

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

УДАЛЬЦОВ  
МАКСИМ АНДРЕЕВИЧ

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДОВ ОТРАВЛЕНИЙ ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ У ДЕТЕЙ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., доцент

К.В. Пшениснов

Санкт-Петербург

2024

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ (обзор литературы) .....	11
1.1. Эпидемиология острых отравлений у детей .....	11
1.2. Анатомо-физиологические особенности детского возраста, влияющие на течение и исход отравлений у детей .....	14
1.3. Особенности течения острых отравлений у детей .....	20
1.4. Интенсивная терапия острых отравлений тяжёлой степени в педиатрической практике .....	25
1.5. Прогнозирование исходов острых отравлений тяжёлой степени в педиатрии .....	30
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
2.1. Характеристика пациентов, включённых в исследование .....	35
2.2. Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования .....	37
2.3. Методы лечения .....	39
2.4. Структура формализованной карты исследования .....	40
2.5. Статистический анализ .....	42
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	44
3.1. Особенности эпидемиологии острых отравлений у детей .....	44
3.2. Характеристика клинико-лабораторного статуса при отравлениях у детей, нуждающихся в лечении в ОРИТ .....	53
3.2.1. Особенности клинико-лабораторного статуса в зависимости от степени тяжести отравления .....	55
3.2.2. Особенности клинико-лабораторного статуса при неблагоприятном течении отравлений на пятые сутки лечения в ОРИТ .....	58
3.3. Характеристика интенсивной терапии при острых отравлениях у детей .....	59

3.3.1. Интенсивная терапия в первые сутки лечения в ОРИТ при острых отравлениях в зависимости от тяжести течения .....	60
3.4. Особенности острых отравлений метадонум у детей .....	64
3.5. Особенности течения острых отравлений различными токсикантами ..	72
3.6. Факторы, влияющие на течение и исход острых отравлений у детей тяжёлой степени .....	74
3.7. Прогнозирование течения острых отравлений у детей при поступлении в ОРИТ .....	83
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	102
ВЫВОДЫ .....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	105
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	109

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [2, 9, 56, 62, 64, 65, 73, 89, 95, 99, 102, 108].

Кроме этого, в настоящее время отмечается неуклонный рост числа детей с экзогенными отравлениями, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии [33, 56-59, 73, 91, 95, 116].

Наиболее часто в педиатрической практике встречаются отравления нейротропными ядами, нестероидными противовоспалительными препаратами и лекарственными средствами, влияющими на сердечно-сосудистую систему [21, 26, 46, 47, 104]. Среди нейротропных препаратов чаще всего встречаются отравления этанолом и бензодиазепинами, а лидером среди НПВС является парацетамол, который широко используется в педиатрической практике [2, 9, 17, 38, 74].

Одним из лекарственных препаратов для лечения длительной боли сильной интенсивности как у взрослых, так и у детей, который достаточно широко используется за рубежом, но запрещён в Российской Федерации, является метадон, который также нередко является причиной острых отравлений тяжелой степени у детей [15, 34-36, 44, 46, 50, 53, 77, 82-84, 88, 96, 103, 112, 116].

В последние годы в зарубежной клинической практике он стал достаточно широко использоваться как наркотический анальгетик [33, 55]. В тоже время, следует помнить, что непреднамеренный приём этого препарата или его передозировка могут стать причиной развития жизнеугрожающих состояний вплоть до остановки кровообращения [45, 52].

По данным ряда авторов отравления метадоном наиболее часто встречаются у детей старше трех лет и у детей подросткового возраста, что связано с анатомо-физиологическими и психологическими особенностями рассматриваемых возрастных групп [34, 36, 50, 104].

Нельзя не отметить, что отравления метадоном возможны и у детей первых месяцев жизни, что важно при дифференциальной диагностике ком неясного генеза [41].

Однако, 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 показателей 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 ограниченными ресурсами медицинских организаций общего профиля. Практически отсутствуют исследования, направленные на поиск универсальных маркеров полиорганной дисфункции и 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. Продemonстрировано, 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, МНО  $> 1,17$  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 им. профессора В.И. Гордеева и анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 «Джанелидзеовские 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 «Джанелидзеовские 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.

## ГЛАВА 1

ДИАГНОСТИКА, ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ  
ИСХОДОВ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ  
(обзор литературы)

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ  
ПРЕПАРАТАМИ

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 [2, 8, 10, 24, 44, 45, 49, 54, 72].

Кроме этого, в настоящее время отмечается неуклонный рост числа детей с экзогенными отравлениями, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии [45, 49, 73, 91, 95, 116].

Наиболее часто в педиатрической практике встречаются отравления нейротропными ядами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) и лекарственными средствами, влияющими на сердечно-сосудистую систему [21, 26, 46, 49]. Среди нейротропных препаратов чаще всего встречаются отравления бензодиазепинами, а лидером среди НПВС является парацетамол, который широко используется в педиатрической практике [38, 46].

Отравления наркотическими и психотропными препаратами являются одной из глобальных медико-социальных проблем современного общества [113].

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2021 году 1 из 17 человек в возрасте от 15 до 64 лет принимал лекарственные препараты, при этом, если в 2011 г. это число составляло 240 млн., то к 2021 оно увеличилось на 23% и достигло 296 млн. человек (5,8% населения планеты в возрасте 15 – 64 лет).

Препараты на основе каннабиса за рубежом остаются наиболее употребляемыми лекарственными средствами, в 2021 г. их принимали 219

миллионов человек (4,3% взрослого населения мира). Около 60 млн. человек использовали опиоиды без медицинских показаний, 31,5 млн из которых употребляли опиаты, которые являются наиболее частой причиной летальных исходов, обусловленных смертельной передозировкой [116].

Ежегодно около 50 000 детей, проживающих в США, поступают в отделения неотложной помощи, в связи с тем, что они случайно проглотили потенциально опасное вещество, при этом около 9000 из них нуждаются в госпитализации. Наиболее частой причиной отравлений у детей до пяти лет, приводящих к летальному исходу, являются опиоиды. Доля отравлений, связанных с их употреблением, неуклонно растёт, они стали причиной 52,2% летальных исходов при отравлениях у детей в 2018 году по сравнению с 24,1% в 2005 году [42, 46].

По данным Н. Li et al. (2021) число непреднамеренных отравлений у детей в последние годы значительно сократилось, однако это не уменьшило количество смертельных случаев, при этом вероятность летального исхода от отравлений у детей от 0 до 5 лет одинакова, независимо от того, является ли токсическое вещество лекарственным препаратом или нет. С увеличением возраста ребёнка вероятность смертельных исходов при отравлениях ядами, которые не относятся к лекарствам значительно увеличивается, при этом в возрасте 6-12 лет отношение шансов составляет 2,38 (95% ДИ = 1,58, 3,58), а у детей 13-19 лет – 3,04 (95% ДИ = 2,51, 3,69) [111].

Крайне настораживающим обстоятельством является увеличение числа суицидальных попыток с применением лекарственных препаратов, которые явились причиной смертельных отравлений у 40,63% детей 6-12 лет и 48,66% у пациентов 13-19 лет. Смертельные исходы отравлений с целью суицида при использовании токсических веществ, не являющихся лекарствами у детей 13-19 лет, составили 31,15% [105, 111].

М. Junuzovic et al. (2022) продемонстрировали, что отравления в качестве метода суицида у детей и подростков встречаются в 4% случаев [79].

В ряде обсервационных исследований, посвящённых отравлениям у детей, были получены аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что

лекарственные препараты являются наиболее частой причиной тяжёлых отравлений у детей [45, 46, 56, 79, 89, 108, 109].

В настоящее время во всем мире отмечается рост нелегального использования метадона как наркотического средства, в связи с чем растет число пациентов с тяжелыми отравлениями этим синтетическим опиоидом. Злоупотребление метадоном приводит к развитию толерантности, психической, а затем и физической зависимости, при которой первичное влечение к наркотику дополняется вторичным влечением, обусловленным абстинентными симптомами [25, 46, 116].

Отравления метадоном являются потенциально опасными для жизни и могут стать причиной развития критических состояний и летальных исходов. По данным Американской Ассоциации Токсикологических Центров за период с января 2000 по декабрь 2008 года зарегистрировано 30 000 случаев употребления метадона, при этом 2186 пациентов были в возрасте до 6 лет и 20 из них скончались [18].

По данным Марсельского центра отравлений в период с апреля 2008 г. по апрель 2014 г. было зарегистрировано 87 случаев непреднамеренных отравлений у детей в возрасте до 18 лет с пятью летальными исходами [53].

По мнению Мохначева С.Ю. и Ширяевой Е.В. (2007), злоупотребление метадоном – одна из самых тяжелых форм опиоидной зависимости с быстрым развитием всех симптомов, трудно поддающаяся терапевтическому воздействию [12].

Метадон (6-диметиламино-4,4-дифенил-3-гептанон) является синтетическим заменителем опиодных алкалоидов (синтетическим опиоидом). Впервые был синтезирован в Германии в 1937 г. из диметиламин-2-хлорпропана и дифенилацетонитрила в качестве заменителя морфина и получил название «долофин» (dolor–от англ. «боль», fin–от франц. «утолять»). Впоследствии для его получения стали использовать дифенилбутансульфокислоту.

Являясь относительно дешевым и простым соединением для промышленного синтеза, он стал применяться в качестве замены более дорогого морфина для лечения интенсивной боли. Уже в 1940-х годах он был запущен в массовое

производство под торговым названием «Амидон», главным преимуществом которого, в отличие от морфина, была способность проявлять свое действие даже при пероральном применении [14, 18].

После второй мировой войны разработки по синтезу метадона оказались в распоряжении союзных войск и с 1954 года препарат стал известен под названием «метадон», а в 1964 году сотрудники Рокфеллеровского института медицинских исследований V. Dole и M. Nyswander предложили его использовать для заместительной терапии героиновой наркомании. Кроме этого, метадон широко применяется в лечебной практике для лечения хронической боли у онкологических пациентов. Существуют доказательства того, что он играет существенную роль в купировании нейропатической боли злокачественного происхождения, однако в педиатрии этот препарат чаще всего выступает в качестве токсического агента [82-84].

## 1.2. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Детский возраст является одним из наиболее значимых фактором риска, определяющих тяжесть и особенности течения острых отравлений в педиатрической практике. С одной стороны, в большинстве случаев они не требуют применения агрессивных методов интенсивной терапии и всё лечение направлено на стабилизацию жизненно важных функций, а с другой именно наличие анатомических, физиологических и метаболических особенностей лежит в основе тяжёлого течения при отравлении ядами и особо опасными токсикантами, хотя это бывает относительно редко [2, 5, 7, 8, 10, 11].

Одной из уникальных физиологических особенностей периода детства является то, что головной мозг ребёнка относительно незрел и его морфология не соответствует структурам взрослого человека.

В частности, к моменту рождения ребёнка в головном мозге окончательно сформировано только 25% клеток по сравнению со взрослыми, но уже к шести месяцам их количество достигает 66%, а к году – 100%, что свидетельствует о

чрезвычайно быстром развитии структур центральной нервной системы на первом году жизни.

Следует отметить, что несмотря на достигнутое физиологическое количество клеток, окончательная миелинизация проводящих путей продолговатого и спинного мозга отмечается к трём-пяти годам жизни, полное формирование всех клеточных структур больших полушарий завершается только к 10-12 годам жизни [10].

Обсуждая физиологические особенности ребёнка, нельзя не упомянуть и относительную незрелость дыхательного центра, в первую очередь, его пневмотаксической части, которая в норме обеспечивает регулярное дыхание и предотвращает апноэ, которое в условиях высокой интенсивности основного обмена и максимальной потребности в кислороде, может иметь катастрофические последствия [10].

Именно поэтому любое негативное воздействие на созревающие структуры ЦНС в первые годы жизни (отравление, травма, инфекция) может стать причиной тяжёлого необратимого повреждения головного мозга и когнитивной дисфункции.

С целью поддержания адекватной минутной вентиляции в условиях физиологически малых дыхательных объёмов, у детей раннего возраста отмечается тахипноэ, которое при тяжёлых отравлениях, сопровождающихся метаболическим ацидозом, значительно возрастает, что может стать причиной увеличения цены дыхания и быстрой декомпенсации, как дыхательной недостаточности, так и метаболических нарушений, что и лежит в основе развития декомпенсированных расстройств газового состава и кислотно-основного состояния крови. В первую очередь, это обусловлено тем, что прогрессирование метаболического ацидоза приводит к резкому снижению pH без компенсаторной гипервентиляции.

Необходимо отметить и то, что более высокое отношение объёма альвеолярной вентиляции к объёму функциональной остаточной ёмкости лёгких лежит в основе более быстрого всасывания токсикантов, поступающих через дыхательные пути (напр., угарный газ, продукты горения).

Учитывая, что большинство ядов и токсикантов в педиатрической практике поступают в организм ребёнка энтерально, нельзя не отметить некоторые особенности строения и функционирования желудочно-кишечного тракта.

В частности, в течение первого года жизни двигательная активность кишечника постепенно нарастает, при этом увеличивается частота, амплитуда и продолжительность сокращений, что способствует более быстрому продвижению токсиканта по желудочно-кишечному тракту и его всасыванию. В частности, для новорожденных характерно усиление перистальтики антрального отдела желудка, что приводит к его более быстрому опорожнению в течение первой недели жизни. Таким образом, с увеличением возраста ребёнка скорость всасывания водо- или жирорастворимого токсиканта увеличивается, а время, необходимое для достижения максимальной концентрации в плазме крови, уменьшается [6, 10].

В биотрансформации лекарственных препаратов принимают участие изоферменты цитохрома P450 и специфические транспортеры (гликопротеина-P), которые могут значительно изменить биодоступность лекарственных средств (ЛС), однако, их особенности у детей изучены недостаточно [7, 11].

В настоящее время известно, что активность эпоксидгидролазы и глутатионпероксидазы является возраст-независимой, в то время как уровень изофермента цитохрома P450 1A1 (CYP1A1) в энтероцитах увеличивается с возрастом, а активность глутатион-S-трансферазы снижается с периода раннего детства до подросткового возраста [7].

Уровень циркулирующих в плазме крови белков (альбумин  $\alpha_2$ -кислый гликопротеин) также влияет на распределение лекарств. Гипоальбуминемия, часто встречающаяся при различных заболеваниях нередко служит причиной увеличения «свободной» фракции препарата, которая обладает фармакологической активностью, что может способствовать реализации токсических эффектов препарата [11].

Наличие фетального альбумина, обладающего низкой аффинностью к лекарственным препаратам, являющимися кислотами (напр., барбитураты) и увеличение содержания эндогенных соединений (билирубин, свободные жирные



кислоты), способных вытеснить препарат из мест связывания у детей первых месяцев жизни, также вносит существенный вклад в увеличение «свободной» фракции препарата и его более выраженному эффекту [7, 11].

На всасывание лекарственных средств через кожу влияет толщина рогового слоя эпидермиса, степень его гидратации и скорость кровотока, поэтому у новорождённых и детей первого года жизни вероятность развития системных токсических эффектов при местном применении препаратов существенно выше [7].

Функционирование специфических транспортеров лекарств (гликопротеин-Р) оказывает несомненное влияние на поступление некоторых препаратов в органы и ткани. Например, гликопротеин-Р эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера препятствует транспорту лекарств в различные структуры ЦНС, перемещая их из эндотелиоцитов в сосуды [7, 11].

У новорожденных пассивная диффузия лекарственных препаратов в ЦНС является возраст-зависимой. Имеются данные, свидетельствующие о том, что именно скорость церебрального кровотока и плотности пор гематоэнцефалического барьера играют существенную роль в транспорте ЛС в структуры головного мозга [6, 10].

Незрелость системы биотрансформации лекарственных препаратов в печени и почках способствует кумуляции препаратов и реализации их побочных эффектов у детей раннего возраста. Наиболее ярким примером является, так называемый, «синдром серого ребёнка» у новорожденных при использовании хлорамфеникола.

Активность ферментов I и II фазы биотрансформации значительно отличается в зависимости от возраста. Например, такой изофермент цитохрома P450 как CYP3A7 преобладает в печени плода и защищает плод путем детоксикации таких соединений, как дегидроэпиандростерона сульфат и потенциально тератогенных производных ретиноевой кислоты. Его экспрессия достигает максимального уровня вскоре после рождения и затем постепенно снижается до очень низкой концентрации.

Онтогенез реакций II фазы биотрансформации изучен гораздо хуже, чем I фазы. Результаты небольшого количества исследований указывают на то, что

индивидуальные изоферменты глюкуронизилтрансферазы обладают уникальными профилями созревания, что приводит к соответствующим фармакокинетическим последствиям. В частности, глюкуронизация парацетамола у новорожденных и детей раннего возраста существенно ниже, чем у подростков и взрослых, в то время как глюкуронирование морфина имеет место даже у недоношенных новорождённых со сроком гестации 24 недели.

Для детей до десяти лет также характерен феномен более интенсивной элиминации ряда лекарственных препаратов, что свидетельствует о необходимости применения более высоких доз лекарственных препаратов в перерасчёте на вес тела. Установлено, что элиминация принятого внутрь 5-варфарина была достоверно выше у детей препубертатного возраста, чем у взрослых. Следовательно, маловероятно, что более интенсивную элиминацию лекарственных средств у детей раннего возраста можно объяснить исключительно диспропорциональным увеличением массы печени, учитывая, что последняя в процентном отношении к общей массе тела достигает максимального значения в возрасте между одним и тремя годами и к подростковому возрасту снижается до значений у взрослых [7, 11].

Увеличение скорости клубочковой фильтрации с возрастом зависит от нефрогенеза, который начинается в 9 недель и завершается к 36 неделям гестации с последующими постнатальными изменениями почечного и внутривисцерального кровотока. В норме скорость клубочковой фильтрации у доношенных новорожденных составляет 2-4 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ , но очень низка у недоношенных, составляя всего 0,6-0,8 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ . Обычно она достаточно быстро увеличивается в течение первых двух недель жизни и затем постоянно повышается, достигая к первому году жизни уровня взрослых. Канальцевая секреция лекарственных средств также достаточно незрелая при рождении и достигает уровня взрослых в течение первого года жизни.

Описанные онтогенетические изменения функций почек могут в значительной степени изменять выведение лекарственных средств и, таким

образом, служить одним из факторов риска передозировки и отравлений у детей раннего возраста.

Ключевой особенностью метаболизма детского возраста является высокая вероятность нарушений углеводного баланса, причём в условиях критического состояния могут встречаться как гипо-, так и гипергликемия [7, 11].

Вероятность развития гипогликемии, по сравнению с гипергликемией, наиболее высока, что, вероятнее всего, связано с малыми запасами гликогена в печени и относительной незрелостью ферментативных систем, катализирующих реакции промежуточного обмена.

Чаще всего умеренно выраженная гипогликемия отмечается при отравлении гипогликемическими средствами для энтерального применения (препараты сульфанил-мочевины, меглитиниды, метформин), салицилатами,  $\beta$ -блокаторами, этанолом и метадоном [11, 17, 27, 84, 115]. Также гипогликемия нередко отмечается при передозировке инсулина [10].

Следует отметить, что хотя все указанные препараты способны вызывать гипогликемию тяжёлой степени, особенно у детей раннего возраста, её негативные последствия в педиатрии практически не встречаются [78].

Watson C.J. et al. (2023), проанализировав 35 436 случаев отравлений  $\beta$ -блокаторами в период с 2000 по 2020 г. установили, что гипогликемия имела место лишь у 109 (0,3%) детей. Летальные исходы были зарегистрированы только у четырёх пациентов старше десяти лет, которые проглотили лекарственные препараты осознанно и у которых была остановка кровообращения на догоспитальном этапе [115].

Гипергликемия при острых отравлениях у детей чаще всего встречается в крайне тяжёлых случаях, когда на догоспитальном этапе регистрируется остановка кровообращения, отмечаются выраженные гемодинамические нарушения и пациент нуждается в постоянной инфузии катехоламинов. Чаще всего токсикантами в данной ситуации выступают опиаты, опиоиды, метамфетамин и амитриптилин [2, 8, 11, 12, 13, 18, 43, 55, 59, 85].

### 1.3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ У ДЕТЕЙ

Клинические симптомы острых отравлений у детей весьма неспецифичны и зависят от свойств и тропности токсикантов к системам органов [86, 92, 107].

Самым частым проявлением является синдром полиорганной дисфункции с преимущественным поражением трёх систем органов: центральной нервной, дыхательной и гепатобилиарной. При отравлениях сердечно-сосудистыми препаратами и остановке кровообращения нередко отмечаются выраженные гемодинамические нарушения с развитием реперфузионных парадоксов и полиорганной недостаточности [2, 9, 11, 16, 46].

#### *Дисфункция центральной нервной системы*

Угнетение сознания чаще всего встречается при отравлениях такими токсикантами, как этанол, анксиотики, антидепрессанты и антипсихотические средства, которые обладают высоким уровнем тропности к структурам центральной нервной системы. Одной из причин частого поражения ЦНС в структуре отравлений у детей является высокое содержание липидов во всех отделах нервной системы и её обильная васкуляризация [2, 9, 11].

Хотя угнетение сознания и дисфункция ЦНС достаточно часто встречаются при отравлениях у детей, они не оказывают значительного влияния на течение отравления и его исход по сравнению с черепно-мозговой травмой, метаболическим поражением головного мозга и др., что является существенным отличием токсической комы от коматозных состояний другого генеза.

Расстройства сознания, в большинстве случаев, являются функциональными и обратимыми, поскольку обусловлены кратковременным изменением активности одного или нескольких нейротрансмиттеров (ГАМК, серотонин, дофамин и др.). Тяжёлое поражение ЦНС чаще всего отмечается при употреблении токсиканта в больших дозах и его длительном воздействии, когда развиваются тканевая или смешанная гипоксия. Самые плохие неврологические исходы острых отравлений у детей отмечаются при позднем выявлении, уже после остановки кровообращения и проведения сердечно-лёгочной реанимации, когда возникает аноксическое или ишемическое повреждение головного мозга [8, 10].

Самым тяжёлым вариантом угнетения сознания является кома, которая наиболее опасна у детей в возрасте до семи лет, поскольку вероятность развития когнитивной дисфункции и расстройств психического развития крайне высока [75].

Частота комы токсического генеза, по данным разных авторов, находится в диапазоне от 5 до 28,9%. В проспективном обсервационном исследовании Ahmad J. et al. (2015) её частота составила 11,5% от всех случаев нетравматической комы [87].

О токсической коме следует подумать при исключении всех других, более очевидных причин угнетения сознания, особенно у детей первых трех-пяти лет и пациентов подросткового возраста. Наиболее клинически значимым отличием комы токсического генеза от угнетения сознания другой этиологии, является отсутствие менингеальной и патологической неврологической симптоматики, однако, в случаях гипогликемии она тоже может быть.

