ, на основании чего отобрано 262 случая, которые полностью соответствовали критериям включения.

В исследование вошло 262 пациента с угнетением сознания до уровня сопора и комы – 148 (56,5%) мальчиков и 114 (43,5%) девочек в возрасте от 0 до 18 лет. Средний возраст детей составил 15 [13 – 16] лет.

Распределение детей по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст лет	Мальчики, n	%	Девочки, n	%	Всего	%
Дети до 1 года	1	0,4	1	0,4	2	0,8
1 – 3 года	11	4,2	17	6,5	28	11
3 – 7 лет	11	4,2	10	3,8	21	8
7 – 10 лет	4	1,5	1	0,4	5	2
11 – 14 лет	7	2,7	16	6,1	23	9
14 – 18 лет	114	43,5	69	26,3	183	70
Итого	148	56,5	114	43,5	262	100

Большую часть пациентов (70%) составили дети в возрасте от 14 до 18 лет. При этом мальчиков было значительно больше, чем девочек (43,5% vs 26,3%). Все пациенты были сразу доставлены в ОРИТ, где была проведена первичная стабилизация состояния.

Оценка тяжести состояния пациентов при поступлении по шкалам PEMOD составила = 3 [2 – 5] балла, PELOD = 2 [1 – 11] балла, pSOFA = 4 [3 – 6] балла, критериям ПОН, предложенным Marshall J.C. = 1 [0 – 2] балл.

Средняя оценка уровня сознания по шкале комы Глазго составляла = 8 [5 – 9] баллов, Глазго-Питтсбург = 25 [18 – 28] баллов, FOUR=11 [6 – 12] баллов.

Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования

Всем пациентам проводили клиничко-лабораторное обследование, включавшее в себя кардиореспираторный мониторинг, термометрию, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи, анализ газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови (рН, рO₂, рCO₂, SvO₂, HCO₃⁻, BE, лактат). При наличии показаний применяли ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек,

нейросонографию с дуплексным сканированием сосудов головного мозга, компьютерную томографию, эхо- и электрокардиографию. Обязательным элементом оценки состояния пациентов было токсикологическое исследование биологических жидкостей, определение концентрации этанола в крови и моче.

Кардиореспираторный мониторинг (ЧСС, АД, ЧД, SpO_2 и ЭКГ) проводили с помощью системы мониторинга «Infinity Delta XL» (Dräger, Германия).

Лабораторные исследования проводили в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова».

Анализ газового состава и кислотно-основного состояния крови выполняли на экспресс-анализаторе «ABL-800flex» (Radiometer, Дания).

Для верификации диагноза «острый респираторный дистресс-синдром» рассчитывали отношение SpO_2/FiO_2 и индекс оксигенации.

Степень агрессивности катехоламиновой поддержки оценивали с помощью катехоламинового индекса.

Для верификации гипоксемической дыхательной недостаточности использовали индекс Горовица или соотношение SpO_2/FiO_2 .

Ультразвуковые исследования выполняли с помощью ультразвукового сканера Mindray M7Mindray Medical (Bio-Medical Electronics, Co, Ltd, Китай).

При наличии гемодинамических нарушений выполняли эхокардиографию с оценкой фракции выброса по Симпсону.

Токсикологическое исследование биологических жидкостей пациента, полученных при поступлении в ОРИТ, проводили в токсико-химической лаборатории НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

У всех пациентов для оценки тяжести состояния и степени выраженности полиорганной дисфункции использовали шкалы REMOD, PELOD, критерии ПОН Marshall J.C., pSOFA. Уровень угнетения сознания оценивался по шкале комы Глазго, Глазго-Питтсбург, FOUR.

В качестве критериев исхода изучали длительность ИВЛ, продолжительность лечения в ОРИТ, наличие осложнений и исход отравления (выздоровление / летальный исход).

В зависимости от особенностей клинко-лабораторного статуса пациенты были распределены на две группы: с благоприятным и неблагоприятным течением отравления. В основу легли семь критериев тяжести: а) наличие полиорганной дисфункции; б) судороги; в) необходимость проведения ИВЛ; г) коагулопатии (ПТИ < 67%); д) ацидоз со снижением pH < 7,25; е) концентрация лактата > 2,5 ммоль/л; ж) SpO_2/FiO_2 < 300. При наличии пяти и более признаков, пациента относили в группу с неблагоприятным течением отравления.

Методы лечения

Всем пациентам проводилась комплексная патогенетическая интенсивная терапия, направленная на максимально быструю элиминацию токсина из организма, профилактику и устранение внутричерепной гипертензии.

Мероприятия интенсивной терапии включали в себя дезинтоксикацию, направленную на элиминацию токсиканта из организма, поддержание среднего артериального давления и осмолярности плазмы крови на верхней границе возрастных референсных значений, контроль баланса жидкости. Кроме этого, проводилась специфическая (антидоты) и симптоматическая терапия, направленная на устранение полиорганной дисфункции. При наличии полиорганной недостаточности в 9 (3,4%) случаях применяли методы экстракорпоральной гемокоррекции (продленные процедуры гемофильтрации, гемодиализации).

Статистический анализ

Для решения поставленных в работе задач была разработана формализованная карта обследования, включавшая в себя 125 показателей.