Нередко на фоне комы у пациентов отмечаются судороги, которые чаще всего бывают тонико-клоническими и могут выступать в качестве маркера степени тяжести отравления. При тяжёлых отравлениях иногда развивается эпилептический статус [2, 9, 11].

Прогноз в большинстве случаев токсической комы весьма благоприятный, частота летальных исходов при изолированном отравлении седативными препаратами не превышает 1%. Маркерами неблагоприятного исхода являются отсутствие корнеального рефлекса спустя сутки лечения в ОРИТ, отсутствие открывания глаз на просьбу на третий день лечения, угнетение фотореакции зрачков и окуловестибулярного рефлекса в течение одной недели, патологический мышечный тонус, отсутствие спонтанного движения глаз и биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии. Некоторые токсичные вещества могут вызывать длительную кому (> 100 ч) с периодами транзиторного возбуждения, что рядом авторов описывается как циклическая кома (барбитураты, карбамазепин, клоназепам и др.). В отдалённом периоде токсической комы возможны кратковременные изменения памяти и амнезия.

### *Острая дыхательная недостаточность*

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) – наиболее частая причина госпитализации пациентов с острыми отравлениями в ОРИТ [2, 8, 11, 46].

Абсолютными показаниями для лечения в условиях ОРИТ являются наличие признаков обструкции дыхательных путей, респираторного дистресса (тахии или брадипноэ) и патологические изменения газового состава крови ( $paO_2 < 80$  мм рт. ст. на фоне оксигенотерапии через лицевую маску,  $pH < 7,25$  и  $paCO_2 > 60$  мм рт. ст.).

Чаще всего ОДН обусловлена гиповентиляцией центрального генеза, которая нередко возникает при нелегальном употреблении наркотиков и алкоголя, передозировке психотропных препаратов, основными из которых являются транквилизаторы и трициклические антидепрессанты. Одной из причин депрессии дыхания являются отравления фосфорорганическими соединениями (ФОС), растительными алкалоидами и атропином [69, 94].

Обструкция дыхательных путей на фоне отёка гортани является еще одним механизмом ОДН, возникающей при отравлении агрессивными кислотами и щелочами. При отравлениях ФОС и симпатомиметиками обструкция дыхательных путей (ДП) в большинстве случаев обусловлена гиперсекрецией мокроты и бронхореей.

Острый респираторный дистресс-синдром при острых отравлениях может возникать при интоксикациях  $\alpha$ -нафтилтиомочевинной, фосфор- и хлорсодержащими соединениями, угарным газом, аммиаком или сероводородом. Ухудшение оксигенации может быть обусловлено употреблением гемолитических ядов и токсикантов, вызывающих образование аномальных форм гемоглобина (метгемоглобин, карбоксигемоглобин, сульфгемоглобин), что сопровождается уменьшением кислородной ёмкости крови и нарушением тканевого дыхания. Нередко ингибирование метаболизма клеток отмечается при отравлениях цианидами, сероводородом и плавиковой кислотой.

На фоне прогрессирующей гиповентиляции и декомпенсированного респираторного ацидоза отмечается усугубление явлений отёка головного мозга и

внутричерепной гипертензии, клиническими проявлениями которых являются угнетение сознания и судороги. Именно прогрессирование явлений острой церебральной недостаточности на фоне ОДН является несомненным основанием для проведения инвазивной искусственной вентиляции лёгких [94].

#### *Дисфункция сердечно-сосудистой системы*

Поражение сердечно-сосудистой системы при острых отравлениях у детей встречается достаточно редко и чаще всего отмечается при передозировке кардиотропных и кардиотоксичных лекарственных препаратов, являясь маркером тяжести состояния [21, 26, 85]. Наиболее частым клиническим проявлением кардиоваскулярной дисфункции являются тахи- и брадиаритмия, которые чаще всего возникают при отравлении такими токсикантами и лекарственными препаратами, как трициклические андидепрессанты,  $\alpha_2$ -адреномиметики,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, М-холиномиметики, фосфорорганические соединения и многие другие. Самые выраженные кардиотоксические эффекты отмечаются при передозировке местных анестетиков [94].

#### *Острая печёночная и почечная недостаточности*

Острая печеночная недостаточность – синдром полиорганного поражения, характеризующийся печеночной коагулопатией (протромбиновое время более 15 с или МНО более 1,5), не поддающийся коррекции витамином К при наличии клинических проявлений печеночной энцефалопатии. При увеличении протромбинового времени более 20 с или МНО более 2,0 наличие клинических признаков печеночной энцефалопатии необязательно [40, 76].

Чаще всего острая печёночная недостаточность возникает при отравлениях или передозировке таких лекарственных препаратов, как парацетамол, карбамазепин, ингибиторы МАО, нестероидные противовоспалительные средства, салицилаты и вальпроевая кислота [2, 9, 11, 19, 40, 41, 76]

Основными критериями диагностики острой печёночной недостаточности при передозировке парацетамолом являются угнетение сознания, гипогликемия, гиперлактатемия, увеличение международного нормализованного отношения

более трёх со снижением рН менее 7,3 и концентрацией бикарбоната в плазме крови менее 18 ммоль/л. Одним из проявлений отравлений парацетамолом может быть и острое повреждение почек.

На основании вышеизложенного можно утверждать, что ключевые звенья патогенеза синдрома полиорганной дисфункции при острых отравлениях тяжёлой степени у детей включают патологические процессы, представленные на рисунке.

1.

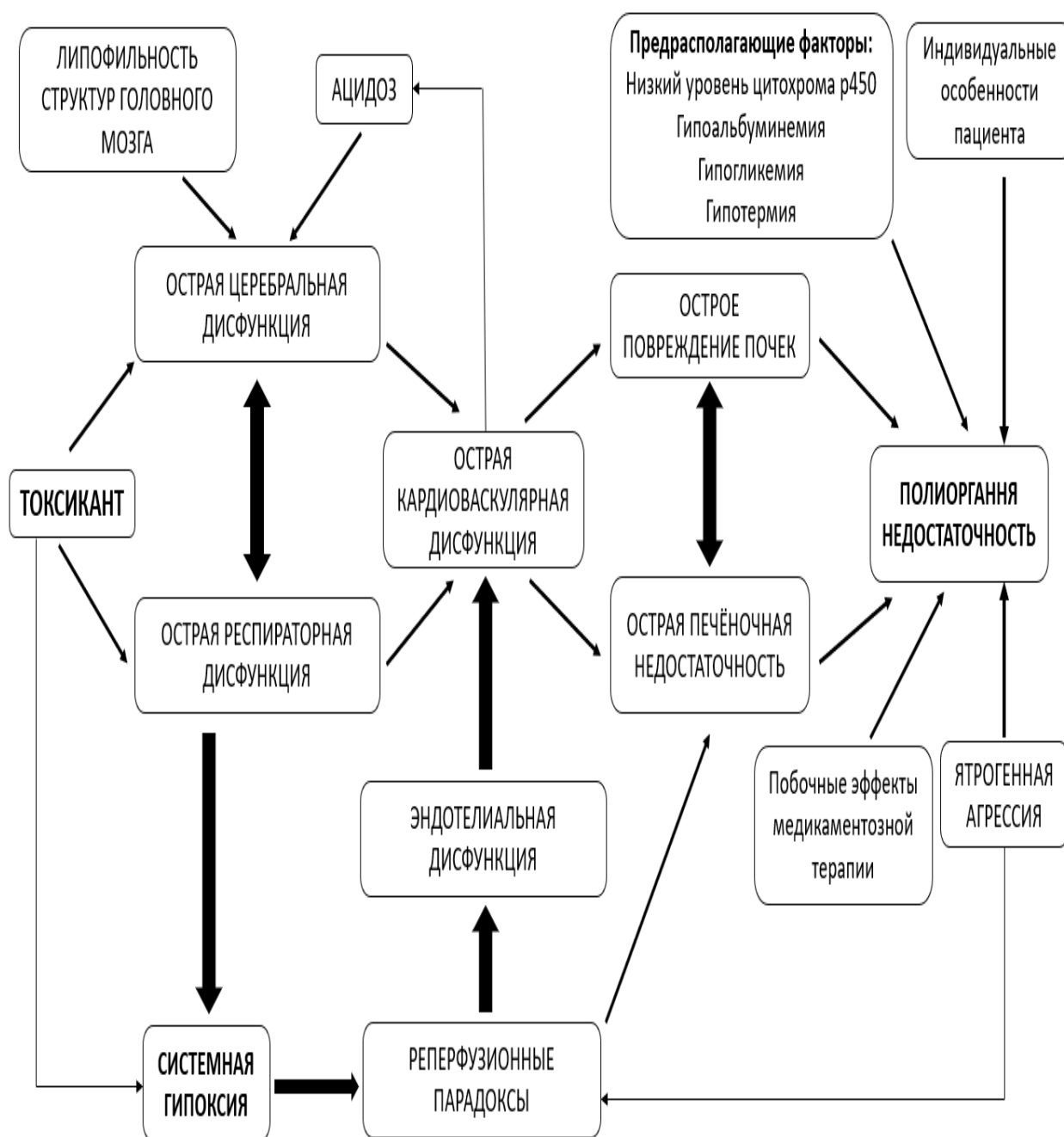


Рисунок 1 – Патогенез синдрома полиорганной дисфункции при отравлениях тяжёлой степени у детей



#### 1.4. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Установлено, что наиболее тяжелые случаи отравлений у детей сопровождаются угнетением сознания и тяжёлыми расстройствами дыхания, которые чаще всего отмечаются при случайном или преднамеренном употреблении психотропных лекарственных препаратов, среди которых основными являются бензодиазепины, барбитураты, трициклические антидепрессанты, опиаты и алкоголь [2, 9, 11, 46].

Основной задачей в этих случаях является эффективное обеспечение проходимости дыхательных путей и поддержание адекватного внешнего дыхания, однако при отравлениях цианидами, сероводородом и коррозивными веществами дыхания методом «рот в рот» следует избегать. Ранняя интубация трахеи позволяет значительно снизить риски аспирации, аспирационной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома [2, 9, 11, 93, 94]. При необходимости промывания желудка у пациентов без сознания оно выполняется только после интубации трахеи.

При угнетении сознания до уровня комы и наличии острой дыхательной недостаточности инвазивная искусственная вентиляция лёгких является единственным патогенетически обоснованным методом лечения внутричерепной гипертензии и отёка головного мозга, поскольку позволяет устранить гипоксемию и нормализовать тонус церебральных сосудов. В тоже время далеко не всякий пациент с угнетением сознания на фоне отравления будет требовать интубации трахеи, поскольку на фоне адекватной терапии, направленной на элиминацию токсиканта, у большинства пациентов отмечается восстановление ясного сознания [93, 94]. Одной из причин угнетения сознания у пациентов с отравлениями является и гипогликемия, которая должна быть устранена незамедлительно, сразу после выявления.

При остром отравлении салицилатами инвазивная ИВЛ с поддержанием напряжения углекислого газа в крови в пределах референсных значений ассоциирована с высоким риском увеличения концентрации салицилатов в

структурах ЦНС, поэтому еще до интубации трахеи следует начать ощелачивающую терапию раствором гидрокарбоната натрия и гипервентиляцию через лицевую маску, чтобы предотвратить прогрессирование метаболического ацидоза и увеличение уровня салицилатов в головном мозге [2, 9, 11, 94].

В случаях токсической комы неясного генеза для дифференциальной диагностики за рубежом используют так называемые «коктейли», обязательно включающие в себя кислород, глюкозу, налоксон и тиамин, однако, целесообразность их применения вызывает сомнения [93, 94]. В настоящее время с этой целью наиболее широко используют флумазенил и налоксон, эффективность которых как антидотов, бензодиазепинов и опиатов, не вызывает сомнений. При использовании флумазенила при подозрении на отравление бензодиазепинами реверсия токсических эффектов последних и полное восстановление сознания отмечаются уже через одну-две минуты после введения.

Налоксон является конкурентным опиоидным антагонистом, который блокируя  $\mu$ -рецепторы, устраняет токсические эффекты опиоидов в течение 2 мин после введения. Отсутствие терапевтического ответа в течение 15 минут после введения требует поиска другой причины комы.

При наличии судорог у пациентов токсикологического профиля все усилия должны быть направлены на обеспечение доставки и потребления кислорода головным мозгом. Препаратами первой линии для купирования судорог являются бензодиазепины (диазепам, лоразепам или мидазолам), которые лучше всего вводить внутривенно. По мнению многих клиницистов лоразепам следует рассматривать в качестве препарата выбора, поскольку рецидивы судорог после его применения крайне редки. При отсутствии эффекта от бензодиазепинов следует использовать производные барбитуровой и вальпроевой кислот. При эпилептическом статусе защита мозга от гипоксически-ишемического повреждения обеспечивается путём медикаментозной комы, для поддержания которой используют тиопентал натрия или пропофол. В случае судорог, обусловленных передозировкой противотуберкулёзными препаратами, в качестве антидота и противосудорожного лекарственного препарата используют витамин

$B_1$ , который вводится из расчёта 1 г на грамм изониазида, максимальная доза составляет пять грамм.

При отравлениях противоаритмическими и другими сердечно-сосудистыми препаратами, обладающими отрицательным ино- и хронотропными эффектами жизнеугрожающим синдромом является недостаточность кровообращения, что требует проведения агрессивной вolemической нагрузки и применения вазопрессоров, основными из которых являются норэпинефрин или фенилэфрин. Коррекция гипо- и гиперкалиемии, а также гипогликемии являются одной из приоритетных задач догоспитального этапа. Необходимо быть готовыми к длительной реанимации и протезированию основных функций организма до полной элиминации яда.

Специфическая терапия включает в себя удаление невсосавшегося яда, элиминацию яда, циркулирующего в сосудистом русле и применение специфических антидотов.

Для удаления невсосавшегося яда, поступившего в организм, чаще всего, как во взрослой, так и в педиатрической практике, применяют промывание желудка, однако рутинное использование данной манипуляции в настоящее время не рекомендуется, поскольку сопряжено с высоким риском развития различных осложнений, в том числе гипотонической дегидратации, отёка головного мозга, гипокалиемии и нарушений ритма сердца. Также следует избегать провоцирования рвоты и применения слабительных средств.

Одной из наиболее эффективных стратегий при различных отравлениях, в том числе и парацетамолом, передозировка которого достаточно часто регистрируется в педиатрической практике, является использование активированного угля в дозе 1,0-1,5 г/кг в ближайшие 1-2 часа после употребления токсиканта [2, 9, 11, 46].

В ряде случаев оправдано применение кишечного лаважа, особенно при употреблении лекарств, растворяющихся в кишечнике и при поступлении пациента в стационар спустя два часа и более после отравления [2, 9, 11, 46, 94]. Он особенно оправдан при отравлении железом, препаратами лития и гиперкалиемии. Данная

методика категорически противопоказана при тяжёлых нарушениях гемодинамики и кишечной непроходимости.

Для максимально быстрой элиминации яда из организма также применяются активированный уголь в максимальной дозе, поддержание алкалоза и экстракорпоральные методики гемокоррекции. Активированный уголь назначается в дозе 50-100 г взрослым и 25-50 г – детям.

Поддержание щелочной среды мочи ( $\text{pH} \geq 7,5$ ) чаще всего используется при отравлениях кислотами и их производными (салицилатами, НПВС и др.), трициклическими антидепрессантами, нейролептиками и антиконвульсантами при отсутствии показаний для гемодиализа. С этой целью применяется натрия гидрокарбонат, который назначается в дозе 1-2 ммоль/кг для поддержания pH крови в диапазоне 7,45 – 7,55. Одновременно с подщелачиванием мочи применяется методика форсированного диуреза, при котором почасовой темп диуреза не должен быть ниже 3-6 мл/кг/час, что особенно оправдано при отравлении фенobarбиталом и гербицидами. Самым частым осложнением форсированного диуреза является гипокалиемия, что требует экстренной дотации калия [2, 9, 11, 94].

Экстракорпоральные методики гемокоррекции, в частности гемодиализ, особенно оправданы при отравлениях водорастворимыми лекарственными препаратами с низкой молекулярной массой, небольшими объемами распределения и плохо связывающимися с белками. Экстракорпоральная мембранная оксигенация чаще всего используется при тяжёлых отравлениях парацетамолом, барбитуратами, карбамазепином, дигоксином, метформином, метанолом, салицилатами, теофиллином, трициклическими антидепрессантами, вальпроевой кислотой, этиленгликолем [21, 30, 47, 48, 56, 57, 65, 69, 70, 71, 112].

При наличии артериальной гипотензии применяют постоянную вено-венозную гемофильтрацию или непрерывный вено-венозный гемодиализ [2, 8, 10].

При острой печёночной недостаточности наиболее распространёнными технологиями экстракорпоральной гемокоррекции являются системы рециркуляции молекулярного адсорбента (MARS – molecular absorbent recirculating

system), сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (FPSA – fractionated plasma separation and adsorption).

MARS – метод гемодиализа, который сочетает в себе селективное удаление токсинов, связанных с альбумином и растворимых в воде. В качестве диализата используют 20% раствор альбумина, а диализатор представлен полупроницаемой мембраной. При контакте с полимерами мембраны связывающая способность альбумина значительно увеличивается, что и лежит в основе терапевтических эффектов данной методики. Через мембрану кровь пациента контактирует с раствором альбумина, и связанные с альбумином токсины проникают через мембрану и попадают в диализат, их перенос осуществляется за счет имеющегося градиента концентрации между кровью пациента и раствором альбумина. После детоксикации раствор альбумина вновь поступает в систему циркуляции, вступая в контакт с кровью пациента. Несколько небольших рандомизированных контролируемых исследований и исследований «случай-контроль» у взрослых показали значительное улучшение, как по заболеваемости, так и по смертности, у пациентов, где применялась данная методика, хотя у детей такие исследования отсутствуют [93].

Методика сепарации и адсорбции фракционированной плазмы, реализованная в аппарате «Prometheus®» основана на выделении фракции собственного альбумина из плазмы пациента, его детоксификации методом прямой адсорбции с одновременным гемодиализом, что позволяет удалять из кровотока пациента как водорастворимые яды, так и токсиканты, способные связываться альбумином.

Первоначально эти методы использовались в гепатологии, однако, впоследствии они стали применяться и для лечения острых отравлений, протекавших с печеночной недостаточностью или без нее. Основной терапевтический эффект данных методик обусловлен элиминацией токсических субстанций, связанных с альбумином. Существует несколько сообщений об успешном использовании этих методов детоксикации при отравлениях грибами,

парацетамолом, фенитоином, теофиллином, дилтиаземом и блокаторами кальциевых каналов.

Специфические конкурентные антидоты чаще всего применяются при отравлениях опиоидами (налоксон), блокаторами кальциевых каналов (препараты кальция), парацетамолом (ацетилцистеин) и др., хотя нельзя не отметить, что количество антидотов крайне мало [35, 81, 100, 101]. Ацетилцистеин является универсальным антидотом при отравлениях любыми гепатотоксичными препаратами [2, 7, 9, 11, 28].

### 1.5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ В ПЕДИАТРИИ

Оценка тяжести и прогнозирование течения острых отравлений у детей при поступлении пациентов в отделения неотложной помощи и интенсивной терапии являются одними из ключевых задач, которые необходимо решить всем специалистам, участвующим в оказании помощи, в максимально короткие сроки, что позволит принять правильное тактическое решение и начать адекватную терапию.

А. Gurbanov et al. (2023), проанализировав 4653 случаев отравлений у детей в период с 2010 по 2020 г. установили, что только лишь 436 (9,4%) пациентов нуждались в лечении в ОРИТ. Наиболее частой причиной отравлений было непреднамеренное употребление лекарственных препаратов (81,9% случаев), проглатывание нескольких средств имело место в 38,5%. Чаще всего в качестве токсикантов выступали психотропные препараты, у 56,5% пациентов отмечались клинические проявления поражения центральной нервной системы, а 55% детей имели патологические изменения со стороны желудочно-кишечного тракта. Более 68%, поступивших в педиатрические ОРИТ, не нуждались в медикаментозной терапии, однако 71,5% из тех, кто потребовал применения медикаментов, имели признаки поражения внутренних органов. С помощью многофакторного регрессионного анализа установлено, что назначение антидотов до поступления

пациента в ОРИТ было независимым предиктором необходимости медикаментозной поддержки в стационаре (отношение шансов: 25,6,  $p < 0,05$ ) [55].

В исследовании, посвящённом поиску предикторов неблагоприятного течения острых отравлений угарным газом у детей, было установлено, что ими являются низкая оценка по шкале комы Глазго, выраженный лейкоцитоз и увеличение уровня тропонина в крови [98].

G. Suryanarayana et al. (2021) установили, что независимыми факторами риска неблагоприятного исхода при укусах змей являются возраст ребёнка менее пяти лет, сохраняющаяся двигательная активность пациента после укуса змеи, отсутствие турникета на конечности (при укусах гадюки обыкновенной не используется), длительность от момента укуса до введения специфической сыворотки более шести часов, наличие следов от укуса, нейропаралитический яд и необходимость введения дополнительных доз сыворотки [105].

M. Samprathi et al. (2020) установили, что факторами риска неблагоприятного исхода при нейропаралитическом синдроме, возникающем на следующее утро после укуса змей являются ранний возраст, наличие птоза, остановка сердца на момент обращения за медицинской помощью и отсутствие возможности лечения пациента в ОРИТ с проведением адекватной респираторной поддержки, хотя ни один из этих факторов не был независимым [63].

При укусах скорпионами факторами риска неблагоприятного исхода являются гипергликемия и увеличение концентрации свободных жирных кислот в крови, которые имели место у всех умерших пациентов. Установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией свободных жирных кислот в крови и наличием сердечной недостаточности на фоне выраженной гипергликемии и лейкоцитоза [97].

R. Prasad et al. (2020) полагают, что эхокардиографические признаки дисфункции миокарда сопоставимы по клинической и прогностической значимости с уровнем биомаркеров повреждения миокарда (тропонин I, креатинфосфокиназа, BNP), что позволяет их успешно применять в клинической практике для принятия решения о необходимости агрессивной терапии [60].

A.F. Sharif et al. (2022), предприняв попытку установить прогностическую значимость шкал PEWS (pediatric early warning system) и DROOL (drooling reluctance oropharynx others leukocytosis) у детей с отравлениями сильными кислотами и щелочами продемонстрировали, что область проживания пациентов (город / село), температура тела, частота дыхания, наличие рвоты, ожогов кожи и слизистых оболочек, более за грудиной, респираторного дистресса и другие клиничко-лабораторные признаки (оценка по шкале комы Глазго, концентрация бикарбоната, общего билирубина в крови, анемия, лейкоцитоз, наличие свободной жидкости в плевральной полости) являются значимыми предикторами ожога пищевода ( $p < 0,05$ ).

Шкалы DROOL и PEWS были наиболее значимыми предикторами химических повреждений пищевода с достаточной прогностической мощностью (отношение шансов 1,76 (0,97 – 3,17) и 0,47 (0,21 – 0,99) для PEWS и DROOL соответственно).