Статистический анализ включал методы описательной статистики и предиктивного моделирования. Проверку на статистически значимое отклонение выборочного распределения числовых показателей от нормального закона проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий между двумя группами проверяли критерием Манна-Уитни. Наличие различий внутри групп между двумя этапами оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Статистическую значимость различий между тремя этапами измерения внутри групп проверяли критерием Фридмана с последующим post-hoc анализом. Для категориальных и бинарных переменных сравнение частот между группами проводилось методом χ^2 . Наличие значимых связей между числовыми показателями проводили с помощью корреляционного анализа по методу Спирмена. Связь между числовыми и бинарными переменными устанавливали путём расчета отношения шансов и 95% доверительного интервала. Для разработки прогностической модели использовали метод множественной логистической регрессии, её эффективность оценивали с помощью ROC-анализа. Оценку влияния факторов риска на исход отравления проводили с помощью анализа выживаемости. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот, медиан, верхнего и нижнего перцентилей. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$. Анализ базы данных проводили средствами Microsoft Excel и Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США). Вычислительные процедуры множественной регрессии и анализ выживаемости проводили в среде R с использованием специализированных библиотек и написанием скриптов на языке R.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности эпидемиологии острых отравлений у детей

Ежегодно в ДГКБ №5 имени Н.Ф. Филатова поступает около 1300 детей в возрасте от 0 до 18 лет с острыми отравлениями, 17,4% – в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии, нуждающиеся в лечении в ОРИТ. Количество детей с острыми отравлениями составляет 25% от общего числа пациентов ОРИТ.

Первое место среди причин отравлений у детей занимает этанол. За анализируемый период зарегистрировано 4109 (44,2%) случаев. На втором месте находятся психотропные вещества – 1439 (15,5%) случаев, каждые три года их количество увеличивается на 6-9%. Третье место занимают отравления сердечно-сосудистыми средствами. Отравления наркотиками и психодислептиками находятся на четвёртом месте (5,8%), а органическими растворителями – на пятом (5,5%). Шестое место принадлежит противосудорожным и седативным средствам, а седьмое – анальгетикам и жаропонижающим средствам. Токсические эффекты от средств системного и гематологического действия, а также препаратов, влияющих на вегетативную нервную систему, занимают восьмое и девятое места, соответственно. На десятом месте находятся отравления мылами и детергентами.

При анализе особенностей отравлений тяжёлой степени установлено, что за период с 2010 по 2022 г. в ОРИТ поступило 262 ребёнка с угнетением сознания до уровня сопора и комы в возрасте от 0 до 18 лет, средний возраст составил 15 [13 – 16] лет.

Отравления тяжёлой степени наиболее часто вызывали метадон (24%), депримирующие средства (24%), этанол (22%) и психодислептики – 18%.

Большинство пациентов ОРИТ с отравлениями – это дети в возрасте 14-17 лет с острыми отравлениями наркотическими веществами, алкоголем, психодислептиками и другими психотропными веществами.

Основными отравляющими агентами у мальчиков были метадон (18%), этанол (13%) и психодислептики – каннабиноиды, амфетамины, спайс, грибы (11%). У девочек чаще встречались депримирующие средства – нейролептики, трициклические антидепрессанты, прекурсоры ГОМК, противосудорожные препараты (14%), этанол (9%) и психодислептики (7%).

Осложнения острых отравлений тяжёлой степени были диагностированы у 188 (72%). У 256 (98%) детей исходы острых отравлений были благоприятными, в 3 (1,1%) случаях развилась дисфункция центральной нервной системы смешанного генеза.

Характеристика клинико-лабораторного статуса при отравлениях у детей, нуждающихся в лечении в ОРИТ

В первые сутки лечения в ОРИТ средняя оценка по всем критериям и шкалам полиорганной дисфункции не превышала четырёх баллов, при этом в первую очередь имело место поражение центральной нервной системы.

У детей с неблагоприятным течением отравления при поступлении в ОРИТ имели место более высокие оценки по шкалам, оценивающим наличие полиорганной дисфункции и более низкие – по оценочным системам, отражающим степень угнетения сознания. Кроме этого, имели место более высокие концентрации глюкозы, мочевины и креатинина, увеличение ферментативной активности лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы, аланин- и аспартатаминотрансферазы, что явилось статистически значимым по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением. Также обращает на

себя внимание наличие декомпенсированного ацидоза ($pH = 7,26$), который, в первую очередь, был обусловлен метаболическими расстройствами, уменьшением концентрации бикарбоната и наличием более значимого дефицита оснований ($BE = -4,6$ ммоль/л). Одной из наиболее серьезных проблем было наличие тяжелой гипоксемии, что подтверждается низкими показателями отношения SpO_2/FiO_2 , которые при неблагоприятном исходе снижались до 250 мм рт. ст. и увеличением концентрации лактата в крови, что явилось статистически значимым. Одним из признаков неблагоприятного течения отравления явилось и увеличение международного нормализованного отношения, которое при неблагоприятном течении отравления составляло 1,23.

На третьи сутки лечения в ОРИТ у детей с неблагоприятным течением отравления отмечается увеличение оценок по шкалам, оценивающим степень угнетения сознания, однако у пациентов с отравлениями тяжелой степени, они, по-прежнему, были ниже, что явилось статистически значимым. Также обращает на себя внимание наличие гипоальбуминемии и снижение показателей протромбинового индекса, что косвенно свидетельствует о наличии дисфункции печени. Показатели SpO_2/FiO_2 также были ниже, чем у детей с благоприятным течением отравления.

Характеристика интенсивной терапии при острых отравлениях у детей

Максимальная дотация жидкости при отравлениях тяжелой степени отмечалась в первые сутки лечения в ОРИТ и составляла 67 мл/кг. У всех детей в первые пять суток лечения дотация жидкости превышала возрастные потребности, однако, признаки перегрузки жидкостью у пациентов отсутствовали.

Таблица 2 – Особенности интенсивной терапии у детей с неблагоприятным течением отравления

Метод лечения	1 ^е сутки	
	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение
Дотация жидкости, мл/кг	70 (55 – 95)	66 (50,5 – 84,5)
Объем волеической нагрузки в % от расчетной потребности	141,5 (129 – 168)	147 (120 – 177)
Почасовой темп диуреза, мл/кг/час	2,7 (1,8 – 3,8)	2,3 (1,5 – 3,4)
Объем выделенной жидкости в % от введенной	71,5 (48,0 – 103,0)	85 ^a (61 – 112) $p = 0,02$
Катехоламиновый индекс	–	15 (5 – 60)
Фракция кислорода во вдыхаемой смеси при проведении ИВЛ	0,3 (0,3 – 0,3)	0,4 ^b (0,3 – 0,45) $p = 0,04$
Дыхательный объем на вдохе, мл/кг	6 (7 – 8)	7 (6 – 8)
Положительное давление в конце выдоха, см H ₂ O	5 (5 – 5)	5 (3 – 5)
Среднее давление в дыхательных путях	12 (12 – 12)	12 (10 – 13)
Индекс оксигенации	3 (3 – 3)	4 (3 – 6)

Инвазивная ИВЛ в первые сутки лечения в ОРИТ проводилась 128 (48,8%) детям, параметры вентиляции были физиологическими и соответствовали возрасту. Фракция кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси ни у кого не превышала 0,4, а положительное давление в конце выдоха 5 см H₂O. Гипоксемия тяжёлой степени у всех пациентов отсутствовала, о чём свидетельствуют допустимые показатели индекса оксигенации, который был равен 4. На третьи и пятые сутки число детей, нуждающихся в инвазивной ИВЛ, значительно уменьшилось и составило 37 (14,1%) и 9 (3,4%) соответственно.

При анализе интенсивной терапии в зависимости от особенностей течения отравления установлено, что при неблагоприятном течении пациенты нуждались в проведении ИВЛ с более высокими концентрациями кислорода во вдыхаемой смеси, что явилось статистически значимым (таблица 2). С помощью ROC-анализа установлено, что значение индекса оксигенации более трёх ассоциировано с неблагоприятным течением отравления (рисунок 1).

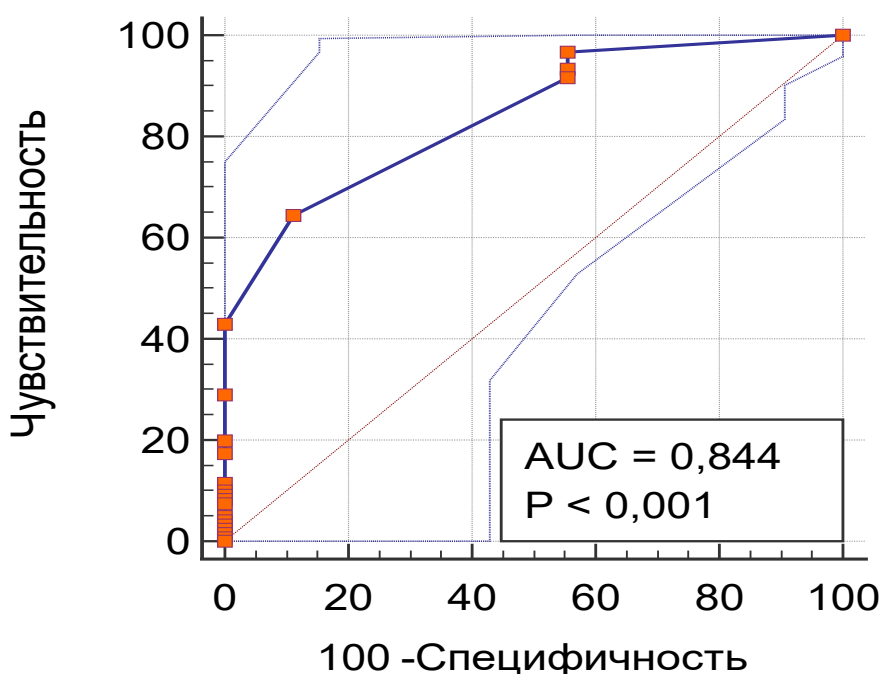


Рисунок 1 – Прогностическая значимость индекса оксигенации

При оценке исходов лечения острых отравлений тяжёлой степени у детей установлено, что при неблагоприятном течении время восстановления сознания, длительность инвазивной ИВЛ и продолжительность лечения в ОРИТ существенно увеличивались – $p < 0,005$ (рисунок 2). При неблагоприятном течении отравления восстановление сознания через двадцать часов отмечается у 50% детей, однако даже через сорок семь часов в этой группе остается 25% пациентов без сознания, в то время как при гладком течении почти у всех пациентов отмечается восстановление сознания.