При оценке по шкале DROOL менее 6,5 баллов она может превосходно прогнозировать повреждения пищевода ( $AUC = 0,931$ ; чувствительность – 91,7%; специфичность – 72,5%; общая точность 91,3%). При оценке по шкале PEWS более 6,5 баллов её прогностическая способность в отношении неблагоприятных исходов также является достаточно значимой ( $AUC = 0,893$ ; чувствительность – 94,4%; специфичность – 71,9%; общая точность 89,3%), хотя лучше всего она отражает необходимость лечения в ОРИТ. Авторы приходят к заключению, что обе шкалы могут одинаково успешно использоваться для оценки риска повреждений пищевода у детей при случайном проглатывании едких жидкостей [68].

A.F. Sharif et al. (2024) установили, что при острых отравлениях антипсихотическими препаратами в качестве инструмента для оценки степени тяжести и прогнозирования исхода отравления целесообразно использовать рейтинговую шкалу дистонии (Global Dystonia Rating Scale, GDRS). Оценка по шкале менее двадцати баллов была ассоциирована с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Установлено, что при отравлениях типичными антипсихотиками чаще отмечались их кардиотоксические эффекты ( $p = 0,042$ ),



увеличение длительности комплексов QRS ( $p = 0,005$ ) и необходимость лечения в ОРИТ ( $p = 0,000$ ). На основании полученных результатов авторы делают вывод, что шкала GDRS обладает большей прогностической мощностью по сравнению со шкалой PSS и лучше оценивает риск кардиотоксичности, увеличения длительности комплекса QRS и манифестации дыхательной недостаточности для всех поколений антипсихотических препаратов – AUC = 0,937, 0,963 и 0,941 соответственно [67].

В исследовании, посвящённом анализу прогностической способности шкал Rapid Emergency Medicine Score (REMS) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) для оценки риска неблагоприятного исхода при острых отравлениях парафенилендиамином установлено, что шкала REMS продемонстрировала самое высокое отношение шансов ( $OR = 1,91$ ;  $p < 0,001$ ) и лучшую дискриминационную способность (AUC = 0,918; общая точность 91,8%) в прогнозировании летальных исходов по сравнению со шкалой SOFA, однако последняя обладала большей точностью при оценке риска развития осложнений ( $OR = 4,97$ ;  $p = 0,001$ ; AUC = 0,913; общая точность 84,7%). Авторы полагают, что REMS – простая шкала, основанная на клинических признаках, которая точно предсказывает смертность, тогда как оценка SOFA более точна при прогнозировании осложнений при острых отравлениях парафенилендиамином [37].

S.T. Chang et al. (2019) установили, что при острых отравлениях метанолом у взрослых фактором риска летального исхода является острое повреждение почек, наличие которого ассоциировано с увеличением риска летального исхода приблизительно в двадцать раз [39].

На основании анализа источников литературы и представленной информации можно сделать следующие выводы:

1. Отсутствуют международные мультицентровые обсервационные исследования, отражающие истинную картину по эпидемиологии острых отравлений тяжёлой степени у детей;
2. Отсутствуют работы, посвящённые оценке степени выраженности полиорганной дисфункции у детей с острыми отравлениями тяжёлой степени, нуждающихся в лечении в ОРИТ.

3. Имеются лишь единичные исследования, оценивающие мероприятия интенсивной терапии и их эффективность при острых отравлениях у детей
4. Работы, оценивающие факторы риска неблагоприятного исхода при острых отравлениях у детей тяжёлой степени весьма немногочисленны, а представленные в них результаты крайне гетерогенны, что обусловлено особенностями популяций пациентов и дизайна исследования.
5. Количество работ, посвящённых проблеме прогнозирования исходов острых отравлений тяжёлой степени у детей за последние пять лет относительно невелико и, как в отечественных, так и в зарубежных реферативных базах данных не превышает пятидесяти штук, при этом нет ни одного исследования, где была бы предпринята попытка создания прогностической модели для оценки риска неблагоприятного исхода, что и послужило основанием для настоящего исследования.

## ГЛАВА 2

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. 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
- Пациенты с 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.

Отравления тяжелой степени наиболее часто вызывали метадон (24%), депримирующие средства (нейролептики, трициклические антидепрессанты, прекурсоры ГОМК, противосудорожные препараты) – 24%, этанол (22%) и психодислептики (каннабиноиды, амфетамины, спайс, грибы) – 18%, прочие средства (12%)–миорелаксанты (баклофен, сирдалуд), ЛС, влияющие на ССС (пропафенон, клофеллин, анаприлин, циннаризин), деконгестанты (нафтизин), антигистаминные средства (зиртек, димедрол), антимиметики (драмина, церукал), ЛС, влияющие на реологию крови (трентал), НПВС (парацетамол), местные анестетики (лидокаин, бензокаин), цианид.

## 2.2 МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО, ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам, включённым в исследование, на протяжении всего лечения в ОРИТ, проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее в себя:

- кардиореспираторный мониторинг
- термометрию
- клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов)
- общий анализ мочи
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, общая амилаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, глюкоза, натрий, калий, кальций, хлор)
- коагулограмму (активированное парциальное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена)
- анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной и венозной крови ( $pH$ ,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $SvO_2$ ,  $HCO_3^-$ ,  $BE$ , лактат)
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (по показаниям)
- нейросонографию с дуплексным сканированием сосудов головного мозга, компьютерную томографию (по показаниям)
- эхокардиографию (по показаниям)
- электрокардиографию, оценка интервалов  $RQ$ ,  $QT$
- Токсикологическое исследование биологических жидкостей на определение токсиканта (моча, кровь), количественное определение этанола (кровь, моча).

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

Лабораторные исследования проводили в клинико-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 [5]:

$$\text{Индекс оксигенации} = \frac{MAP \times FiO_2 \times 100\%}{paO_2}$$

где MAP – среднее давление в дыхательных путях,  $FiO_2$  – фракция кислорода во вдыхаемой смеси,  $paO_2$  – напряжение кислорода в артериальной крови.

Степень агрессивности катехоламиновой поддержки оценивали с помощью катехоламинового индекса, который рассчитывали по формуле [114]:

Катехоламиновый индекс = дофамин, мкг/кг/минуту + добутамин, мкг/кг/минуту + адреналин, мкг/кг/минуту  $\times 100$  + норадреналин, мкг/кг/минуту  $\times 100$

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

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

При наличии гемодинамических нарушений и подозрении на поражение сердца 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 [4].

Кроме этого, оценивали время от момента отравления до появления первых симптомов, время экспозиции и время от момента отравления до восстановления сознания.

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

В зависимости от особенностей клинико-лабораторного статуса пациенты были распределены на две группы: с благоприятным и неблагоприятным течением отравления.

В основу легли семь критериев тяжести:

- наличие полиорганной дисфункции
- наличие судорог
- необходимость проведения ИВЛ
- коагулопатии (ПТИ < 67%).
- ацидоз со снижением pH < 7,25
- концентрация лактата > 2,5 ммоль/л
- $SpO_2/FiO_2 < 300$

При наличии пяти и более признаков, пациента относили в группу с неблагоприятным течением отравления.

## 2.3 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 (зондовое промывание желудка, очистительная клизма, энтеросорбция, введение слабительных), инфузионная терапия в режиме гипергидратации в первые сутки;

- поддержание среднего артериального давления на верхней границе возрастных референсных значений 241 (92%) пациентам проводилась лишь волемиическая поддержка, 21 (8%) детям потребовалось постоянная инфузия инотропных и вазопрессорных препаратов);
- поддержание осмолярности плазмы крови на верхней границе нормы (не ниже 270 – 280 мОсмоль/л);
- контроль баланса жидкости (отношение диуреза к введённому объёму не менее 70–80%); петлевые диуретики (фуросемид) – по показаниям;
- противосудорожная терапия (по показаниям);
- профилактика, лечение отека мозга (осмодиуретики)
- антидотная терапия (налоксон)
- антигипоксанты (цитофлавин, реамберин)
- церебропротекция (актовегин, элькар, ноотропы)
- кардиопротекция (неотон, рибоксин)
- профилактика стрессовых язв ( $H_2$ -гистаминоблокаторы, блокаторы протонной помпы)
- гепатопротекторы (гептрал, гепа-мерц, эссенциале, ремаксол)

При гипокоагуляции тяжелой степени и наличии геморрагического синдрома проводили трансфузию свежзамороженной плазмы.

При наличии полиорганной недостаточности в 9 (3,4%) случаях применяли методы экстракорпоральной гемокоррекции (продленные процедуры гемофильтрации, гемодиализации).

## 2.4. СТРУКТУРА ФОРМАЛИЗОВАННОЙ КАРТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных в работе задач была разработана формализованная карта обследования пациентов, которая была трансформирована в электронную базу данных в среде программных средств пакета Microsoft Office (Excel 2003).

Формализованная карта состояла из четырех блоков, в которых содержалось 125 характеристик, отражающих паспортные данные ребенка, анамнез и



особенности течения заболевания, данные физикального и лабораторного обследования, мероприятия интенсивной терапии в первые, третьи и пятые сутки лечения в ОРИТ.

1) Паспортные данные (фамилия, пол, возраст, масса тела, номер истории болезни, диагноз) – 7 характеристик;

2) Исход заболевания – дата поступления в ОРИТ, длительность лечения в ОРИТ, длительность ИВЛ, длительность стационарного лечения и исход) – 5 характеристик;

3) Клинический статус:

- Центральная нервная система: уровень сознания по ШКТГ, шкале Глазго-Питтсбург, FOUR– 3 характеристики;
- Сердечно-сосудистая система: ЧСС, систолическое и диастолическое АД, среднее АД, индекс Альговера-Бури – 5 характеристик;
- Дыхательная система: характеристика спонтанного дыхания, сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке, индекс оксигенации Горовица– 3 характеристики;
- Мочевыделительная система: почасовой темп диуреза – 1 характеристика
- Термометрия – 1 характеристика

4) Лабораторное обследование: концентрация гемоглобина, величина гематокрита, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови, концентрация глюкозы крови, уровень электролитов, общего белка, альбумина, общей амилазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, показатели коагулограммы, концентрация лактата в сыворотке крови, показатели газов и кислотно-основного состояния крови, концентрация креатинина и мочевины в плазме крови – всего 31 характеристика;

4) Токсико-химический анализ мочи и крови

5) Инструментальное обследование: электрокардиография, эхокардиография, нейросонография с дуплексным сканированием сосудов, компьютерная томография – всего 5 характеристик;

6) Мероприятия интенсивной терапии: характеристика инфузионно-трансфузионной терапии, респираторной и гемодинамической поддержки, методы экстракорпоральной гемокоррекции– всего 30 характеристик;

7) Оценка тяжести состояния и степени выраженности СПОН – всего 20 характеристик

## 2.5. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ данных включал методы описательной статистики: для переменных бинарного и категориального типа рассчитывались абсолютные и относительные частоты, для числовых переменных – медианы, квартили, минимумы и максимумы интервала значений. Проверку на статистически значимое отклонение выборочного распределения числовых показателей от нормального закона проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Статистическая значимость различия между двум группами проверялась непараметрическим критерием Манна-Уитни для двух независимых выборок. Статистическая значимость различия внутри групп между двумя этапами измерений тестировалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для двух зависимых выборок. Статистическая значимость различия между тремя этапами измерения внутри групп проверялась критерием Фридмана с последующим post-hoc анализом, включавшим попарное сравнение всех этапов измерения внутри каждой группы. Для категориальных и бинарных переменных сравнение частот между группами проводилось методом  $\chi^2$ .

Исследование статистически и клинически значимых связей между числовыми показателями проводилось с помощью корреляционного анализа. В связи со значимым отклонением выборочных распределений переменных от нормального закона для расчета парного коэффициента корреляции использовался метод Спирмена. Связь между переменными числового и бинарного типа проводилась с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95%ДИ).

Регрессионный анализ и последующая разработка прогностических моделей включала методы простой и множественной логистической регрессии, поскольку зависимая переменная отклика имела бинарный тип. Для оптимизации набора предикторов в прогностической модели применялся метод логистической регрессии с пошаговым удалением переменных под контролем значения индекса Акаике.

Для каждого варианта прогностической модели, а также ряда отдельных переменных с вероятным прогностическим потенциалом был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых и оценкой качества их прогноза по основным показателям – AUC, точности, чувствительности и специфичности.

Оценка вероятного влияния ряда факторов риска на продолжительность комы, пребывания в ОРИТ, на ИВЛ и другие переменные времени проводилась с помощью анализа выживаемости и построения кривых Каплана-Мейера.

Результаты по переменным бинарного и категориального типов представлены в формате абсолютных и относительных частот –  $n$  (%), по переменным числового типа – в формате медиан и интерквартильных размахов.

Статистическая значимость различия средних, частот, а также полученных регрессионных и корреляционных коэффициентов была принята на уровне 0,05.

Накопление и верификация базы данных проводилась средствами Microsoft Excel и Statisticafor Windows, v. 10 (StatSoft, США).

Вычислительные процедуры простой и множественной регрессии, а также анализ выживаемости проводился в среде R с использованием специализированных библиотек и написанием скриптов на языке R.

## ГЛАВА 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

## 3.1. 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% из них – это пациенты в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии, нуждающиеся в оказании экстренной помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии (рисунок 2). Количество детей с острыми отравлениями составляет 25% от общего числа пациентов ОРИТ (рисунок 3).

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 (рисунок 4).

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 (таблица 2).

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.

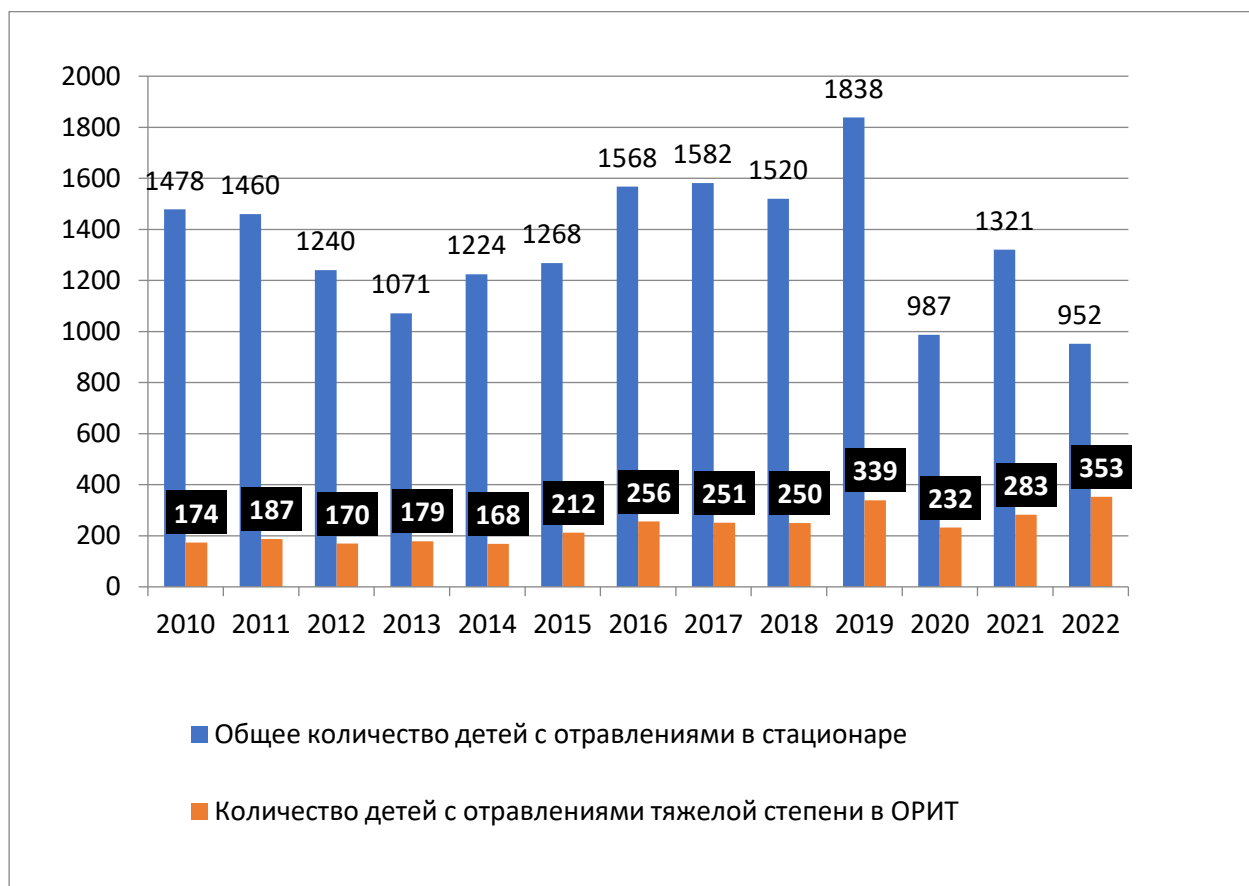


Рисунок 2 – Пациенты с острыми отравлениями, поступившие в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова

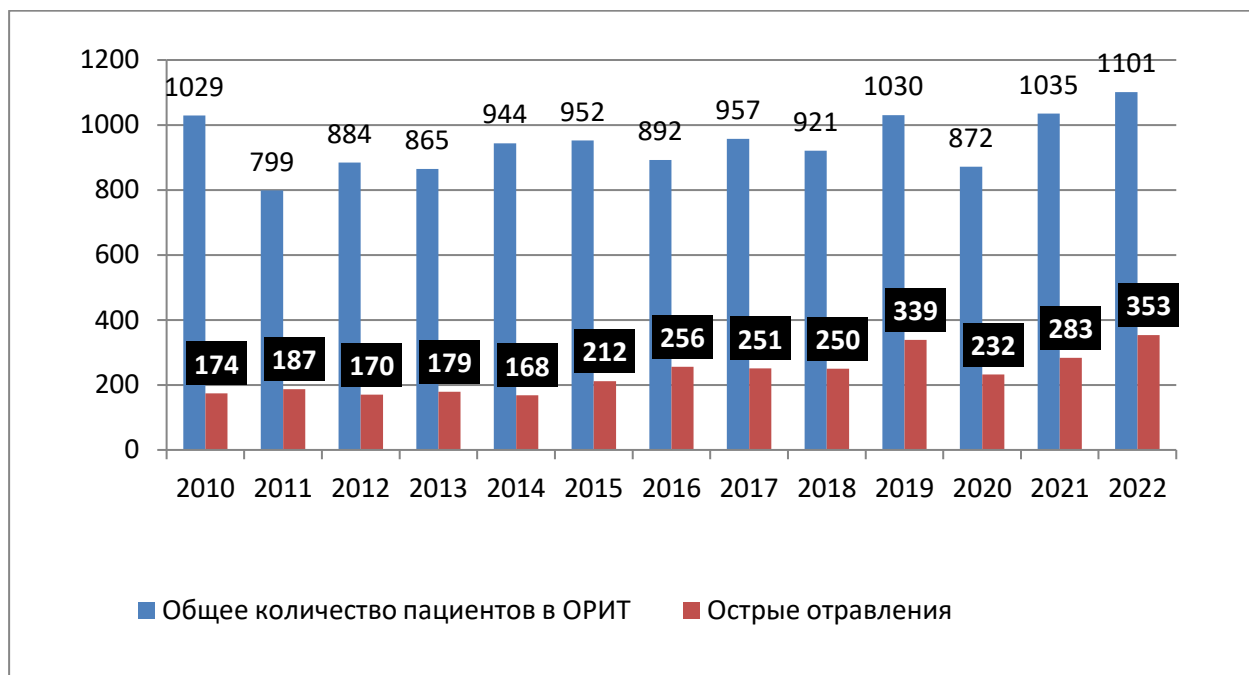


Рисунок 3 – Пациенты с острыми отравлениями, нуждающиеся в лечении в ОРИТ ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова

Таблица 2 – Структура отравлений у детей

Группа отравляющих веществ	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Всего
Алкоголь	410	481	491	665	418	482	312	437	413	4109
Психотропные вещества	114	97	83	158	161	107	170	212	337	1439
Средства, влияющие на ЦНС	61	49	62	85	64	115	36	55	36	563
Наркотики и психодислептики	66	54	45	88	63	92	36	76	17	537
Органические растворители	98	53	84	17	189	41	21	5	2	510
Противосудорожные препараты, снотворные	16	71	57	62	55	36	36	49	45	427
Аналгезирующие, жаропонижающие средства	4	24	13	18	45	99	30	75	101	409
Препараты, влияющие на ВНС	20	30	55	23	40	69	28	23	28	316
Системного и гематологического действия	3	77	30	37	30	13	42	23	12	267
Мыла и детергенты	40	34	24	5	27	27	16	12	3	188
Кислоты и щелочи	3	3	15	43	31	18	5	6	17	141
Оксид углерода	25	20	13	25	11	13	3	11	10	131
Токсический эффект от контакта с животными	60	27	23	0	3	1	3	1	3	118
Пестициды	9	13	8	12	15	15	2	12	0	86
Яды, содержащиеся в ягодах и грибах	3	8	9	1	4	1	12	6	4	48

Отравления тяжелой степени наиболее часто вызывали метадон (24%), депримирующие средства (24%), этанол (22%) и психодислептики – 18% (рисунок 5).

Изолированные отравления одним токсикантом встречаются в 65,3%, токсическое воздействие двух и более ядов или лекарственных веществ имеет место в 22,1%, что, как правило, ассоциируется с развитием синдрома полиорганной дисфункции. В качестве одного токсического вещества, как причины отравлений, чаще всего встречались метадон (19%), этанол (16%) и бензодиазепины (6,1%). Каннабиноиды, как токсиканты, были выявлены в 1,1% случаев.