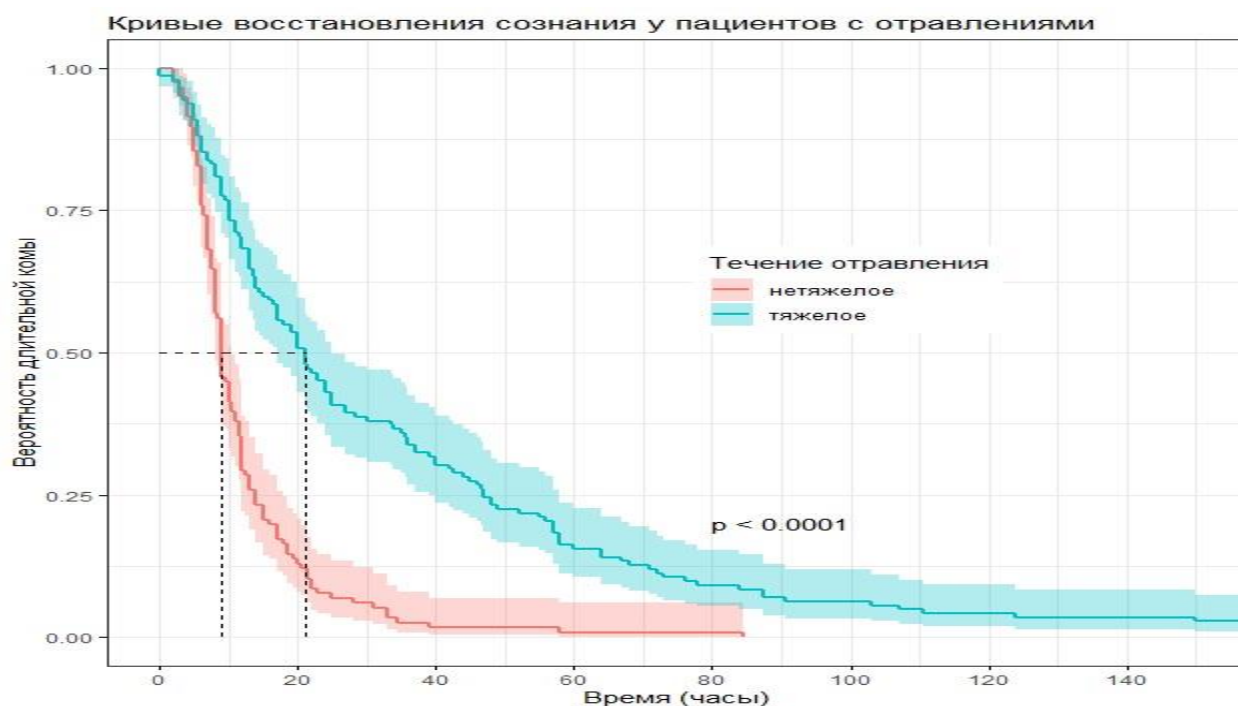


Рисунок 2 – Длительность восстановления сознания в зависимости от особенностей течения отравления

Факторы, влияющие на течение и исход острых отравлений у детей тяжёлой степени

Таблица 3 – Прогностическая значимость показателей клинико-лабораторного статуса при оценке вероятности неблагоприятного исхода

Показатель	FiO ₂	SpO ₂ /FiO ₂	OI	pH	ПТИ	pCO ₂
Площадь под кривой	0,85	0,85	0,84	0,74	0,72	0,71
Уровень значимости	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
J-индекс	0,71	0,69	0,54		0,33	0,35
Ассоциированный критерий	> 0,3	< 300	> 3	≤ 7,26	≤ 69,5	> 52
Чувствительность	70,87	69,2	64,5	53,2	35,0	42,96
Специфичность	100	100	88,89	87,8	98,1	92,17
Показатель	МНО	AST	Creat	Glu	Лактат	Альбумин
Площадь под кривой	0,69	0,68	0,65	0,64	0,62	0,57
Уровень значимости	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0001	0,0005	0,043
J-индекс	0,31	0,32	0,26	0,26	0,24	0,13
Ассоциированный критерий	> 1,17	> 37	> 86	> 7,6	> 2,5	≤ 39,4
Чувствительность	74,1	49,3	45,1	47,6	62,4	31,4
Специфичность	57,3	82,9	81,4	78,3	61,7	81,3

Наиболее прогностически значимым среди всех показателей оксигенации является отношение SpO₂/FiO₂, а степень выраженности расстройств кислотно-основного состояния в большей степени определяется значением pH, а не концентрацией лактата в крови. Среди метаболических маркеров наибольшей

дискриминационной способностью обладают аспартатаминотрансфераза, креатинин и глюкоза, в то время как альбумин является лишь косвенным признаком, отражающими тяжесть состояния (таблица 3).

Максимальная клиническая и прогностическая значимость для оценки степени выраженности полиорганной дисфункции у детей с острыми отравлениями характерна для критериев, предложенных Marshall J.C. в 2001 г. (рисунок 3).

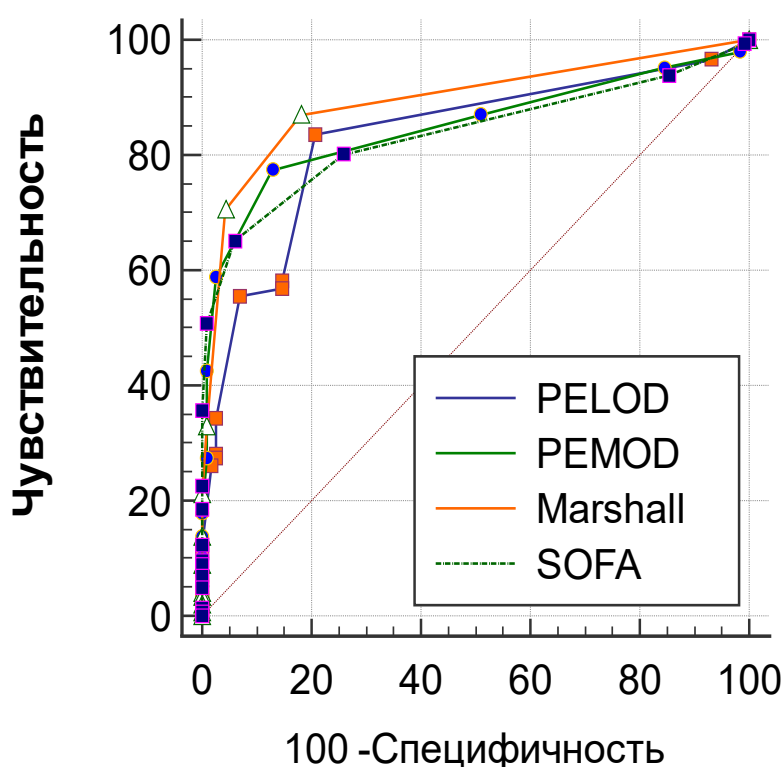


Рисунок 3 – Прогностическая значимость шкал полиорганной недостаточности для оценки вероятности неблагоприятного течения острых отравлений у детей

При анализе прогностической ценности различных шкал оценки угнетения сознания для прогнозирования вероятности неблагоприятного течения острых отравлений установлено, что шкала FOUR обладает наиболее выраженной прогностической мощностью, что подтверждается высоким показателем площади под кривой (рисунок 4).

Наличие признаков токсического гепатита / панкреатита при поступлении увеличивает вероятность неблагоприятного течения острого отравления в 4,63 раза, острого почечного повреждения – в 5,32 раза, необходимость проведения ИВЛ – в 14,34 раза, а наличие аспирационной пневмонии – в 19,23 раза.

Шок (ОШ = 4,35), коагулопатия (ОШ = 9,94) и гипокоагуляция (ОШ = 29,4), зарегистрированные во время лечения в ОРИТ являются наиболее значимыми маркерами, отражающими тяжесть состояния и увеличивающими вероятность неблагоприятного течения патологического процесса (рисунок 5).

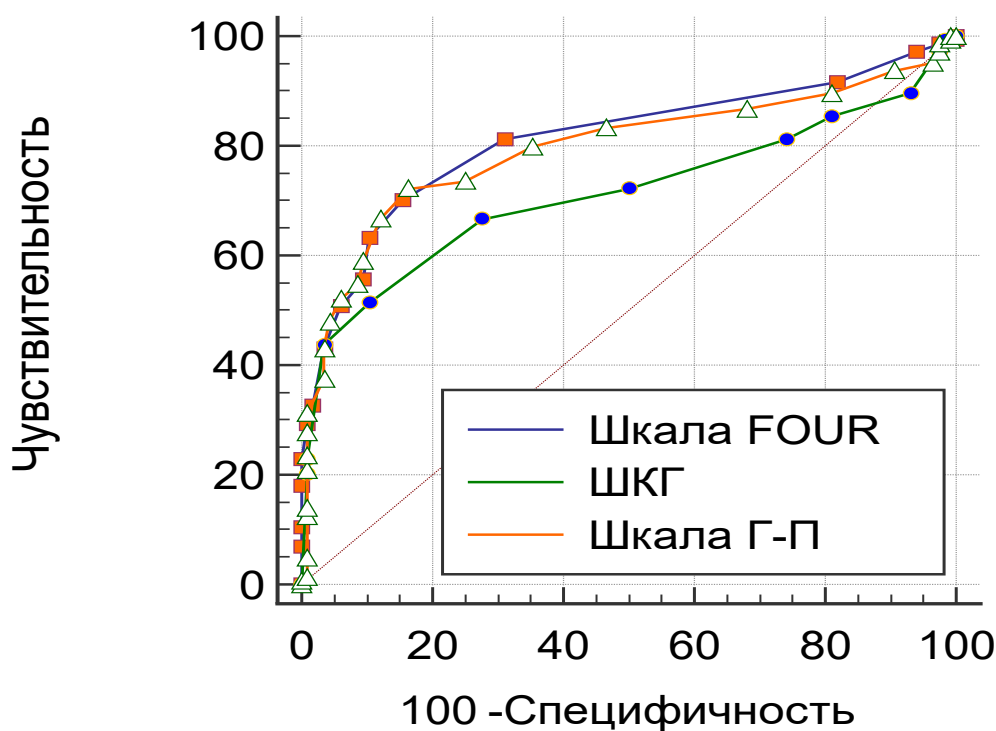


Рисунок 4 – Прогностическая значимость шкал угнетения сознания для оценки вероятности неблагоприятного течения острых отравлений у детей.