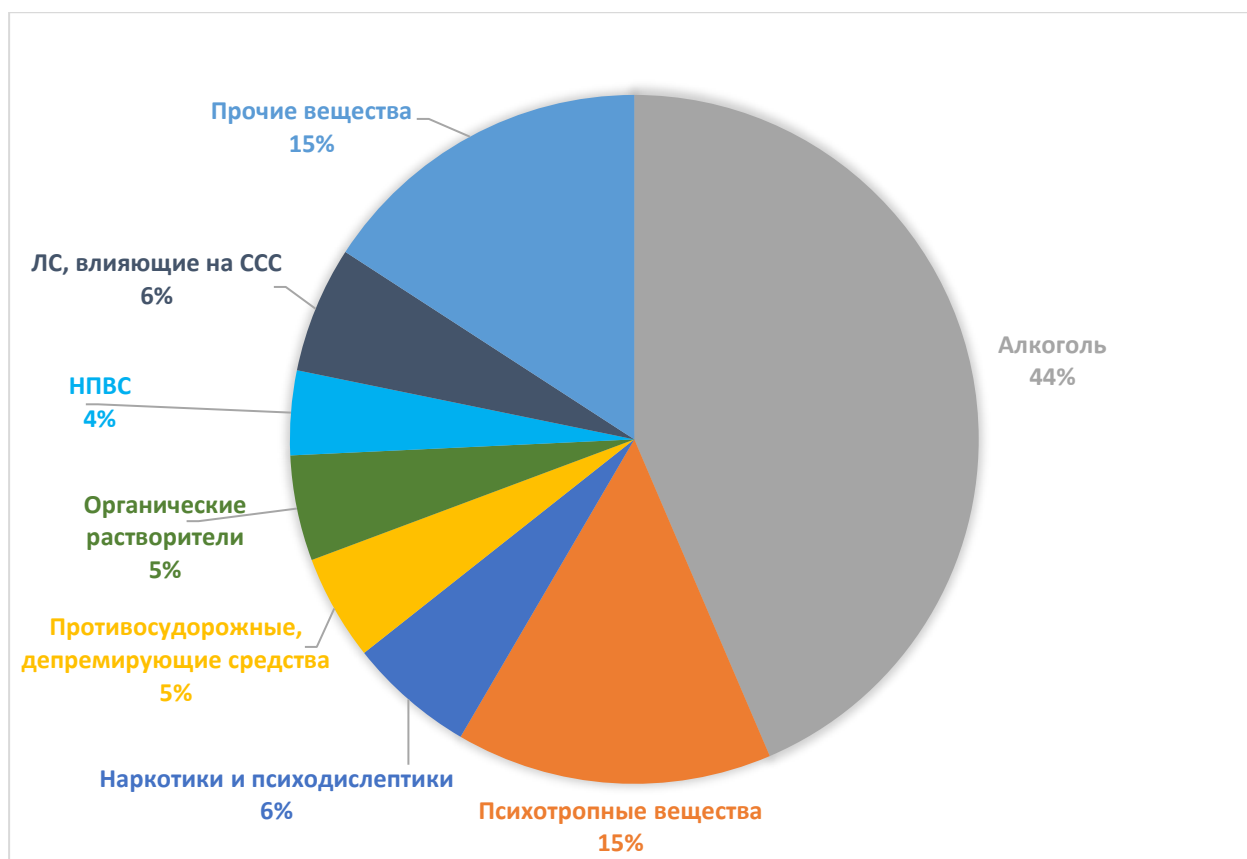


Рисунок 4 – Структура отравлений у детей, госпитализированных в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова в 2014 - 2022 г.

При отравлениях несколькими препаратами преобладали следующие комбинации: 1) метадон + амфетамины и их производные (5,7%); 2) метадон + амфетамины + тетрагидроканнабинол (2,7%); 3) метадон + тетрагидроканнабинол (2,3%); 4) метадон + этанол (1,9%); 5) этанол + каннабиноиды (1,9%).

Большинство пациентов ОРИТ с отравлениями – это дети в возрасте 14-17 лет с острыми отравлениями наркотическими веществами, алкоголем, психодислептиками и другими психотропными веществами (таблица 3).

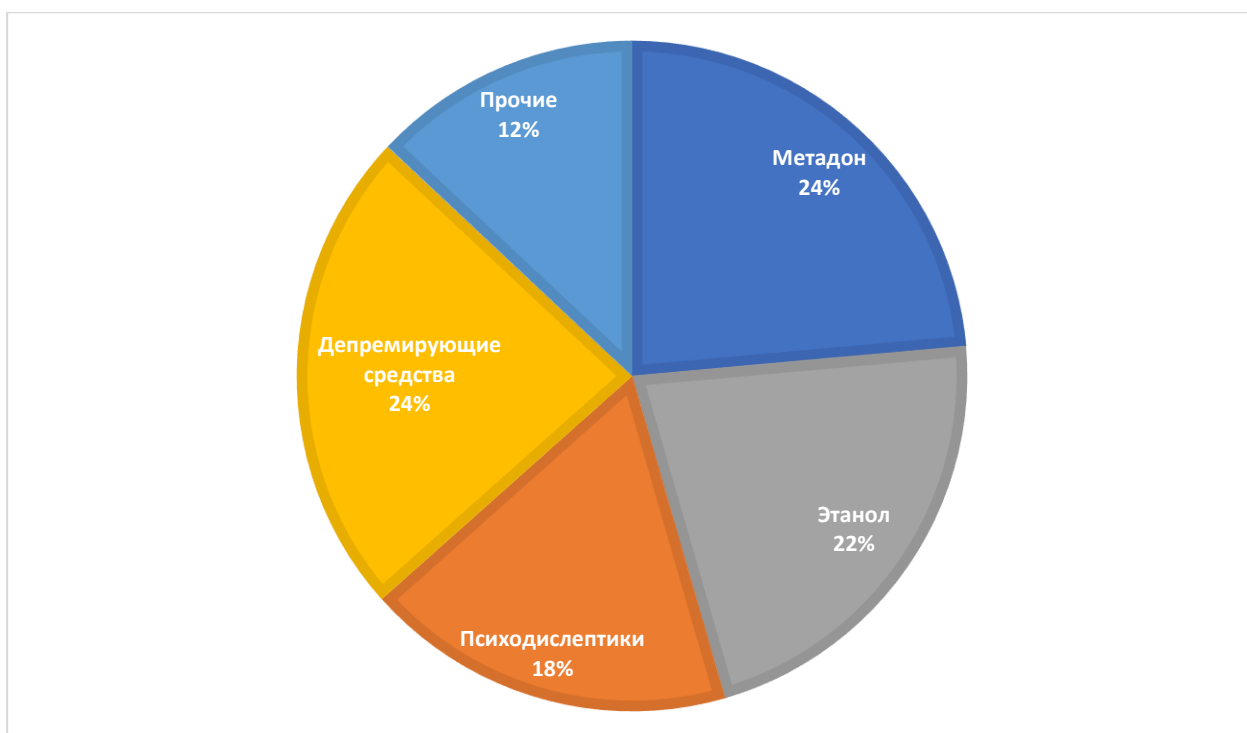


Рисунок 5 – Этиология острых отравлений, требующих лечения в ОРИТ.

Таблица 3 – Средний возраст пациентов с острыми отравлениями, нуждающимися в лечении в ОРИТ

Токсикант	Средний возраст
Наркотики (метадон)	16 [15 - 17]
Алкоголь (этанол)	15 [14 – 17]
Психодислептики	16 [15 – 17]
Депримирующие средства	14 [4 – 16]
Прочее	5 [2,8 – 15]

Тяжёлые отравления чаще встречаются у мальчиков (56,5%), чем у девочек (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение по полу

Токсикант	Мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%
Наркотики (метадон)	57	18	20	6
Алкоголь (этанол)	42	13	30	9
Психодислептики	36	11	22	7
Депримирующие средства	33	10	44	14
Прочее	17	5	24	7

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%).

Таблица 5 – Распределение по возрасту

Токсикант	0 – 1 год	1 – 3 Года	4 – 7 лет	8 – 10 лет	11 – 14 лет	15 – 18 лет
Наркотики (метадон)	1 (0,4%)	2 (1%)	1 (0,4%)	0	5 (2%)	68 (26%)
Алкоголь (этанол)	0	4 (1,5%)	2 (1%)	0	23 (9%)	43 (16%)
Психодислептики	0	4 (1,5%)	0	0	6 (2%)	48 (18%)
Депремирующие средства	0	18 (7%)	6 (2%)	1 (0,4%)	20 (8%)	32 (12%)
Прочее	1 (0,4%)	16 (6%)	6 (2%)	1 (0,4%)	6 (2%)	11 (4%)

Первый пик острых отравлений отмечается в возрасте 1-3 лет, в большинстве случаев они носят случайный характер, при этом чаще встречаются у мальчиков (55%), чем у девочек (табл. 5). Основными токсикантами чаще всего являются депремирующие средства из домашних аптек: бензодиазепины, нейролептики (41%) и прочие вещества: баклофен, клофеллин, антигистаминные средства, антимиметики – 36% (рисунок 6). Отравления метадоном, этанолом и психодислептиками в результате недосмотра и неправильного хранения препаратов имели место в 23% случаев.

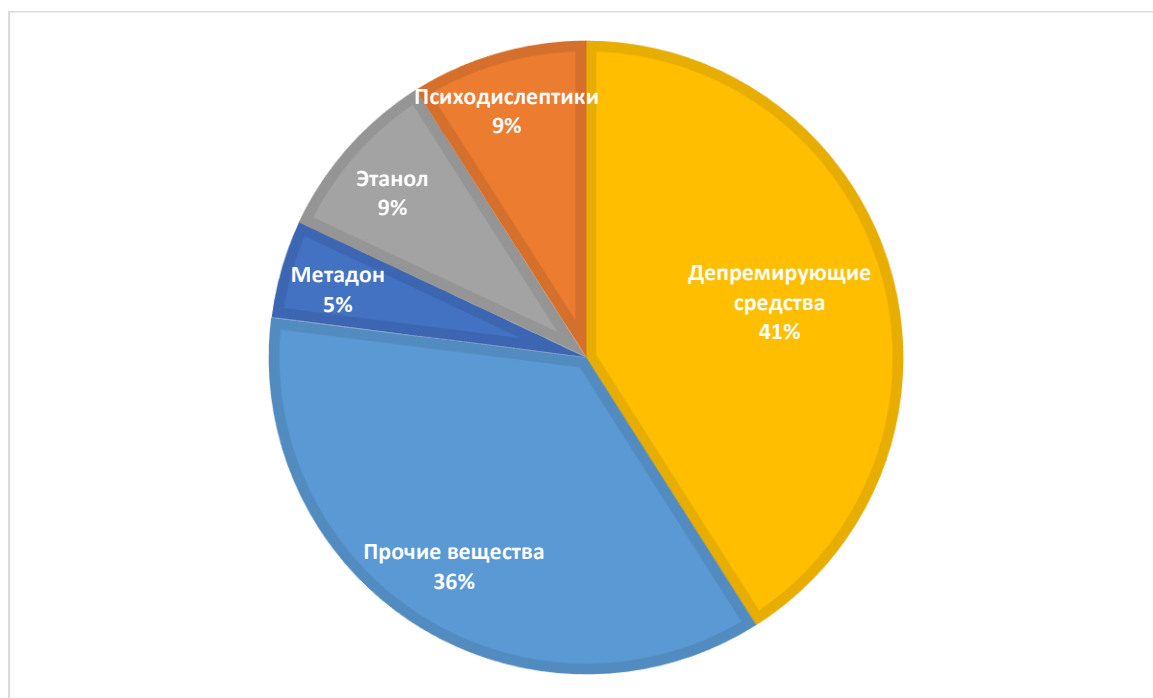


Рисунок 6 – Причины острых отравлений тяжёлой степени у детей 1 – 3 лет.

Максимальное количество отравлений отмечается в подростковом возрасте с максимальным пиком в возрасте 15-18 лет, при этом чаще всего они встречаются у

девочек (66%), что может быть связано с эмоциональной лабильностью на фоне возрастных изменений гормонального статуса. В большинстве случаев отравления носят преднамеренный характер, с целью алкогольного, наркотического опьянения или суицидной целью. Основными токсикантами являются: 1) наркотики (метадон 34%), 2) психодислептики (24%), 3) этанол (21%), 4) депримирующие средства (16%), 5) прочее – 5% (рисунок 7).

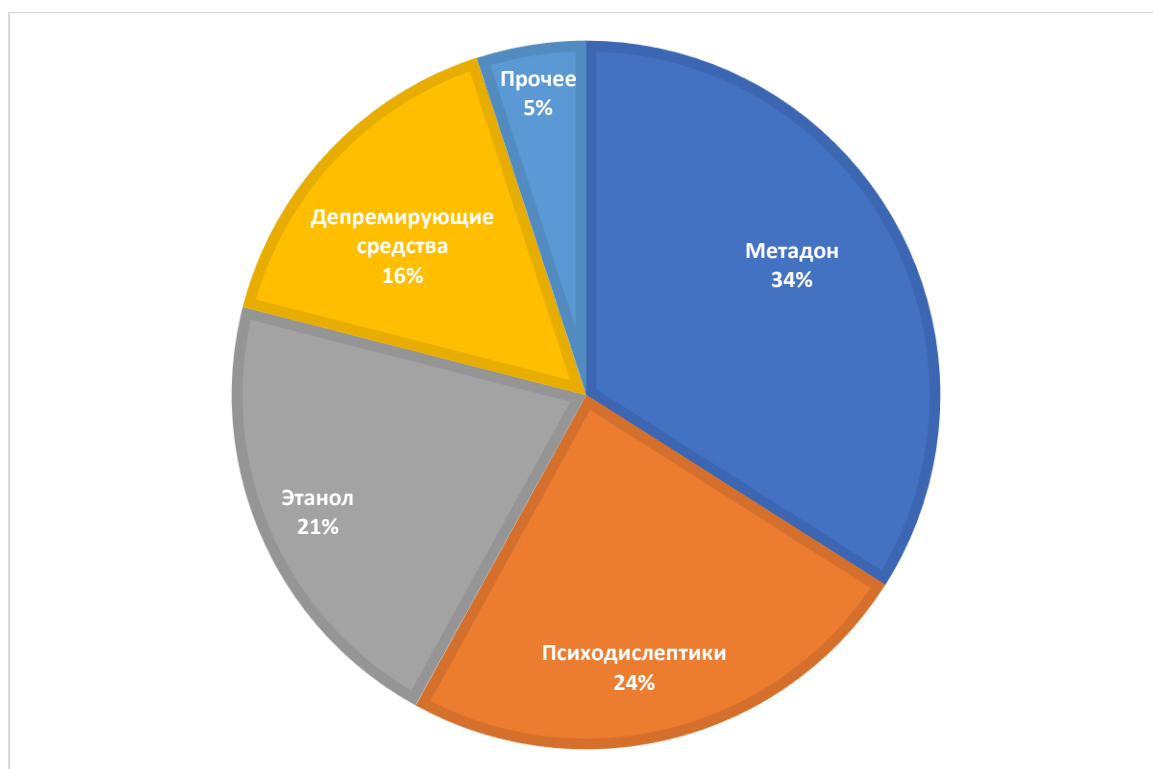


Рисунок 7 – Причины острых отравлений тяжёлой степени у детей 15 – 18 лет.

Анализ мероприятий интенсивной терапии при острых отравлениях у детей позволил установить, что сердечно-лёгочная реанимация при поступлении в ОРИТ проводилась шести (2,3%) пациентам. Причиной остановки кровообращения были отравления метадоном (4 случая), пропифеноном (1 случай) и неизвестным депримирующим средством (1 случай).

Искусственная вентиляция лёгких потребовалась 131 (50%) пациенту. Чаще всего в ней нуждались дети с отравлениями метадоном (24%), психодислептиками в комбинации с метадоном (9,5%), депримирующими средствами (11,1%), этанолом (6,5%) и миорелаксантами (3,4%). Средняя длительность ИВЛ составила 22 [8 – 53]

часа. В 95% случаев использовалась синхронизированная перемежающаяся принудительная ИВЛ. Фракция кислорода в кислородо-воздушной смеси не превышала 0,38 (0,3-0,4);  $V_t = 7$  (6-8) мл/кг, PEEP = 5 (3-5) см H<sub>2</sub>O, PIP = 14 (12-14) см H<sub>2</sub>O.

Объем волемической нагрузки при острых отравлениях у детей, независимо от токсиканта, в первые сутки лечения в ОРИТ был равен 67 [52 – 89] мл/кг, что составило 143 [124 – 172] % от расчётной возрастной потребности в жидкости. Инотропная поддержка потребовалась 19 (7,3%) пациентам с отравлениями метадонем (5,3%), психодислептиками в комбинации с метадонем (2,7%) и депримирующими средствами (1,9%).

Экстракорпоральные методы гемокоррекции применялись в 13 случаях при отравлениях парацетамолом, метадонем, динитрофенолом и амитриптиллином (таблица 6).

Таблица 6 – Мероприятия интенсивной терапии в зависимости от причины отравления

Токсикант	ИВЛ	СЛР	Инотропная поддержка	Экстракорпоральная гемокоррекция
Наркотики (метадон)	64 (24%)	4 (1,5%)	13 (5%)	5 (1,9%)
Алкоголь (этанол)	17 (6,5%)	0	2 (0,8%)	1 (0,4%)
Психодислептики	25 (9,5%)	1 (0,4%)	3 (1,1%)	4 (1,5%)
Депримирующие средства	29 (11,1%)	0	3 (1,1%)	1 (0,4%)
Прочее	22 (8,4%)	2 (0,8%)	4 (1,5%)	4 (1,5%)

Таблица 7 – Осложнения острых отравлений у детей

Осложнение	Абс.	%
Дыхательная недостаточность	141	53
Коагулопатия	92	35
Токсический гепатит, панкреатит	53	20
Аспирация желудочным содержимым	45	17
Пневмония, ателектаз, отёк лёгких	40	15
Судороги	29	11
Острое повреждение почек	24	9,1
Острые нарушения ритма сердца	20	7,6
Внутричерепная гипертензия, отёк головного мозга	15	5,7
Синдром позиционного сдавления	2	0,8

Осложнения острых отравлений тяжелой степени были диагностированы у 188 (72%) детей, чаще всего имели место дыхательная недостаточность (53%), коагулопатия (35%), токсическое поражение печени и поджелудочной железы (20%), аспирация желудочного содержимого (17%) и др. (таблица 7).

Максимальная длительность искусственной вентиляции лёгких, лечения в ОРИТ и в стационаре, отмечалась при острых отравлениях наркотическими средствами, в частности, метадон. Во всех остальных случаях острых отравлений продолжительность лечения в ОРИТ находилась в диапазоне 1-3 суток, а длительность стационарного лечения не превышала 5 дней (таблица 8).

Таблица 8 – Длительность лечения при острых отравлениях у детей

Токсикант	Длительность ИВЛ, часы	Длительность лечения в ОРИТ, сутки	Длительность лечения в стационаре, сутки
Наркотики (метадон)	29 [6 – 58]	3 [2 – 4]	7 [5 – 10]
Алкоголь (этанол)	0 [0 – 2]	1 [1 – 1]	2 [1 – 4]
Психодислептики	0 [0 – 32]	1,5 [1 – 3]	5 [3 – 8]
Депримирующие средства	0 [0 – 8]	1 [1 – 2]	3 [2 – 6]
Прочее	3 [0 – 17]	1 [1 – 2]	3 [1 – 6]

У 256 (98%) детей исходы острых отравлений были благоприятными, в 3 (1,1%) случаях развилась дисфункция центральной нервной системы смешанного генеза: в двух случаях при отравлениях метадон, после электромеханической диссоциации сердца и сердечно-лёгочной реанимации, в третьем случае – при отравлении каннабиноидами в сочетании с амфетамином. Летальные исходы были лишь у 3 (1,1%) пациентов, при отравлениях метадон и комбинацией препаратов, включая метадон.

Таблица 9 – Исходы острых отравлений у детей

Токсикант	Выздоровление		Неблагоприятный неврологический исход		Летальный исход	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Наркотики (метадон)	73	28	2	0,8	2	0,8
Алкоголь (этанол)	72	27	0	0	0	0
Психодислептики	37	14	1	0,4	1	0,4
Депримирующие средства	77	29	0	0	0	0
Прочее	41	16	0	0	1	0,4

Все летальные исходы были обусловлены прогрессированием острой сердечной и почечной недостаточности в структуре синдрома полиорганной дисфункции в соматогенную фазу отравления (таблица 9).

### 3.2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО СТАТУСА ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ У ДЕТЕЙ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ЛЕЧЕНИИ В ОРИТ

Особенности клинико-лабораторного статуса у детей с тяжёлыми отравлениями, нуждающихся в лечении в ОРИТ, представлены в таблице 10.

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, что подтверждается угнетением сознания и уменьшением оценок по шкалам, отражающим уровень поражения головного мозга.

Также обращает на себя внимание наличие достаточно выраженного дефицита оснований, хотя показатели рН оставались приемлемыми и были не ниже 7,31. Нельзя не отметить и увеличение ферментативной активности лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы, что, вероятнее всего, свидетельствовало о имеющейся тканевой гипоксии, о чём косвенно свидетельствуют, как низкие показатели отношения  $SpO_2/FiO_2(333)$ , так и умеренное повышение концентрации лактата в венозной крови. Средняя его концентрация составляла 2,6 [1,7 – 4,0] ммоль/л.

Вероятнее всего, все отмеченные патологические изменения были обусловлены вторичной дыхательной недостаточностью на фоне поражения центральной нервной системы и угнетения функции внешнего дыхания.