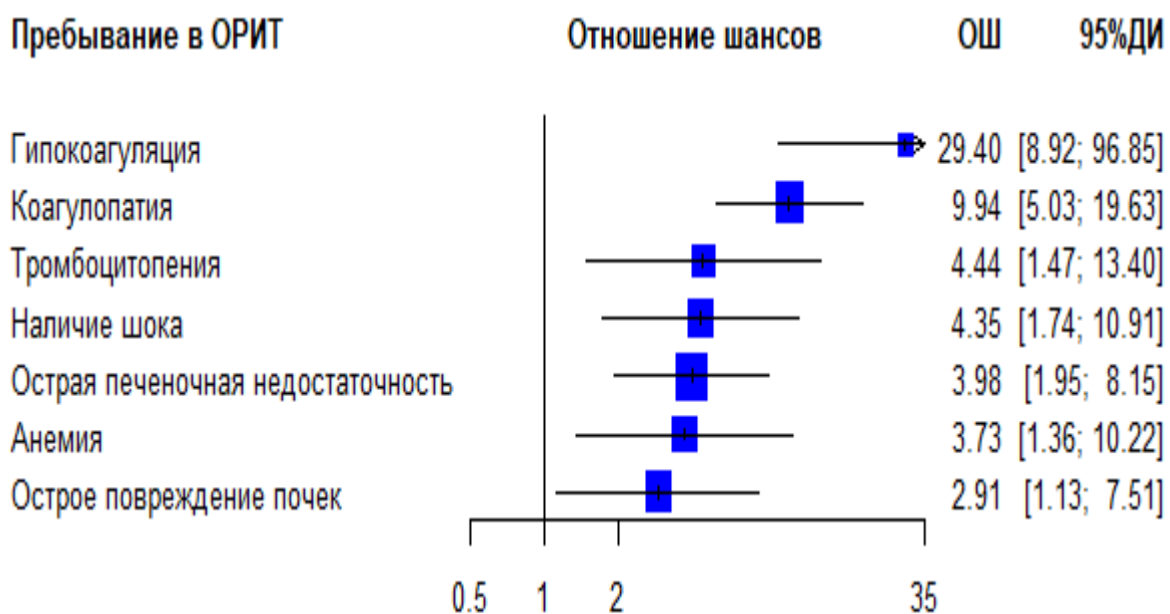


Рисунок 5 – Отношение шансов неблагоприятного течения отравления на основании показателей клиничко-лабораторного статуса за время наблюдения в ОРИТ.

Прогнозирование течения острых отравлений у детей при поступлении в ОРИТ

Таблица 4 – Результаты множественной логистической регрессии для отклика «неблагоприятное течение отравления»

Параметры	Коэф.	Станд. отклонение	z-оценка	P	ОШ	95%ДИ-	95%ДИ+
Сдвиг	-4,41	4,24	-1,04	0,299	0,01	0,00	49,42
Глюкоза	0,18	0,12	1,47	0,141	1,20	0,95	1,51
Альбумин	-0,12	0,07	-1,77	0,076	0,89	0,77	1,02
pCO ₂	0,09	0,03	2,84	0,005	1,094	1,032	1,160
Лактат	0,22	0,13	1,69	0,091	1,25	0,97	1,61
SpO ₂ /FiO ₂	-0,028	0,004	6,4	<0,0001	0,97	0,96	0,98
МНО	12,30	2,30	4,11	<0,0001	219695,99	2421,16	–

На основании результатов ROC-анализа и выявленных факторов риска установлены наиболее значимые лабораторные признаки, (таблица 4), которые вошли в прогностическую модель для оценки вероятности неблагоприятного течения острых отравлений тяжёлой степени у детей.