В динамике отмечена нормализация большинства показателей, за исключением уровня креатинфосфокиназы, который к пятым суткам лечения в ОРИТ увеличился (190,5 vs 663 МЕ/л), что явилось статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

Таблица 10 – Клинико-лабораторный статус при острых отравлениях у детей, нуждающихся в лечении в ОРИТ

Показатель	1 <sup>-е</sup> сутки	3 <sup>-и</sup> сутки	5 <sup>-е</sup> сутки
Оценка по шкале PEMOD, баллы	3 [2 – 5]	1 [0 – 3]	5[4 – 7]
Оценка по шкале PELOD, баллы	2 [1 – 11]	1 [0 – 3]	1 [0 – 2]
Оценка ПОД по критериям Маршалла, баллы	1 [0 – 2]	0 [0 – 2]	0 [0 – 2]
Оценка по шкале pSOFA, баллы	4 [3 – 6]	2 [1 – 5]	1[0 – 4]
Оценка по ШКГ, баллы	8 [5 – 9]	14 [12 – 14]	14 [12 – 15]
Оценка по шкале Глазго-Питтсбург, баллы	25 [18 – 28]	32 [26 – 34]	31[28 – 35]
Оценка по шкале FOUR, баллы	11 [6 – 12]	14 [11,5 – 15]	15[13 – 16]
Температура, °С	36,6 [36,5 – 36,6]	36,6 [36,6 – 37,0]	36,7 [36,6 – 37,0]
Систолическое АД, мм рт. ст.	115 [105– 120]	118,5 [109 – 122]	120 [111 – 125]
Среднее АД, мм рт. ст.	84 [76 – 92]	83 [79 – 93]	88 [83 – 93]
ЧСС, ударов /минуту	92 [80 – 110]	81 [71 – 100]	80 [75 – 95]
Индекс Алговера-Бури	0,8 [0,7–1,0]	0,7 [0,6 – 0,9]	0,7 [0,6 – 0,8]
SpO <sub>2</sub>	99 [96 – 100]	100 [98 – 100]	99 [98 – 100]
Гемоглобин, г/л	133,5 [123,0 – 150,5]	130 [117 – 138]	131,5 [117 – 137]
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,6 [4,3 – 4,9]	4,3 [4,0 – 4,6]	4,4 [4,2 – 4,6]
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	12,7 [9,7 – 18,0]	11,0 [8,6 – 14,7]	10,5 [8,7 – 13,9]
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	270,5 [226,5 – 315,0]	205,0 [69,0 – 249,0]	204,0 [185 – 247]
Натрий, ммоль/л	141 [138 – 144]	139,0 [37,0 – 143,0]	139 [137 – 142]
Калий, ммоль/л	4,2 [3,7 – 4,7]	4,0 [3,7 – 4,5]	3,9 [3,6 – 4,2]
Хлор, ммоль/л	107 [105 – 110]	104 [102,0 – 107,0]	105 [102 – 109]
Кальций, ммоль/л	1,19 [1,10 – 1,26]	1,18 [1,13 – 1,25]	1,19 [1,1 – 1,3]
Глюкоза, ммоль/л	6,6 [5,7 – 8,8]	5,7 [4,8 – 6,8]	5,7 [4,9 – 6,8]
Мочевина, ммоль/л	4,5 [3,5 – 5,5]	4,0 [2,6 – 5,4]	4,8 [3,8 – 7,9]
Креатинин, мкмоль/л	75 [55 – 94]	69 [57 – 80]	70,5 [60,0 – 77,0]
Билирубин, ммоль/л	10 [7,6 – 15]	13,5 [9,4 – 20,0]	14 [11,8 – 17,0]
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	16 [12 – 22]	21 [15 – 62]	36 [19 – 102]
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	31 [24,8–43,2]	41 [25 – 88]	47 [30 – 95]
Общий белок, г/л	71 [66 – 75]	60 [55 – 65]	61 [56 – 66]
Альбумин, г/л	43 [39 – 45]	34,2 [32,0 – 38,0]	32 [31 – 37]
Амилаза, МЕ/л	60,5 [43,5–92,5]	55,5 [39,0 – 93,5]	73 [40 – 126]
Креатинфосфокиназа, МЕ/л	190,5 [115 – 336]	545 [293 – 2096]	663 [426 – 3132]
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	546 [444 – 662]	546 [88 – 822]	494 [397 – 1268]
pH	7,31 [7,23–7,35]	7,4 [7,38 – 7,44]	7,41 [7,37 – 7,45]
pCO <sub>2</sub>	46 [39 – 54]	39 [35 – 45]	39 [36 – 44]
Бикарбонат, ммоль/л	21 [19 – 23]	24 [23 – 26]	24 [22 – 27]
Дефицит оснований, ммоль/л	–3,9 [(-6,0) – (-2,0)]	0,9 [(-0,7) – (2,5)]	0,95 [(-1,6) – (3,2)]
Лактат, ммоль/л	2,6 [1,7–4,0]	1,4 [1,1 – 1,9]	1,5 [1,2 – 1,9]
SvO <sub>2</sub> , %	91 [71 – 96]	95,0 [85,0 – 98,0]	94,5 [85 – 97]

Продолжение таблицы 10

Показатель	1 <sup>-е</sup> сутки	3 <sup>-и</sup> сутки	5 <sup>-е</sup> сутки
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	333 [250–471]	466 [285 – 476]	466 [330 – 476]
Протромбиновый индекс, %	80 [71 – 89]	65 [58 – 78]	66,5 [55,0 – 78,0]
МНО	1,2 [1,12–1,29]	1,3 [1,2 – 1,5]	1,3 [1,2 – 1,5]
АЧТВ, с	28 [26 – 32]	33,0 [30,0 – 38,0]	33 [30 – 36]
Фибриноген, г/л	3,2 [2,8–4,0]	5,95 [4,4 – 6,9]	7,5 [4,3 – 8,1]

Показатели коагулограммы были в пределах допустимых значений на протяжении всего лечения в ОРИТ, за исключением концентрации фибриногена, которая в динамике увеличивалась (рисунок 8), что, вероятнее всего, обусловлено прогрессированием коагулопатии у детей с неблагоприятным течением отравления.

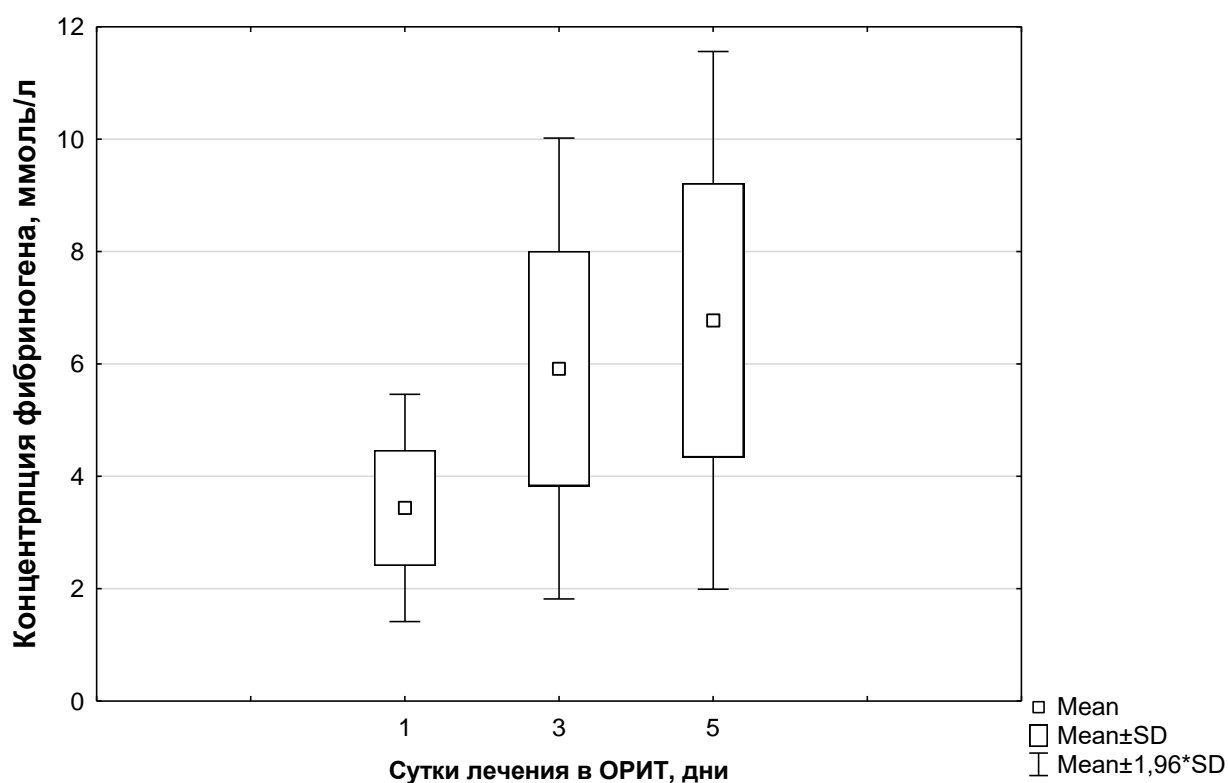


Рисунок 8 – Концентрация фибриногена

### 3.2.1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО СТАТУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОТРАВЛЕНИЯ

Показатели клиничко-лабораторного статуса у детей с тяжёлыми отравлениями в зависимости от тяжести течения представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Клинико-лабораторный статус в первые трое суток лечения в ОРИТ в зависимости от степени тяжести отравления

Показатель	Группа	Значение	P
1-е сутки лечения в ОРИТ			
Оценка по шкале REMOD, баллы	Благоприятное течение	3 [2 - 3]	0,001
	Неблагоприятное течение	5 [4 - 7]	
Оценка по шкале PELOD, баллы	Благоприятное течение	1 [1 – 1]	0,001
	Неблагоприятное течение	11 [2 – 21]	
Оценка ПОД по критериям Маршалла, баллы	Благоприятное течение	0 [0 – 0]	0,001
	Неблагоприятное течение	2 [1 – 3]	
Оценка по шкале pSOFA, баллы	Благоприятное течение	3 [3 – 4]	0,001
	Неблагоприятное течение	6 [4 – 7]	
Оценка по ШКТГ, баллы	Благоприятное течение	8,5 [7 – 10]	0,001
	Неблагоприятное течение	6 [5 – 9]	
Оценка по шкале Глазго-Питтсбург, баллы	Благоприятное течение	28 [25,5 – 29]	0,001
	Неблагоприятное течение	20 [15 – 26]	
Оценка по шкале FOUR, баллы	Благоприятное течение	12 [11 – 12]	0,001
	Неблагоприятное течение	7 [4 – 11]	
Лейкоциты, x 10 <sup>9</sup> /л	Благоприятное течение	11,45 [9,10 - 14,95]	0,001
	Неблагоприятное течение	14,55 [10 – 21]	
Глюкоза, ммоль/л	Благоприятное течение	6,3 [5,5 - 7,5]	0,001
	Неблагоприятное течение	7,2 [6,0 - 10,7]	
Мочевина, ммоль/л	Благоприятное течение	4,1 [3,4 - 5,0]	0,001
	Неблагоприятное течение	4,9 [3,7 - 5,9]	
Креатинин, мкмоль/л	Благоприятное течение	70 [47 – 82]	0,000
	Неблагоприятное течение	80 [61 – 113]	
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	Благоприятное течение	15 [13 – 18]	0,04
	Неблагоприятное течение	16 [12 – 29]	
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	Благоприятное течение	29 [23 – 34]	0,000
	Неблагоприятное течение	37 [27 - 54,5]	
Креатинфосфокиназа, МЕ/л	Благоприятное течение	173,5 [113 – 276]	0,04
	Неблагоприятное течение	204,5 [124 – 408]	
pH	Благоприятное течение	7,33 [7,30 - 7,36]	0,000
	Неблагоприятное течение	7,26 [7,19 - 7,33]	
Дефицит оснований, ммоль/л	Благоприятное течение	-3,4 [-5,0 - (-1,5)]	0,000
	Неблагоприятное течение	-4,6 [-8,0 – (-2,0)]	
Лактат, ммоль/л	Благоприятное течение	2,2 [1,6 - 3,3]	0,000
	Неблагоприятное течение	3,0 [1,9 - 5,0]	
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Благоприятное течение	471 [466 – 476]	0,000
	Неблагоприятное течение	250 [200 – 330]	
Протромбиновый индекс, %	Благоприятное течение	85 [78 – 93]	0,000
	Неблагоприятное течение	75,5 [6 ,0 - 83,5]	
МНО	Благоприятное течение	1,17 [1,08 - 1,23]	0,000
	Неблагоприятное течение	1,23 [1,17 - 1,36]	
3-и сутки лечения в ОРИТ			
Оценка по шкале комы Глазго, баллы	Благоприятное течение	14,0 (14,0 – 14,0)	0,02
	Неблагоприятное течение	13,0 (12,0 – 14,0)	
Оценка по шкале FOUR, баллы	Благоприятное течение	15,0 (13,0 – 15,0)	0,04
	Неблагоприятное течение	13,0 (10,0 – 15,0)	



Продолжение таблицы 11

Показатель	Группа	Значение	P
Оценка ПОД по критериям Маршалла	Благоприятное течение	0 (0 – 0)	0,001
	Неблагоприятное течение	0 (0 – 2)	
Концентрация белка, г/л	Благоприятное течение	67,0 (64,0 – 68,0)	0,005
	Неблагоприятное течение	59,0 (54,7 – 65,0)	
Концентрация альбумина, г/л	Благоприятное течение	40,0 (38,0 – 41,0)	0,002
	Неблагоприятное течение	34,0 (31,0 – 37,0)	
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Благоприятное течение	476 (471 – 476)	0,007
	Неблагоприятное течение	452 (282 – 476)	
Протромбиновый индекс	Благоприятное течение	98,5 (77,0 – 106,0)	0,000
	Неблагоприятное течение	63,0 (55,0 – 76,0)	

При поступлении в ОРИТ у детей с неблагоприятным течением отравления имели место более высокие оценки по шкалам, оценивающим наличие полиорганной дисфункции и более низкие – по оценочным системам, отражающим степень угнетения сознания. В частности, по шкале комы Глазго при отравлениях тяжёлой степени оценка составляла 6 (5 – 9 баллов), по шкале Глазго-Питтсбург – 20 (15 – 26 баллов), а по шкале FOUR 7 (4 – 11) баллов. Кроме этого, при неблагоприятном течении отравления имели место более высокие концентрации глюкозы, мочевины и креатинина, увеличение ферментативной активности лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы, аланин- и аспаратаминотрансферазы, что явилось статистически значимым по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением (таблица 11).

Также у детей с неблагоприятным течением отравления 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 серьёзных проблем было наличие тяжёлой гипоксемии, что подтверждается низкими показателями отношения SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, 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 как у детей с благоприятным, так и неблагоприятным исходом отравления отмечается увеличение оценок по шкалам, оценивающим степень угнетения сознания, однако у пациентов с отравлениями тяжёлой степени, они, по-прежнему, были ниже, что явилось статистически значимым. Также обращает на себя наличие гипоальбуминемии и снижение показателей протромбинового индекса, что косвенно свидетельствует о наличии дисфункции печени. Показатели  $SpO_2/FiO_2$  также были несколько ниже, чем у детей с благоприятным течением отравления.

### 3.2.2. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО СТАТУСА ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ ТЕЧЕНИИ ОТРАВЛЕНИЙ НА 5 СУТКИ ЛЕЧЕНИЯ В ОРИТ

В связи с тем, что к пятым суткам лечения в стационаре, большинство пациентов были переведены из ОРИТ уже в профильное отделение, нами были оценены особенности клинико-лабораторного статуса на пятые сутки у детей с неблагоприятным течением отравления (таблица 12).

Таблица 12 – Клинико-лабораторный статус на пятые сутки лечения в ОРИТ у детей с неблагоприятным течением отравления

Показатель	1-е сутки	5-е сутки	P
Температура	36,5(36,4 - 36,7)	36,4(36,1 - 36,5)	0,003
Частота сердечных сокращений	96 (80 – 120)	80 (75 – 95)	0,04
Гемоглобин, г/л	146 (128,5 – 153)	131,5 (117 – 138)	0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,725 (4,55 - 5,10)	4,4 (4,2 - 4,6)	0,000
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	18,6 (12,5 - 25,0)	10,5 (8,6 - 13,8)	0,01
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	264,5 (217,0 - 319,5)	207 (186 - 247)	0,01
Калий, ммоль/л	4,4 (3,9 - 5,15)	3,9 (3,7 - 4,2)	0,0005
Глюкоза, ммоль/л	8,9 (6,0 - 11,1)	5,65 (4,90 - 6,85)	0,01
Креатинин, мкмоль/л	104 (73 – 142)	69 (59 – 77)	0,0008
Общий белок, г/л	68 (64 – 71)	61 (56 – 65)	0,03
Альбумин, г/л	40,0 (36,9 - 43,0)	32,4 (31,0 - 37,0)	0,003
Креатинфосфокиназа, МЕ/л	280 (181 – 419)	643 (426 – 2542)	0,04
pH	7,22 (7,05 - 7,33)	7,40 (7,37 - 7,45)	0,0001
pCO <sub>2</sub>	52,5 (44,5 - 69,5)	38 (36 – 44)	0,0005
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л	21 (16 – 23)	24 (22 – 26)	0,000
BE, ммоль/л	-5,8 ((-10) - (-2))	0,6 ((-1,65) – (- 2,65))	0,000
Лактат, ммоль/л	2,85 (1,5 - 5,55)	1,4 (1,2 - 1,9)	0,004
$SpO_2/FiO_2$	224 (95 – 266)	466 (442 – 476)	0,000
Фибриноген, г/л	3,3 (2,84 – 4,4)	7,5 (4,6 - 8,1)	0,000

Среди показателей, представленных в таблице 12 особого внимания, на наш взгляд, заслуживает уменьшение количества гемоглобина и эритроцитов, что явилось статистически значимым и свидетельствовало о прогрессировании анемии, а также повышение ферментативной активности креатинфосфокиназы, уровень которой вырос более чем в два раза, что явилось статистически значимым. Это же справедливо и для концентрации фибриногена, увеличение показателей которого на пятые сутки лечения в ОРИТ, является прогностически неблагоприятным признаком.

### 3.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ У ДЕТЕЙ

На основании сравнительного анализа установлено, что максимальная дотация жидкости при отравлениях тяжёлой степени отмечалась в первые сутки лечения в ОРИТ и составляла 67 мл/кг, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями третьих и пятых суток (таблица 13).

Таблица 13 – Мероприятия интенсивной терапии

Показатель	1-е сутки в ОРИТ	3-и сутки в ОРИТ	5-е сутки в ОРИТ
Дотация жидкости, мл/кг	67 (52 – 89)	45 (36,5 – 58,0)	43 (32,5 – 51,0)
Объём волеимической нагрузки в % от расчётной потребности	143 (124 – 172)	109 (100 – 132)	106 (93 – 120)
Почасовой темп диуреза, мл/кг/час	2,4 (1,6 – 3,6)	1,8 (1,1 – 2,7)	1,3 (1,0 – 2,3)
Объём выделенной жидкости в % от введённой	80 (55 – 107)	104 (69 – 120)	81 (65 – 125)
Катехоламиновый индекс	15 (5 – 60)	8 (5 – 200)	4,5 (2,0 – 7,5)
Фракция кислорода во вдыхаемой смеси при проведении ИВЛ	0,4 (0,3 – 0,45)	0,35 (0,3 – 0,4)	0,35 (0,3 – 0,4)
Дыхательный объём на вдохе, мл/кг	7 (6 – 8)	7 (6 – 8)	7 (6 – 7)
Положительное давление в конце выдоха, см H <sub>2</sub> O	5 (3 – 5)	5 (4 – 5)	4 (3 – 5)
Среднее давление в дыхательных путях	12 (10 – 13)	12 (10 – 14)	18,5 (17,0 – 19,0)
Индекс оксигенации	4 (3 – 6)	4 (3 – 5)	5,5 (5,0 – 6,0)

У всех детей в первые пять суток лечения дотация жидкости превышала возрастные потребности, однако, признаки перегрузки жидкостью у пациентов отсутствовали.

Почасовой темп диуреза в первые сутки лечения в ОРИТ превышал 2 мл/кг, что, вероятнее, всего, было обусловлено проведением инфузионной терапии в режиме гипергидратации с целью максимально быстрой элиминации токсиканта.

В медикаментозной поддержке гемодинамики в первые сутки лечения в ОРИТ нуждалось 20 (7,63%) детей, средние показатели инотропно-вазопрессорного индекса составили 15 баллов. На третьи-пятые сутки лечения инотропная и вазопрессорная поддержка проводилась лишь 8-9 (3%) пациентам, катехоламиновый индекс составил 8 и 4,5 баллов соответственно (таблица 13).

Инвазивная искусственная вентиляция лёгких 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 H<sub>2</sub>O. 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 искусственной вентиляции лёгких, значительно уменьшилось и составило 37 (14,1%) и 9 (3,4%) соответственно. Параметры респираторной поддержки существенных отличий не имели.

### 3.3.1. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРВЫЕ СУТКИ ЛЕЧЕНИЯ В ОРИТ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ

При анализе особенностей течения мероприятий интенсивной терапии в зависимости от особенностей течения отравления у детей установлено, что при неблагоприятном течении объём инфузионной терапии был значительно больше и составлял 147% от возрастной потребности в жидкости, хотя статистически значимых различий между группами выявлено не было.

В тоже время следует отметить, что объём диуреза у детей рассматриваемой группы был значительно выше и составлял 85% от введённого объёма, что явилось статистически значимым по сравнению с детьми с благоприятным течением отравления.

При проведении искусственной вентиляции лёгких пациенты данной группы также нуждались в более высоких концентрациях кислорода во вдыхаемой смеси, что явилось статистически значимым (таблица 14).

Таблица 14 – Особенности интенсивной терапии у детей с неблагоприятным течением отравления

Метод лечения	1 <sup>е</sup> сутки	
	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение
Дотация жидкости, мл/кг	70 (55 – 95)	66 (50,5 – 84,5)
Объём волеической нагрузки в % от расчётной 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)
Объём выделенной жидкости в % от введённой	71,5 (48,0 – 103,0)	85 <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup> (0,3 – 0,45) p = 0,04
Дыхательный объём на вдохе, мл/кг	6 (7 – 8)	7 (6 – 8)
Положительное давление в конце выдоха, см H <sub>2</sub> 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)

С помощью ROC-анализа установлено, что значение индекса оксигенации более трёх ассоциировано с неблагоприятным течением отравления (таблица 15, рисунок 9).

Таблица 15 – Дискриминационная способность индекса оксигенации

Характеристика	Индекс оксигенации
Площадь под кривой	0,844
Уровень значимости	< 0,0001
J-индекс	0,54
Ассоциированный критерий	> 3
Чувствительность	64,46
Специфичность	88,89

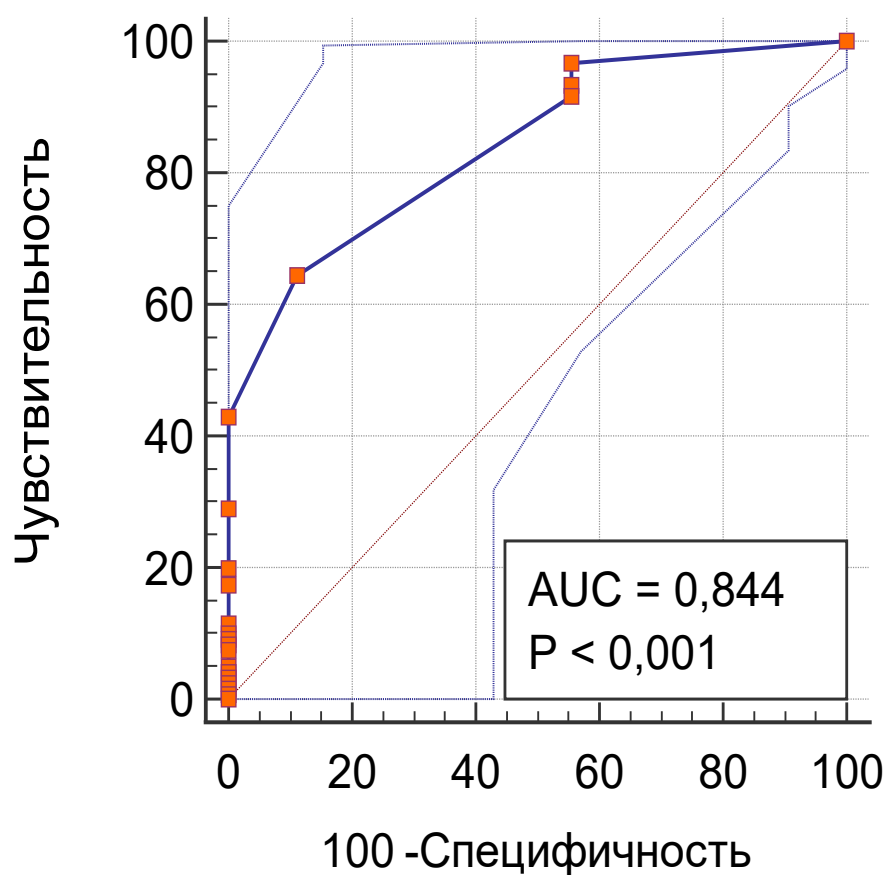


Рисунок 9 – Прогностическая значимость индекса оксигенации

При оценке исходов лечения острых отравлений тяжёлой степени у детей установлено, что при неблагоприятном течении время восстановления сознания, длительность инвазивной искусственной вентиляции лёгких и продолжительность лечения в ОРИТ существенно увеличивалась, что явилось статистически значимым –  $p < 0,005$  (рисунки 10-12).