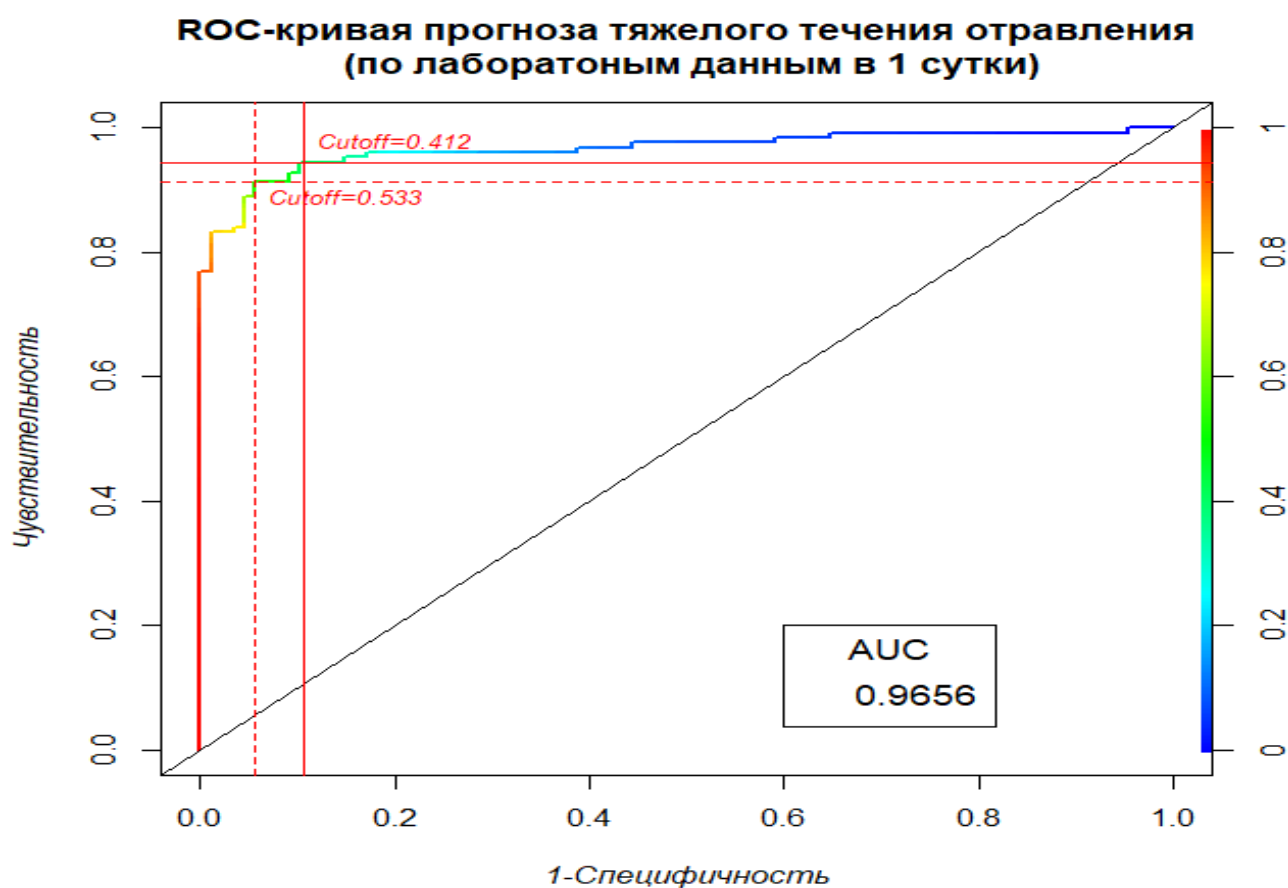


Рисунок 6 – ROC-кривая прогноза течения острого отравления у детей на основании данных лабораторного обследования.

Вероятность неблагоприятного течения = $-4,41 + 0,18 \times [\text{Глюкоза}] - 0,12 \times [\text{Альбумин}] + 0,09 \times [\text{pCO}_2] + 0,22 \times [\text{Лактат}] - 0,028 \times [\text{SpO}_2/\text{FiO}_2] + 12,3 \times [\text{МНО}]$

Показатель AUC составляет 0,966, что указывает на очень хорошую прогностическую эффективность полученной модели (рисунок 6). Важнейшими показателями, отражающими риск неблагоприятного течения отравления, являются: концентрация глюкозы, альбумина и лактата в крови, отношение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ и величина международного нормализованного отношения.

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска неблагоприятного исхода острых отравлений тяжёлой степени у детей являются гипокоагуляция, наличие шока, острой дисфункции печени / печёночной недостаточности и острого повреждения почек, особенно если они возникли в первые сутки лечения, что и легло в основу формирования «тетрады смерти» (рисунок 7).

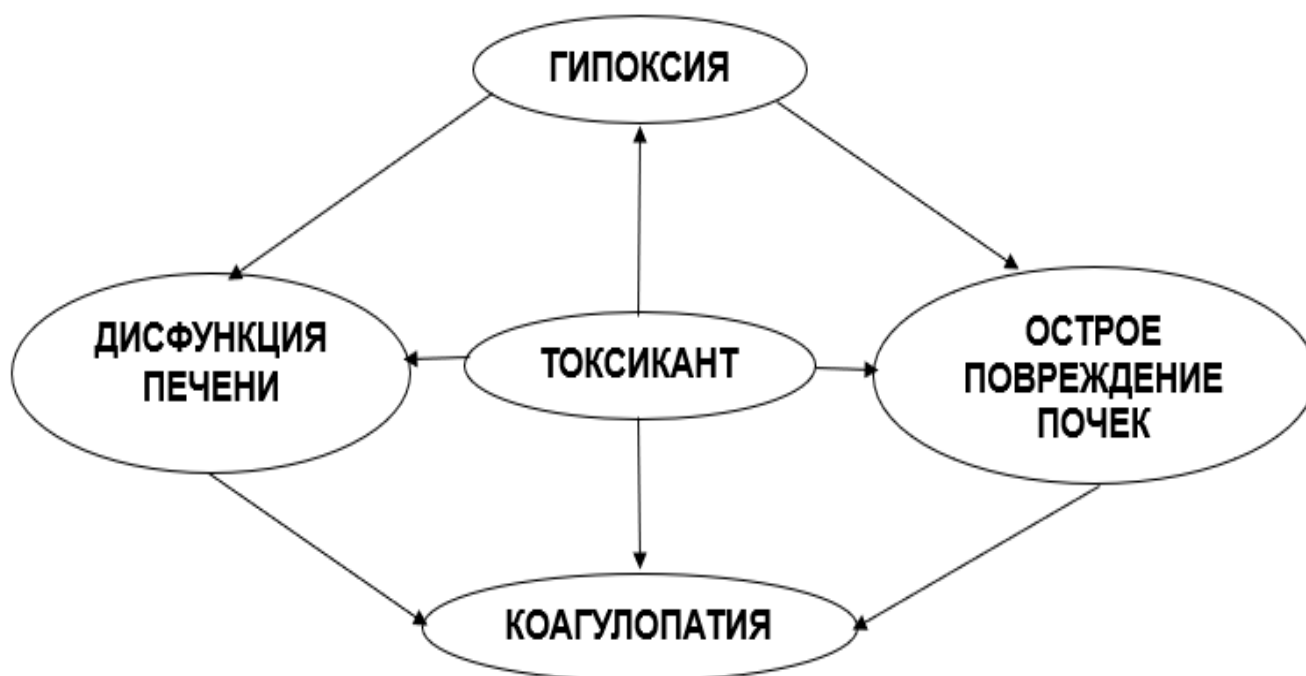


Рисунок 7 – Тетрада смерти при острых отравлениях у детей

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми токсикантами в педиатрической практике являются алкоголь и психотропные средства. Максимальное число отравлений отмечается у мальчиков в возрасте 1 – 3 и у девочек 15 – 18 лет. Основными причинами отравлений у детей первых трёх лет жизни являются депримирующие лекарственные средства, а у пациентов подросткового возраста – наркотические и психотропные средства.
2. Угнетение сознания, выраженная гипоксемия, коагулопатия и наличие острой печёночной недостаточности являются основными маркерами тяжести острых отравлений у детей.

3. Необходимость в проведении инвазивной искусственной вентиляции лёгких, индекс оксигенации более трёх и потребность в инфузионной терапии в режиме гипергидратации, ассоциированы со степенью тяжести острых отравлений у детей.

4. Факторами риска неблагоприятного течения острых отравлений у детей являются отношение $SpO_2/FiO_2 < 300$ (чувствительность 69,2%, специфичность 100%), индекс оксигенации более трёх (чувствительность 69,2%, специфичность 100%), $MNO > 1,17$ (чувствительность 74,1%, специфичность 57,3%) и концентрация лактата более 2,5 ммоль /л (чувствительность 62,4%, специфичность 617,7%).

5. Математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения острых отравлений у детей, включающая в себя концентрацию глюкозы, альбумина, лактата, напряжение углекислого газа в венозной крови, отношение SpO_2/FiO_2 и международное нормализованное отношение обладает высокой прогностической мощностью ($AUC = 0,97$; чувствительность 91,2%, специфичность 94,3%) и точностью прогноза (92,1%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки уровня угнетения сознания и степени тяжести острой церебральной недостаточности у детей с острыми отравлениями целесообразно использовать шкалу FOUR, которая обладает высокой прогностической мощностью ($AUC = 0,8$), чувствительностью (70,1%) и специфичностью (84,5%) по сравнению со шкалами комы Глазго и Глазго-Питтсбург.

2. Степень выраженности полиорганной дисфункции у детей с острыми отравлениями тяжёлой степени следует оценивать с использованием критериев Marshall J.C., которые, в отличие от всех других оценочных систем полиорганной недостаточности продемонстрировали максимальную дискриминационную способность ($AUC = 0,89$; чувствительность 87,0%, специфичность 81,9%).

3. С целью своевременной диагностики острой печёночной недостаточности и коагулопатии в структуре острых отравлений тяжёлой степени у детей, целесообразна ежедневная оценка всех доступных показателей рутинной коагулограммы, наиболее информативным из которых является международное нормализованное отношение.

4. С целью детоксикации при острых отравлениях тяжёлой степени у детей в первые сутки лечения в ОРИТ целесообразно проведение инфузионной терапии в режиме гипергидратации под контролем почасового темпа диуреза и баланса жидкости.

5. Для прогнозирования особенностей течения острых отравлений тяжёлой степени у детей при поступлении пациентов в ОРИТ целесообразно использовать разработанную математическую модель, отражающую степень тяжести поражения систем органов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для улучшения результатов лечения острых отравлений у детей необходимо создание высокоинформативных лабораторных тестов,

позволяющих оценивать концентрацию токсиканта в биологических жидкостях пациента в режиме реального времени, непосредственно у постели больного. Особого внимания в рамках дальнейших исследований заслуживает оценка эффективности препаратов, обладающих органопротекторными и метаболическими эффектами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Удальцов, М.А.** Острое отравление метадоном у ребенка грудного возраста / **М.А. Удальцов, К.В. Пшениснгов, Ю.С. Александрович, В.А. Казиахмедов, Л.М. Починяева, О.Д. Сторожук** // *Педиатр.* – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 93-99.
2. **Удальцов, М.А.** Острые отравления метадоном у детей: диагностика и лечение / **М.А. Удальцов, К.В. Пшениснгов, Ю.С. Александрович, В.А. Казиахмедов** // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 31-39. (ВАК)
3. Александрович, Ю.С. Отравление динитрофенолом в педиатрической практике / **Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов, В.А. Казиахмедов, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, М.А. Удальцов, В.В. Судницын, О.Д. Сторожук** // *Вопросы практической педиатрии.* – 2021. – Т. 16, №1. – С. 106–111. (Scopus)
4. **Удальцов, М.А.** Побочные эффекты лидокаина в амбулаторной педиатрии / **М.А. Удальцов, К.В. Пшениснгов, Ю.С. Александрович, В.А. Казиахмедов, В.В. Есиков, И.В. Александрович** // *Вопросы практической педиатрии.* – 2023. – Т. 18, №2. – С. 116-122. (Scopus)
5. Пшениснгов, К.В. Электрокардиостимуляция при острых отравлениях противоаритмическими препаратами у детей (клинический случай) / **К.В. Пшениснгов, М.А. Удальцов, Ю.С. Александрович, В.А. Казиахмедов, В.В. Есиков, Г.В. Лапин, В.Е. Ироносов** // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2023. – Т. 20, №1. – С. 57-63. (ВАК, Scopus)
6. **Удальцов, М.А.** Эпидемиология острых отравлений в педиатрической практике / **М.А. Удальцов, К.В. Пшениснгов, Ю.С. Александрович, В.А. Казиахмедов, В.Е. Ироносов** // *Анестезиология и реаниматология.* – 2024.– №2. – С. 58–66. (ВАК, Scopus)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
 АлАТ – аланинаминотрансфераза
 АсАТ – аспартатаминотрансфераза
 АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
 ГАМК – γ-аминомасляная кислота
 ДП – дыхательные пути
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 КОС – кислотно-основное состояние
 КФК – креатинфосфокиназа
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛС – лекарственное средство
МНО – международное нормализованное отношение
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРДС – респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОПН – острая почечная недостаточность
ОПП – острое почечное повреждение
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПДКВ – положительное давление в конце выдоха
ПОН – полиорганная недостаточность
ПТИ – протромбиновый индекс
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ФОС – фосфорорганические соединения
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШКГ – шкала ком Глазго
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиография
PEMOD – Pediatric Multiple Organ Dysfunction
pSOFA – Pediatric Sequential Organ Failure Assessment
SpO₂ – сатурация гемоглобина кислородом пульсирующей крови