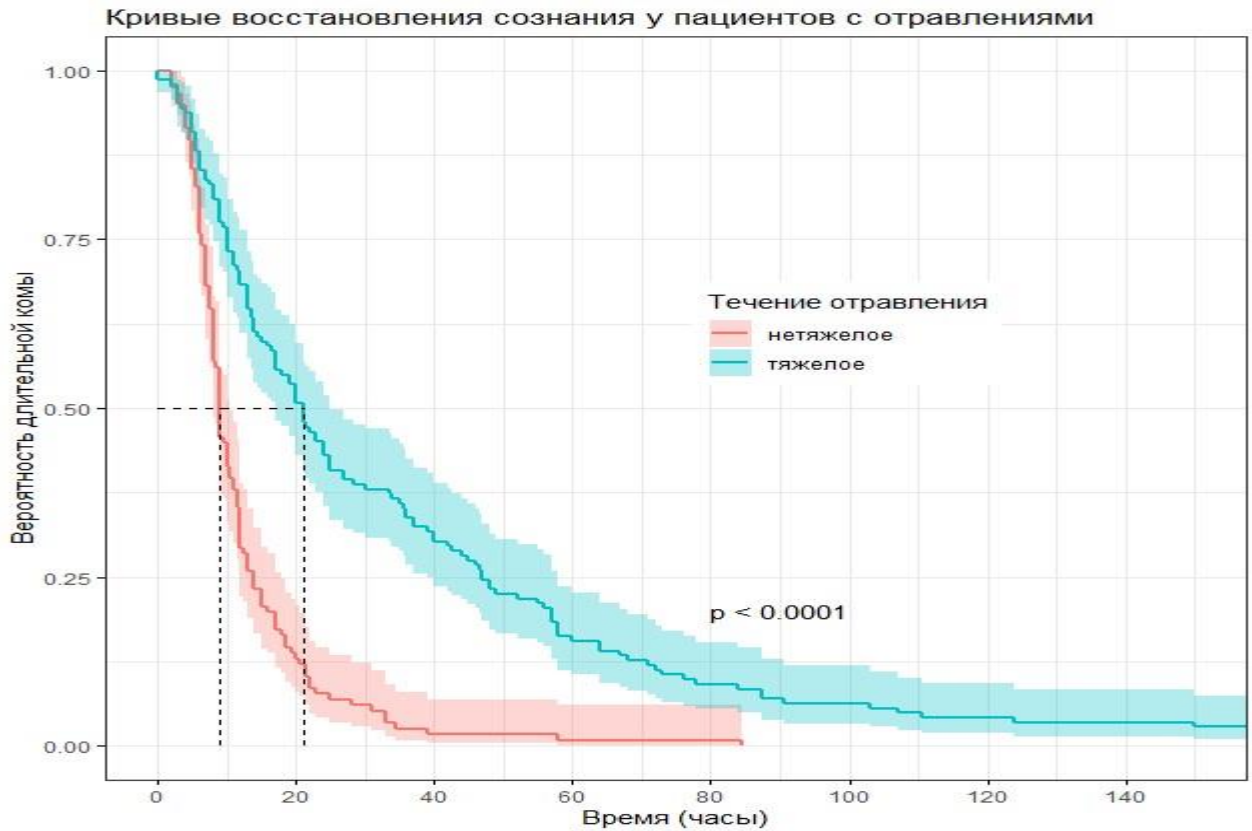


Рисунок 10 – Длительность восстановления сознания в зависимости от особенностей течения отравления

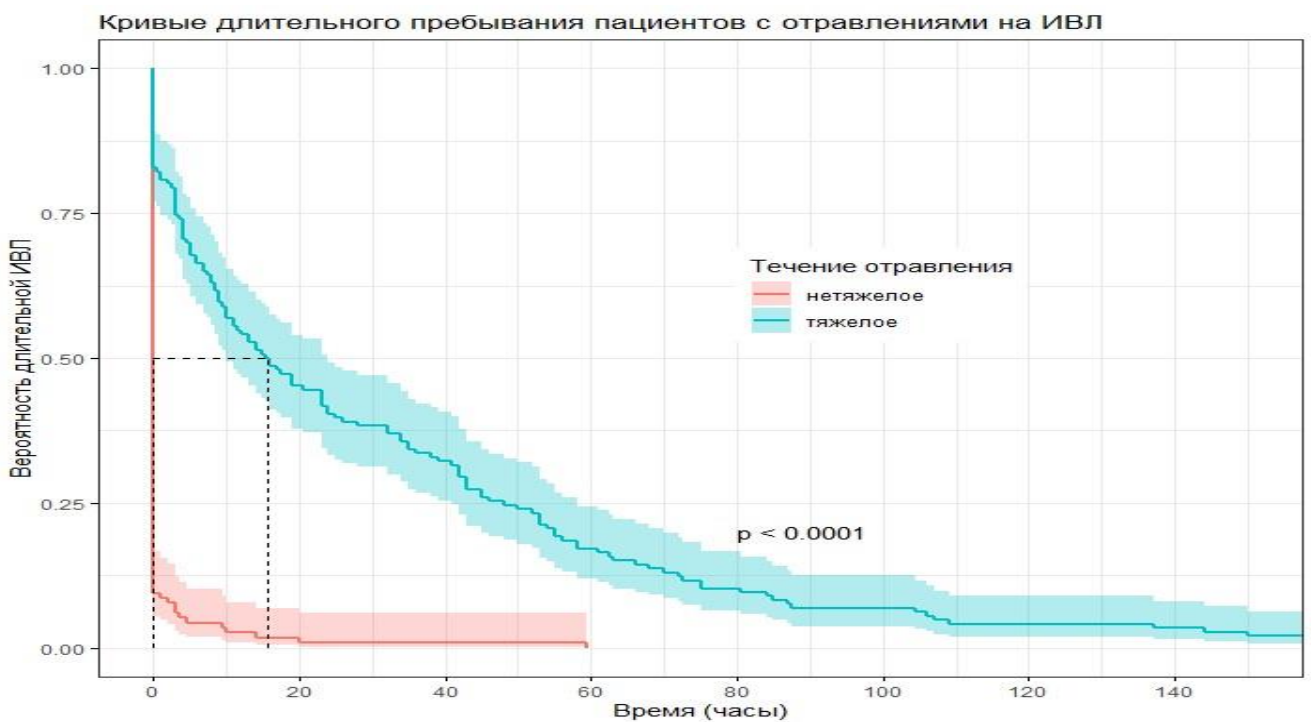


Рисунок 11 – Длительность искусственной вентиляции лёгких в зависимости от особенностей течения отравления

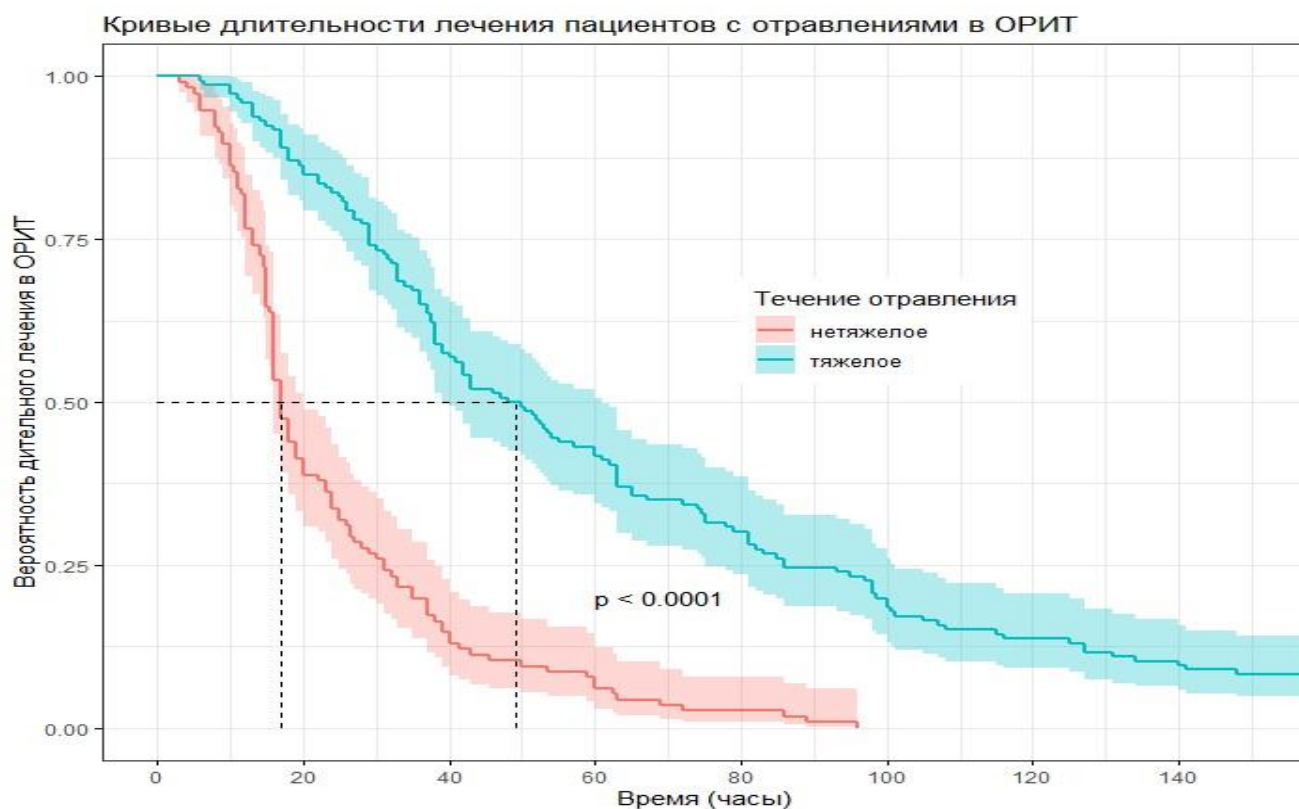


Рисунок 12 – Продолжительность лечения в стационаре в зависимости от особенностей течения отравления

При благоприятном течении отравления через тринадцать часов лечения угнетение сознания сохраняется лишь у 25% пациентов, тогда как при неблагоприятном – более чем у 50%.

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.

### 3.4. ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ МЕТАДОНОМ У ДЕТЕЙ

Средняя оценка по шкале Глазго при поступлении составила 11 (6-12) баллов, при этом у 12 (40%) пациентов она составила менее 9 баллов, у 3 (10%) пациентов она была равна 3 баллам. На третьи сутки она составила – 14 (13-15), при этом у одного пациента (3%) она была равна 6 баллам, на 5-10 сутки – 15 баллов.



Оценка по шкале Глазго-Питтсбург при поступлении была равна 23 баллам (17-26), у 2 (20%) пациентов она была менее 14 баллов, на 3 сутки – 30 (27-32) баллов, на 5 сутки – 34 (32-35) балла, на 10 сутки – 35 баллов.

Оценка уровня сознания по шкале FOUR при поступлении составила 10 (7-12) баллов. У 12 пациентов (40%) она была менее 8 баллов, что соответствует коме. У 3 (20%) детей она была равна 2 баллам и у одного (3%) составила 0 баллов. На третьи сутки средняя оценка была равна 15 (13-16) баллам, а на 5-10 сутки – 16 баллов.

Оценка по шкале REMOD при поступлении составила 2 (1-6) балла, на 3 сутки – 0 (0-1) баллов, на 5-10 сутки – 0 баллов. Вероятность смерти у 25 пациентов (83% случаев) составила < 10%, у 4 пациентов (13% случаев) < 20%, у одного пациента (3% случаев) – 22%. Оценка по шкале PELOD в первые сутки была равна 2 (0-11), в последующем она составила 0 баллов. Время от момента отравления до восстановления сознания составило 29 (20-56) часов. Следует отметить, что, несмотря на тяжесть отравления, среднее время восстановления сознания у большинства детей составило всего лишь 28 (20,5-67,5) часов при условии максимально раннего поступления в стационар и адекватной терапии на догоспитальном этапе.

Наиболее частыми клиническими проявлениями отравлений метадонот тяжелой степени были угнетение сознания до уровня комы (40%), острая дыхательная недостаточность (70%), снижение температуры тела (57%) и миоз, который был выявлен в 100% случаев (таблица 16).

Таблица 16 – Клинические проявления отравлением метадонот тяжелой степени при поступлении в стационар

Клинические проявления	Количество	
	Абс. число	%
Сопор, кома	12	40
Миоз	30	100
Мышечная гипотония	12	40
Снижение температуры тела	17	57
Аспирация желудочным содержимым	5	17
Острая дыхательная недостаточность	21	70
Отек головного мозга	1	3
Нарушение сердечно-сосудистой деятельности	1	3

Следует отметить, что, хотя патогномичные симптомы при отравлении метадонном отсутствуют, сочетание указанных признаков позволяет заподозрить острое отравление рассматриваемым токсикантом при комах неясного генеза и начать лечение, направленное на стабилизацию жизненно важных функций.

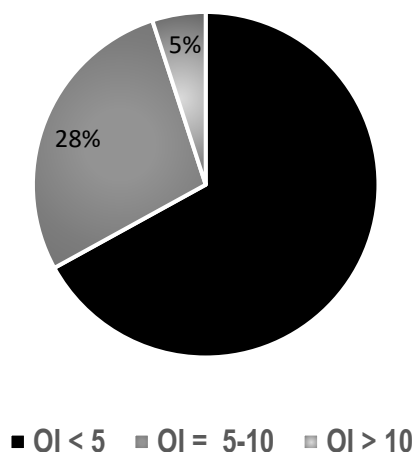


Рисунок 13 – Показатели индекса оксигенации при поступлении

У 17 пациентов (57%) при поступлении отмечалась снижение температуры тела, средние показатели составили  $36,5^{\circ}\text{C}$  ( $36,4-36,6$ ) $^{\circ}\text{C}$ . Показатели  $\text{SpO}_2$  при поступлении составили 94% (80-99) на фоне проведения искусственной вентиляции легких.

Среднее значение индекса оксигенации при поступлении было равно 4,5, причем у 2 детей (6,7%) он составил 8 и 10, что свидетельствовало о наличии ОРДС средней степени тяжести, у 1 (3,3%) пациента он достиг 17, что является абсолютным критерием ОРДС тяжелой степени (рисунок 13).

Обращает на себя внимание, что более чем у тридцати пяти процентов пациентов имел место выраженный лактат-ацидоз, что свидетельствовало о перенесенной гипоксии тяжелой степени (рисунок 14).

Показатели клинико-лабораторного статуса представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Показатели клинико-лабораторного обследования

Показатель	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	11 (6-12)	14 (13-15) <sup>a</sup>	15 (14-15) <sup>б,в</sup>
Оценка по шкале Глазго-Питтсбург, баллы	23 (17-26)	30 (27-32) <sup>a</sup>	34 (32-35) <sup>б,в</sup>
Оценка по шкале FOUR, баллы	10 (7-12)	15 (13-16) <sup>a</sup>	16 (15-16) <sup>б,в</sup>
Оценка по шкале PELOD, баллы	2 (0-11)	0 <sup>a</sup>	0 <sup>б</sup>
Оценка по шкале REMOD, баллы	2 (1-6)	0 (0-1) <sup>a</sup>	0
Температура тела, °C	36,5 (36,4-36,6)	36,9 (36,6-37,5) <sup>a</sup>	36,7 (36,6-37,2) <sup>б</sup>
SpO <sub>2</sub>	92 (80-99)	99 (99-100) <sup>a</sup>	99 (96-100) <sup>б</sup>
Скорость оседания эритроцитов, мм/часа	5 (3-5)	7 <sup>a</sup> (5-14)	20 (14-21) <sup>б</sup>
Количество тромбоцитов, х 10 <sup>9</sup> /л	272 (217-301)	176 <sup>a</sup> (152-238)	200 (184-211)
pH	7,2 (7,1-7,3)	7,4 <sup>a</sup> (7,38-7,45)	7,37 <sup>б</sup> (7,36-7,44)
Концентрация лактата в крови, ммоль/л	3,1 (1,9-5,8)	1,3 <sup>a</sup> (1,0-1,9)	1,4 <sup>б</sup> (1,2-2)
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	285 (250-333)	435 <sup>a</sup> (330-476)	464 <sup>б</sup> (457- 476)
Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л	8,9 (6,7-11,9)	5,8 <sup>a</sup> (5,4-6,6)	5,8 <sup>б</sup> (5,6-6,1)
Концентрация альбумина в крови, г/л	43 (41,5-47)	35,5 <sup>a</sup> (34,2-37,5)	35,5 (32,4-38)
Креатинофосфокиназа, МЕ/Л	250 (146-411)	423 <sup>a</sup> (335-1041)	629 (571-1887)
Международное нормализованное отношение	1,19 (1,13-1,35)	1,33 (1,13-1,47)	1,31 (1,18-1,38)
Протромбиновый индекс, %	82 (69-95)	68,5 (58-94)	79 (64-93)
Фибриноген	3,2 (2,8-4)	6 <sup>a</sup> (3,9-8)	9,6 (8,8-11)
Общий билирубина, мкмоль/л	8,5 (5,4-14,9)	17,5 <sup>a</sup> (13-34,7)	15,2 (12,6-26,4)
Аланин-аминотрансфераза, МЕ/Л	19,5 (13-28)	20,8 (14-54)	33,1 (20-49,8)
Аспартат-аминотрансфераза, МЕ/Л	35 (27-61)	37,8 (25-69)	52,7 (33-85)

<sup>a</sup> – различия статистически значимы по сравнению с первыми сутками ( $p < 0,05$ ); <sup>б</sup>

– различия статистически значимы по сравнению с третьими сутками ( $p < 0,05$ ); <sup>в</sup>

– различия статистически значимы по сравнению с первыми сутками ( $p < 0,05$ ).

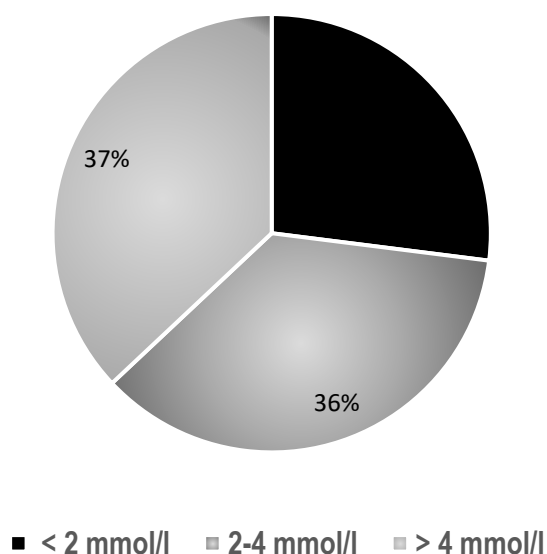


Рисунок 14 – Концентрация лактата при поступлении

Среднее число тромбоцитов на третьи сутки лечения в ОРИТ составило  $176 \times 10^9/\text{л}$  (152-238). Тенденция к тромбоцитопении отмечалась у 7 пациентов (23%) без проявления геморрагического синдрома с дальнейшим восстановлением без проведения терапии (рисунок 15).

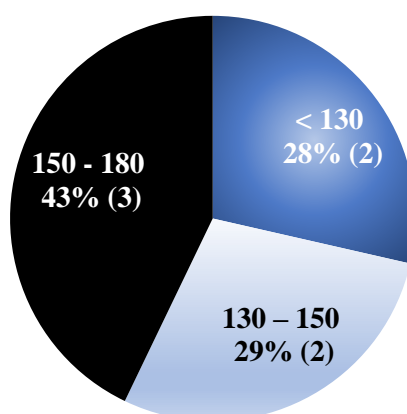


Рисунок 15 – Количество тромбоцитов при отравлениях метадонот тяжелой степени

Кроме этого, при исследовании показателей коагулограммы отмечалось уменьшение протромбинового индекса и увеличение международного нормализованного отношения. На фоне комплексной патогенетической терапии с применением гепатопротекторов отмечалась нормализация показателей гемостаза.

Увеличение ферментативной активности трансаминаз отмечалось через 24-36 часов после поступления, при этом показатели в динамике постепенно увеличивались с максимальным пиком на третьи сутки, что было обусловлено токсическим поражением печени.

Мероприятия интенсивной терапии включали волемическую и респираторную поддержку, удаление токсиканта и симптоматическую терапию.

Объем волемической нагрузки в первые сутки был равен 3440 (3120-3960) мл, что составило 143 (124-165)% от расчетной потребности в жидкости. Суточный гидробаланс составил 86 (66-106) % от введенного объема, почасовой темп диуреза был равен 2,1 (1,4-2,6) мл/кг/ч. В последующие сутки жидкость вводилась в объеме расчетной потребности. Проведение инфузионной терапии в режиме гипергидратации сразу после поступления в ОРИТ было направлено на улучшение системного кровотока и максимально быструю элиминацию метаболитов метадона из организма ребенка.

Гемодинамические нарушения при поступлении были отмечены только у одного пациента в виде развития асистолии, были проведены реанимационные мероприятия с восстановлением синусового ритма, в последующем с благоприятным исходом без неврологических осложнений. Среднее артериальное давление при поступлении составило 84 (77-93) мм рт. ст. Инотропная и вазопрессорная поддержка не применялась.

Инвазивная искусственная вентиляция легких потребовалась 21 (70%) ребенку. Средняя длительность ИВЛ составила 54 часа. В 93,3% случаев использовалась синхронизированная перемежающаяся принудительная ИВЛ (SIMV). Фракция кислорода в кислородо-воздушной смеси не превышала 0,38 (0,3-0,4);  $V_t = 7$  (6-8) мл/кг, PEEP = 5 (3-5) см  $H_2O$ , PIP = 14 (12-14) см  $H_2O$ . Экстубация выполнялась после восстановления адекватного самостоятельного дыхания. У 12 (40%) детей она была выполнена через 19,5 (13-22), у 8 (26,7%) через 54 (52-60) часа и у 1 (3,3%) ребенка через 150 часов.

Осложненное течение острых отравлений метадоном тяжелой степени имело место у 21 (70%) пациента. Наиболее частыми осложнениями были аспирационный

синдром и пневмония, которые были диагностированы у 5 (23,8%) детей (таблица 18).

Таблица 18 – Осложнения при отравлениях метадонот тяжелой степени

Осложнение	Количество	
	Абс. Число	%
Аспирация желудочным содержимым	5	16
Пневмония	4	13
Пневмоторакс, пневмомедиастинум	1	3
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	2	7
Отек головного мозга	1	3
Токсические поражение печени	9	30
Острая почечная недостаточность	1	3
Синдром позиционного сдавления	1	3

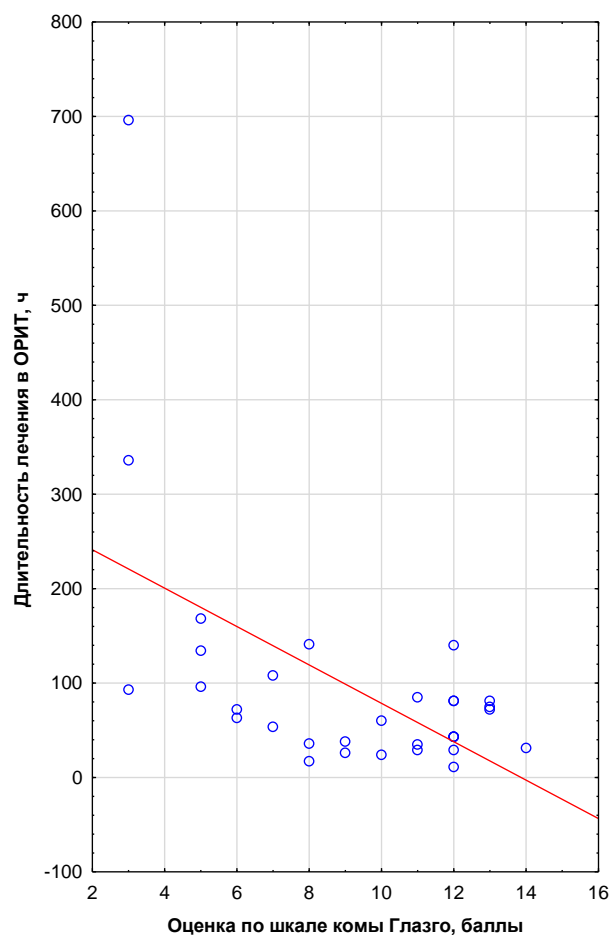
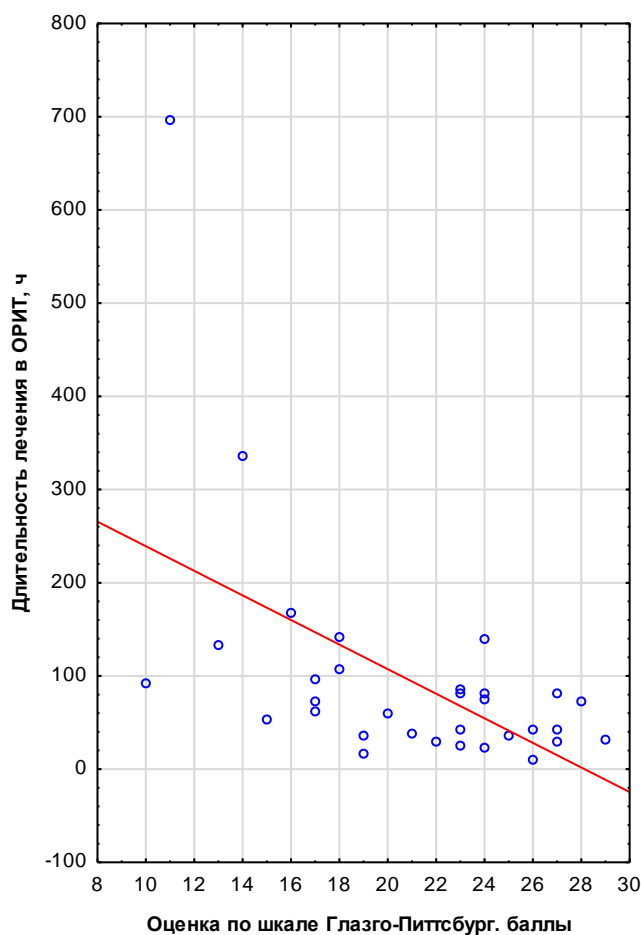
Синдром позиционного сдавления был диагностирован всего лишь в одном случае.

У 27 детей (90%) исходы отравления были благоприятными, в одном случае (3,3%) у ребенка развилась энцефалопатия смешанного генеза. Летальные исходы были лишь у двух (6,7%) пациентов, при этом они были обусловлены прогрессированием острой сердечной и почечной недостаточности в соматогенную фазу отравления.

В большинстве случаев пациенты поступали в стационар в ближайшие шесть часов после отравления, однако в ряде случаев они госпитализировались в более поздние сроки, что ассоциировалось с неблагоприятным исходом заболевания. В частности, установлена положительная корреляционная зависимость между временем экспозиции токсиканта и оценкой по шкале ком Глазго в первые сутки ( $R = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ).

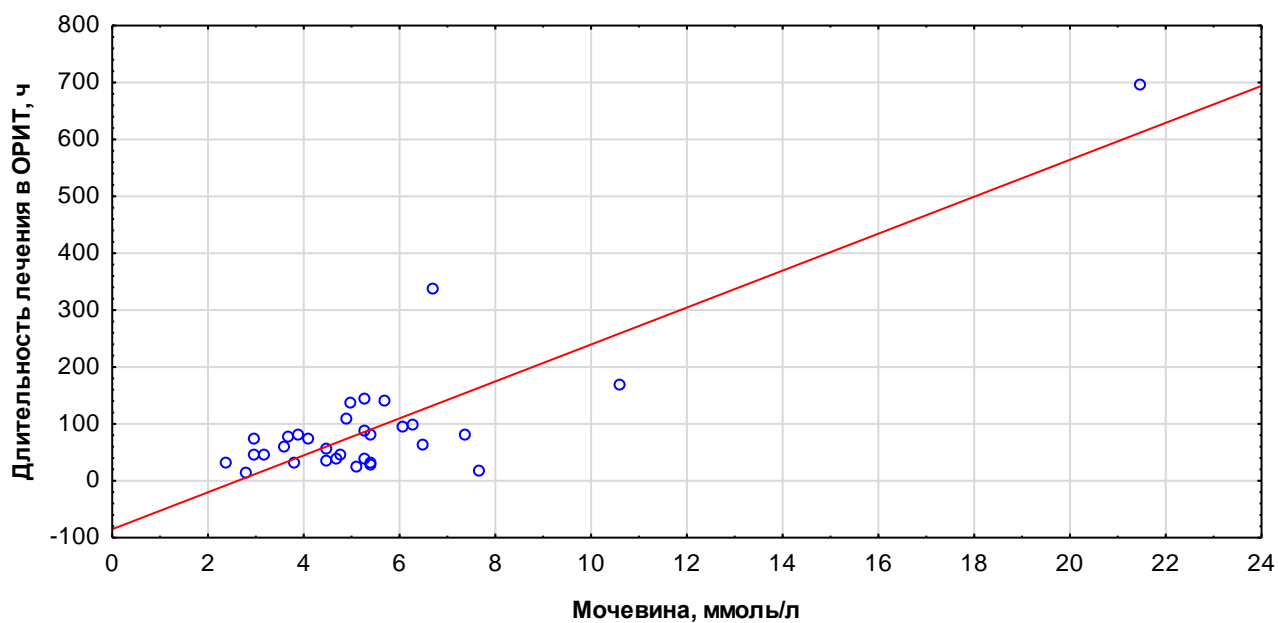
Длительность терапии в ОРИТ определялась степенью поражения центральной нервной системы и почек, что подтверждается наличием корреляционных зависимостей между сроками лечения в ОРИТ, оценками по шкале ком Глазго ( $R = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ), Глазго-Питтсбург ( $R = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ) и концентрацией мочевины в крови ( $R = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

Графики рассеяния, демонстрирующие указанные корреляционные зависимости, представлены на рисунке 16.



а) Оценка по шкале Глазго-Питтсбург и длительность лечения в ОРИТ

б) Оценка по шкале ком Глазго и длительность лечения в ОРИТ



в) Концентрация мочевины при поступлении и длительность лечения в ОРИТ

Рисунок 16 – Зависимость между длительностью терапии в ОРИТ и клинико-лабораторным статусом пациента

### 3.5. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ РАЗЛИЧНЫМИ ТОКСИКАНТАМИ

При анализе особенностей течения острых отравлений метадоном по сравнению с этанолом установлено, что для первых характерно более тяжёлое течение и наличие более выраженной полиорганной дисфункции, в первую очередь, за счёт поражения центральной нервной и дыхательной систем, о чём свидетельствуют высокие оценки полиорганной дисфункции и низкие оценки по шкалам, отражающим уровень угнетения сознания (таблица 19).

Обращают на себя внимание более высокие показатели концентрации глюкозы, мочевины и креатинина, а также статистически значимое увеличение ферментативной активности креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы у детей первой группы. Также следует отметить, что гипогликемия, о которой пишут большинство авторов, в острую фазу отравления алкоголем отсутствует.

Для острых отравлений метадоном также было характерно наличие декомпенсированного смешанного ацидоза на фоне угнетения дыхания и метаболических нарушений, о чем свидетельствует статистически значимое уменьшение отношения  $SpO_2/FiO_2$  и увеличение концентрации лактата в крови по сравнению с пациентами с острыми отравлениями этанолом.

Особого внимания заслуживает наличие коагулопатии, которая также имела место при острых отравлениях метадоном, что свидетельствует о смешанном поражении печени на фоне первичного воздействия токсиканта, системной гипоперфузии и ишемии (таблица 19).



Таблица 19 – Особенности течения острых отравлений метадонотом по сравнению с этанолом и депримирующими средствами

Параметры	Метадон (1)	Этанол (2)	Депримирующие средства (3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Время восстановления сознания	34,3 [18 - 57]	8,5 [5,0 - 12,5]	11,5 [8,0 – 21,5]	0,00	0,00	0,00
Оценка по шкале PEMOD, баллы	5 [3 - 8]	3 [2 – 4]	3,50 [2,5 – 5,0]	0,00	0,00	0,04
Оценка по шкале PELOD, баллы	2 [2 - 21]	1 [1 – 10]	2,0 [1,0 – 11,0]	0,001	> 0,05	0,04
Оценка ПОД по критериям Маршалла	2 [1 - 4]	0 [0 – 1]	1,0 [0,0 – 2,0]	0,00	0,00	0,02
Оценка по шкале SOFA, баллы	5 [3 - 9]	3 [3 – 4]	4,0 [3,0 – 6,0]	0,00	0,00	0,02
Оценка по шкале Глазго-Питтсбург, баллы	19,5 [15 - 26]	26 [22 – 28]	25,0 [19,0 – 28,0]	0,00	0,00	> 0,05
Оценка по шкале FOUR, баллы	7,5 [3 - 11]	11,5 [10 – 12]	11,0 [6,0 – 12,0]	0,00	0,00	> 0,05
SpO <sub>2</sub> , %	96 [84 - 99]	99 [98 – 100]	99 [97 – 100]	0,00	0,00	> 0,05
Гемоглобин, г/л	142 [129 – 152]	138,5 [125 – 155]	130 [120 – 144]	> 0,05	0,00	0,01
Лейкоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	18 [13,2 - 24]	10 [8,5 - 13]	12,5 [9,1 – 17,2]	0,00	0,00	0,04
Натрий, ммоль/л	139,5 [137 - 142]	145 [142 – 147]	141 [138 – 143]	0,00	> 0,05	0,00
Калий, ммоль/л	4,6 [4,1 - 5,1]	4,1 [3,8 - 4,4]	4,1 [3,7 – 4,6]	0,002	0,00	> 0,05
Хлор, ммоль/л	105,5 [102 – 107]	110 [107 – 111]	107 [105 – 109]	0,00	0,00	0,00
Глюкоза, ммоль/л	9,4 [5,7 - 11,9]	6,25 [5,6 - 6,9]	6,5 [5,7 – 8,2]	0,003	0,01	> 0,05
Мочевина, ммоль/л	5,4 [4,7 - 6,7]	3,8 [3,0 - 4,7]	4,45 [3,5 – 5,3]	0,00	0,00	0,02
Креатинин, мкмоль/л	107 [89 – 125]	67 [56 – 76]	62 [42 – 79]	0,00	0,00	> 0,05
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	27,5 [16,4 - 47,7]	14 [11 – 19]	14,7 [11,0 – 16,0]	0,00	0,00	> 0,05
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	50,4 [35,0 - 92,6]	25 [22 – 29]	30 [23 – 38]	0,00	0,00	0,01
Креатинфосфокиназа, МЕ/л	305 [169 – 711]	192 [138 – 301]	150 [107 – 250]	0,002	0,00	> 0,05
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	629 [518,0 - 822,5]	525 [425 – 593]	541 [425 – 645]	0,006	0,00	> 0,05
Ph	7,2 [7,1 - 7,3]	7,3 [7,26 - 7,33]	7,34 [7,28 – 7,36]	0,00	0,00	0,00
Напряжение углекислого газа в венозной крови	59 [50 – 69]	45 [42 – 49]	41 [36 – 48]	0,00	0,00	0,02
Дефицит оснований, ммоль/л	-5,5 [(-9,0) – (1,2)]	-4,0 [(-5,7) – (-3,0)]	-3,6 [(-5,5) – (1,30)]	> 0,05	0,04	> 0,05
Лактат, ммоль/л	3,7 [2,5 - 6,2]	2,8 [2,1 - 3,5]	1,9 [1,2 – 3,1]	0,01	0,00	0,00
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	282,5 [200 – 333]	471 [333 – 471]	457 [247 – 474]	0,00	0,00	> 0,05
SvO <sub>2</sub> , %	79,5 [61,4 – 91,5]	91 [75 – 95]	94 [84 – 97]	> 0,05	0,00	0,04
Протромбиновый индекс, %	73 [65 – 83]	85,5 [77 – 97]	80 [72 – 88]	0,001	> 0,05	0,02
МНО	1,24 [1,18 - 1,35]	1,15 [1,04- 1,23]	1,2 [1,1 – 1,3]	0,001	> 0,05	0,01

### 3.6. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ

С помощью корреляционного анализа установлены корреляционные зависимости между показателями клинико-лабораторного статуса и течением острых отравлений тяжёлой степени у детей (таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционные зависимости между клинико-лабораторным статусом и течением острых отравлений у детей

Корреляционная зависимость	R	P
Течение отравления		
Время восстановления сознания	0,40	< 0,01
Наличие полиорганной дисфункции	0,72	< 0,01
Оценка по шкале PЕMOD в первые сутки лечения в ОРИТ	0,61	< 0,01
Оценка по шкале PЕLOD в первые сутки лечения в ОРИТ	0,59	< 0,01
Критерии полиорганной дисфункции по Маршаллу	0,71	< 0,01
Оценка по шкале SOFA в первые сутки лечения в ОРИТ	0,59	< 0,01
Острое повреждение почек	0,76	< 0,01
Искусственная вентиляция лёгких	0,76	< 0,01
Наличие гипокоагуляции	0,46	< 0,01
Оценка по шкале Four в первые сутки лечения в ОРИТ	-0,54	< 0,01
Наличие аспирации	0,41	< 0,01
pH в первые сутки лечения в ОРИТ	-0,41	< 0,01
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> в первые сутки лечения в ОРИТ	-0,74	< 0,01
Длительность лечения в ОРИТ		
Время восстановления сознания	0,65	< 0,01
Оценка по шкале PЕMOD в первые сутки лечения в ОРИТ	0,43	< 0,01
Оценка по шкале PЕLOD в первые сутки лечения в ОРИТ	0,44	< 0,01
Критерии полиорганной дисфункции по Маршаллу	0,48	< 0,01
Оценка по шкале SOFA в первые сутки лечения в ОРИТ	0,42	< 0,01
Наличие полиорганной дисфункции	0,44	< 0,01
Острое повреждение почек	0,53	< 0,01
Искусственная вентиляция лёгких	0,55	< 0,01
Острая печёночная недостаточность	0,41	< 0,01
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> в первые сутки лечения в ОРИТ	-0,49	< 0,01
Длительность искусственной вентиляции лёгких		
Оценка по шкале PЕMOD в первые сутки лечения в ОРИТ	0,62	< 0,01
Оценка по шкале PЕLOD в первые сутки лечения в ОРИТ	0,68	< 0,01
Критерии полиорганной дисфункции по Маршаллу	0,75	< 0,01
Оценка по шкале SOFA в первые сутки лечения в ОРИТ	0,62	< 0,01
Наличие полиорганной дисфункции	0,63	< 0,01
Острое повреждение почек	0,86	< 0,01
Оценка по шкале комы Глазго в первые сутки лечения в ОРИТ	-0,45	< 0,01
Оценка по шкале Глазго-Питтсбург в первые сутки лечения в ОРИТ	-0,57	< 0,01
Оценка по шкале Four в первые сутки лечения в ОРИТ	-0,65	< 0,01
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> в первые сутки лечения в ОРИТ	-0,76	< 0,01

Наиболее выраженные корреляционные зависимости, ассоциированные с течением острого отравления, были характерны для острого повреждения почек ( $R = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ); необходимости проведения ИВЛ ( $R = 0,76$ ;  $p < 0,01$ ); отношения  $SpO_2/FiO_2$  в первые сутки лечения в ОРИТ ( $R = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ) и наличия полиорганной дисфункции ( $R = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ).

Длительность лечения в ОРИТ имела прямую корреляционную зависимость с временем восстановления сознания ( $R = 0,65$ ;  $p < 0,01$ ); необходимостью проведения ИВЛ ( $R = 0,55$ ;  $p < 0,01$ ) и наличием острого повреждения почек ( $R = 0,53$ ;  $p < 0,01$ ).

Для длительности ИВЛ были характерны сильные прямые корреляционные зависимости с наличием острого почечного повреждения ( $R = 0,86$ ;  $p < 0,01$ ); оценкой полиорганной дисфункции по шкале Marshall ( $R = 0,75$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательная корреляция с отношением  $SpO_2/FiO_2$  в первые сутки лечения в ОРИТ ( $R = -0,76$ ;  $p < 0,01$ ).

Методом ROC-анализа оценена прогностическая значимость клинико-лабораторных признаков, представленных в таблице 21.

Таблица 21 – 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	$> 0,3$	$< 300$	$> 3$	$\leq 7,26$	$\leq 69,5$	$> 52$
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	$> 1,17$	$> 37$	$> 86$	$> 7,6$	$> 2,5$	$\leq 39,4$
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  $SpO_2/FiO_2$  (таблица 22, рисунок 17) а степень выраженности расстройств кислотно-основного состояния в большей степени определяется значением pH, а не концентрацией лактата в крови (таблица 23, рисунок 18).

Таблица 22 – Прогностическая значимость маркеров, отражающих оксигенацию при острых отравлениях у детей

Показатели	Индекс оксигенации	$SpO_2/FiO_2$
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,745	0,895
Среднеквадратическая ошибка	0,0652	0,0326
95% доверительный интервал	0,658 – 0,819	0,827 – 0,943
Сравнение ROC-кривых		
Разность площадей	0,150	
Среднеквадратическая ошибка	0,056	
95% доверительный интервал	0,042 – 0,26	
z-статистика	2,72	
Уровень значимости	0,0066	

Таблица 23 – Прогностическая значимость pH и концентрации лактата при острых отравлениях у детей

Показатели	pH	Лактат
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,74	0,62
Среднеквадратическая ошибка	0,031	0,035
95% доверительный интервал	0,68 – 0,79	0,56 – 0,68
Сравнение ROC-кривых		
Разность площадей	0,12	
Среднеквадратическая ошибка	0,04	
95% доверительный интервал	0,05 – 0,19	
z-статистика	3,24	
Уровень значимости	0,0012	

Среди метаболических маркеров наибольшей дискриминационной способностью обладают аспаратаминотрансфераза, креатинин и глюкоза, в то время как альбумин является лишь косвенным признаком, отражающими тяжесть состояния (таблица 24, рисунок 19).

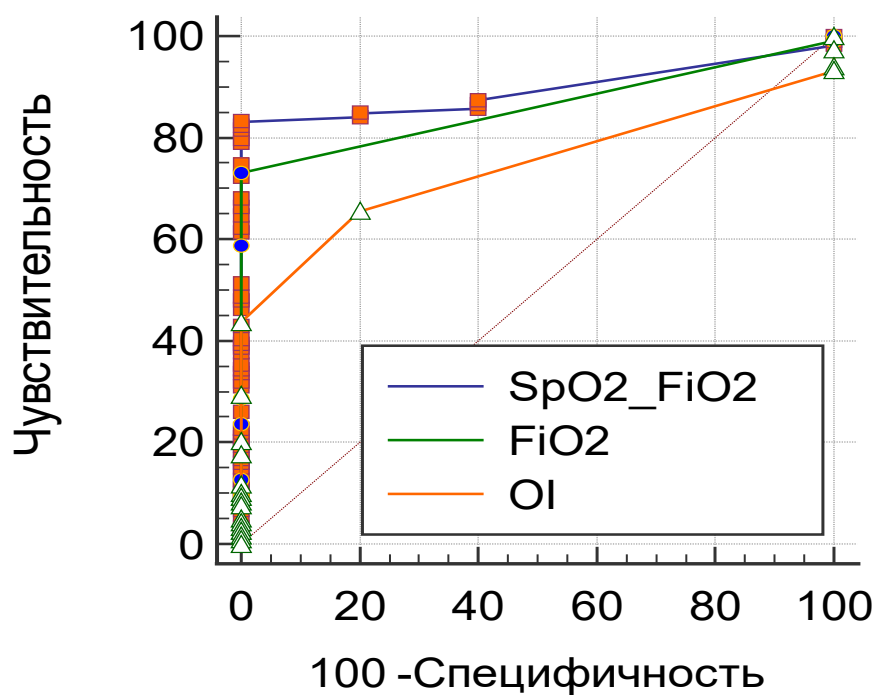


Рисунок 17 – Прогностическая значимость показателей, отражающих оксигенацию

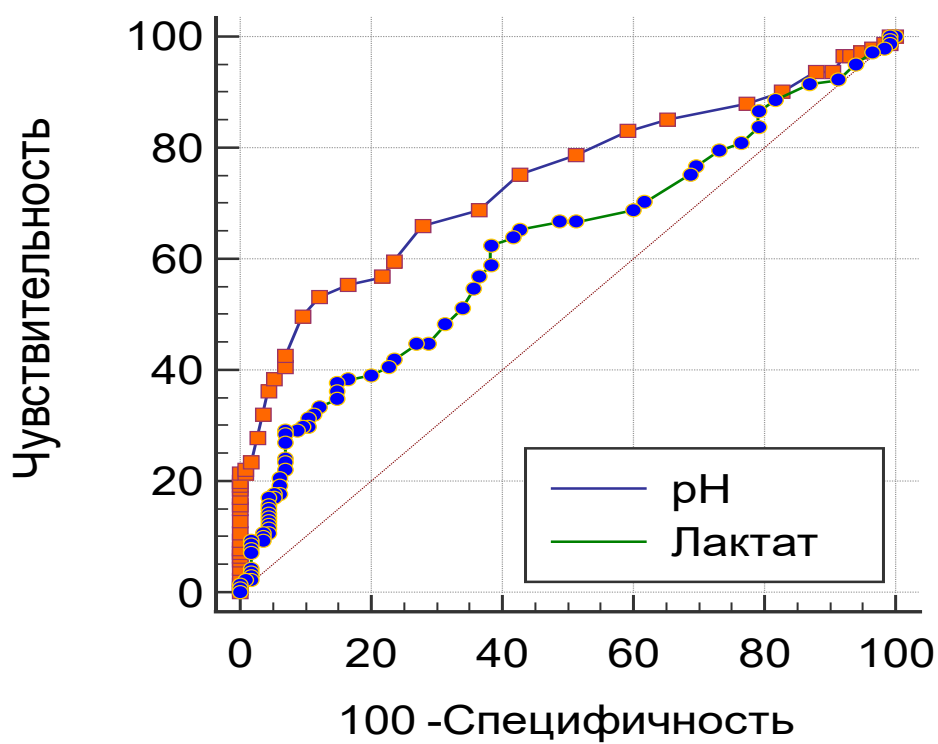


Рисунок 18 – Прогностическая значимость pH и лактата венозной крови

Таблица 24 – Прогностическая значимость маркеров, отражающих метаболический статус при острых отравлениях у детей

Показатели	Аспартат-аминотрансфераза	Креатинин	Глюкоза	Альбумин
Площадь под ROC-кривой	0,684	0,670	0,635	0,569
Среднеквадратическая ошибка	0,034	0,034	0,035	0,037
95% доверительный интервал	0,62 – 0,74	0,61 – 0,73	0,57 – 0,69	0,50 – 0,63
Сравнение ROC-кривых аспартатаминотрансфераза – креатинин				
Разность площадей	0,0149			
Среднеквадратическая ошибка	0,0420			
95% доверительный интервал	(-0,0675) – 0,0972			
z-статистика	0,354			
Уровень значимости	0,7237			
Сравнение ROC-кривых аспартатаминотрансфераза – глюкоза				
Разность площадей	0,0494			
Среднеквадратическая ошибка	0,0474			
95% доверительный интервал	(-0,0435) – 0,142			
z-статистика	1,043			
Уровень значимости	P = 0,2970			
Сравнение ROC-кривых аспартатаминотрансфераза – альбумин				
Разность площадей	0,116			
Среднеквадратическая ошибка	0,0461			
95% доверительный интервал	0,0254 – 0,206			
z-статистика	2,512			
Уровень значимости	0,0120			
Сравнение ROC-кривых креатинин – глюкоза				
Разность площадей	0,0346			
Среднеквадратическая ошибка	0,0474			
95% доверительный интервал	(-0,0583) – 0,127			
z-статистика	0,730			
Уровень значимости	0,4655			
Сравнение ROC-кривых креатинин – альбумин				
Разность площадей	0,101			
Среднеквадратическая ошибка	0,0459			
95% доверительный интервал	0,0110 – 0,191			
z-статистика	2,199			
Уровень значимости	0,0279			
Сравнение ROC-кривых глюкоза – альбумин				
Разность площадей	0,0663			
Среднеквадратическая ошибка	0,0500			
95% доверительный интервал	(-0,0316) – 0,164			
z-статистика	1,327			
Уровень значимости	0,1845			

Наиболее клинически и прогностически значимой шкалой для оценки степени выраженности полиорганной дисфункции у детей с острыми отравлениями являются критерии полиорганной дисфункции, предложенные Marshall J.C. в 2001 г. (таблица 25, рисунок 20).

Таблица 25 – Дискриминационная способность шкал полиорганной недостаточности для оценки степени выраженности полиорганной дисфункции у детей с острыми отравлениями тяжёлой степени в первые сутки лечения в ОРИТ

Шкала	AUC	SE	95% CI	Чувствительность	Специфичность
Критерии Marshall J.C.	0,89	0,02	0,85 – 0,93	87,0	81,9
PELOD	0,83	0,03	0,78 – 0,88	83,6	79,3
PEMOD	0,85	0,03	0,8 – 0,89	77,4	87,1
pSOFA	0,84	0,03	0,79 – 0,88	65,1	93,9

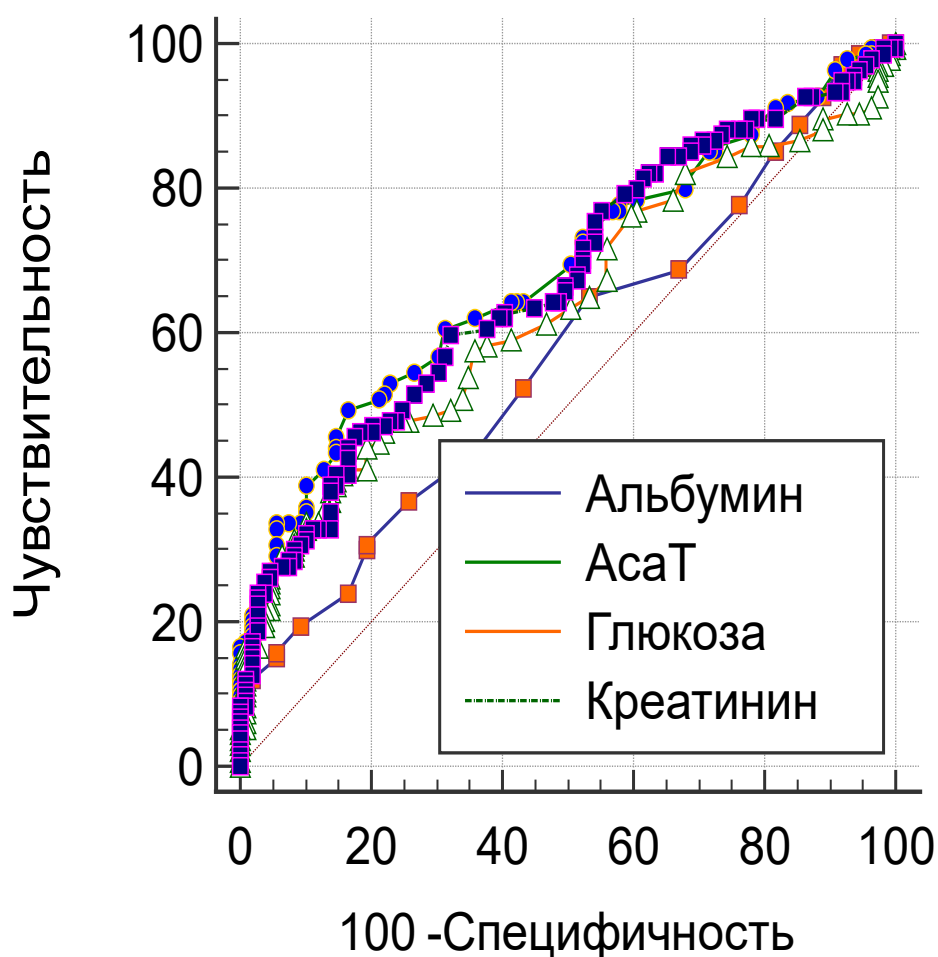


Рисунок 19 – Прогностическая значимость показателей, отражающих метаболический статус организма

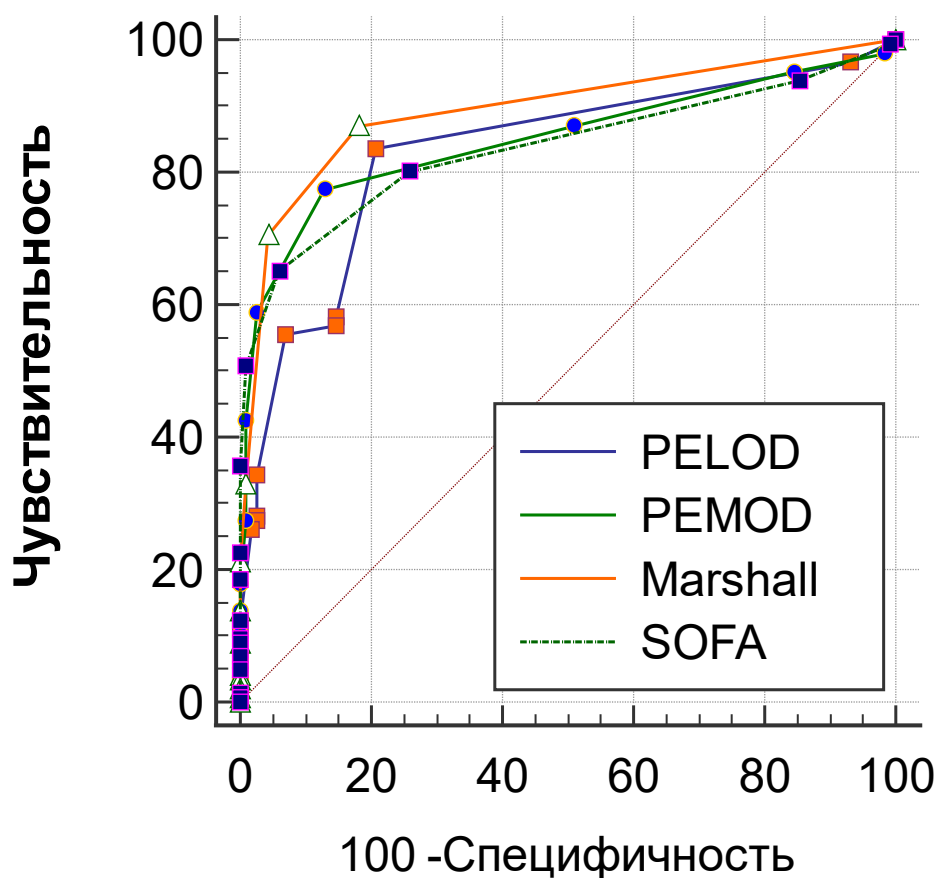


Рисунок 20 – Прогностическая значимость шкал полиорганной недостаточности для оценки вероятности неблагоприятного течения острых отравлений у детей

При анализе прогностической ценности оценки по различным шкалам угнетения сознания для оценки вероятности неблагоприятного течения острых отравлений у детей установлено, что шкала FOUR обладает наиболее выраженной прогностической мощностью, что подтверждается высоким показателем площади под кривой (таблица 26, рисунок 21).

Таблица 26 – Дискриминационная способность шкал угнетения сознания для оценки риска неблагоприятного течения острого отравления в первые сутки лечения

Шкала	AUC	SE	95% CI	Чувствительность	Специфичность
Шкала комы Глазго	0,7	0,03	0,66 – 0,77	51,4	89,7
Шкала Глазго-Питтсбург	0,8	0,03	0,74 – 0,84	72,2	83,6
Шкала FOUR	0,8	0,03	0,76 – 0,86	70,1	84,5



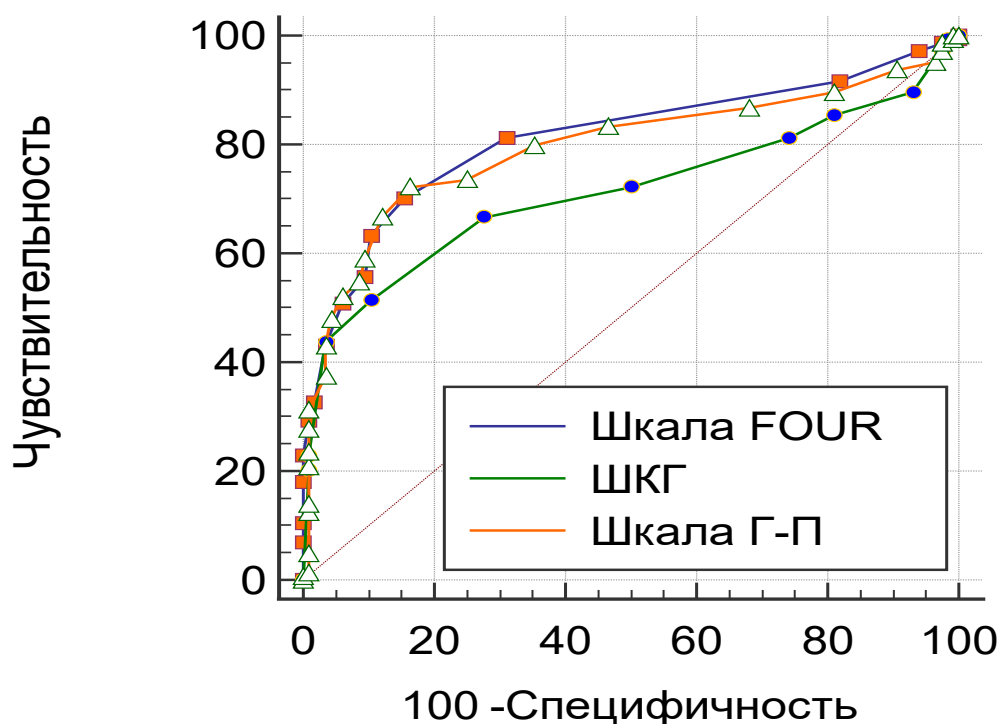


Рисунок 21 – Прогностическая значимость шкал угнетения сознания для оценки вероятности неблагоприятного течения острых отравлений у детей

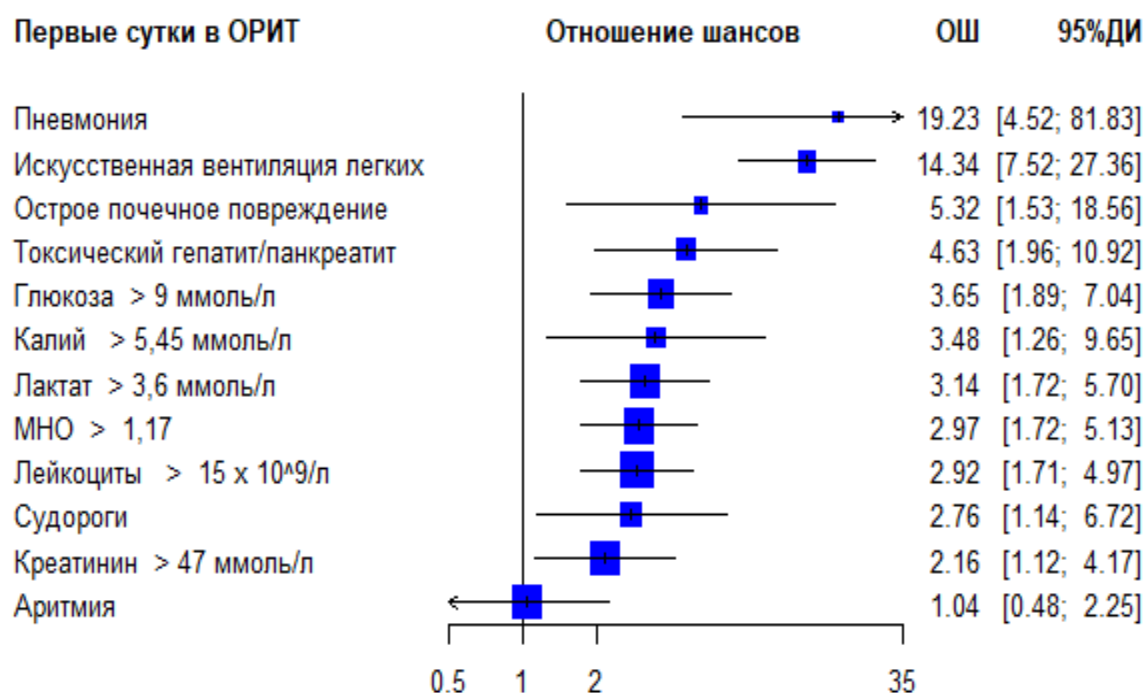


Рисунок 22 – Отношение шансов неблагоприятного течения отравления на основании показателей клинико-лабораторного статуса при поступлении в ОРИТ

Установлено, что 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 (рисунок 22).

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 23).

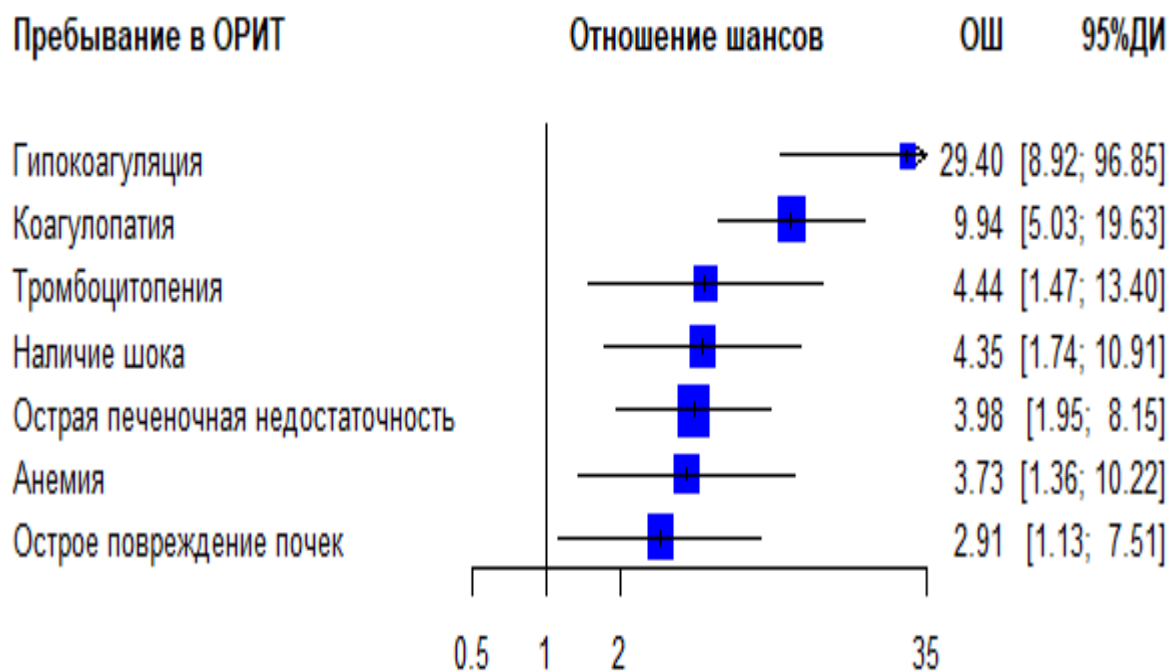


Рисунок 20 – Отношение шансов неблагоприятного течения отравления на основании показателей клинико-лабораторного статуса за время наблюдения в ОРИТ.

### 3.7. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРИТ

На основании результатов ROC-анализа и выявленных факторов риска установлены наиболее значимые лабораторные признаки, (таблица 27), которые вошли в прогностическую модель для оценки вероятности неблагоприятного течения острых отравлений тяжёлой степени у детей.

Таблица 27 – Результаты множественной логистической регрессии для отклика тяжелое 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 <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	-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	—

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

Показатель AUC составляет 0,966, что указывает на очень хорошую прогностическую эффективность полученной модели (рисунок 24).

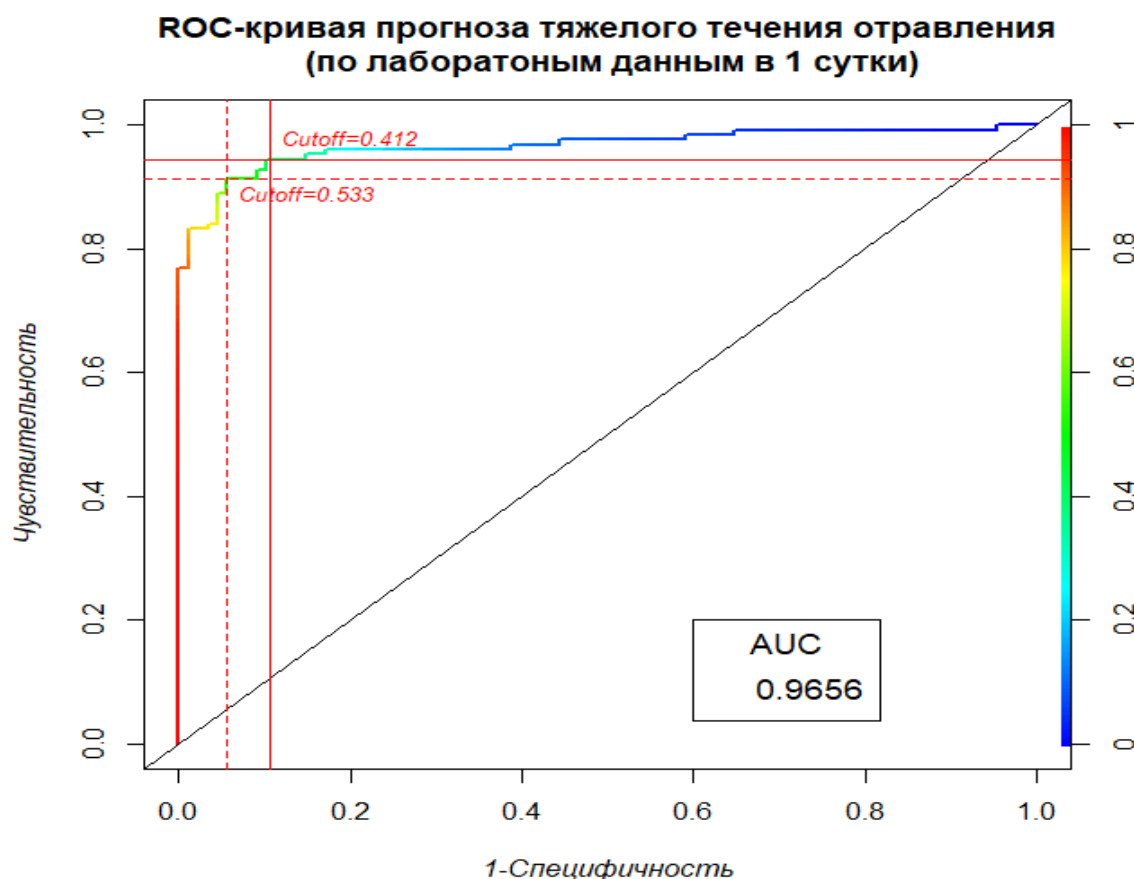


Рисунок 24 – ROC-кривая прогноза течения острого отравления у детей на основании данных лабораторного обследования.

На тренде точности (рисунок 25) отчётливо видно два пика, то есть существуют две точки классификации, в которых точность прогностической формулы одинакова, но чувствительность и специфичность различаются (таблица 28).

Таблица 28 – Сравнение прогностических параметров двух вариантов выбора порогов классификации

Параметры	Вариант 1	Вариант 2
Порог классификации (Cutoff)	0,412	0,533
Точность прогноза	0,923	0,921
Чувствительность	0,943	0,912
Специфичность	0,894	0,943

Для обоих порогов классификации общая точность прогноза практически одинакова, но различны чувствительность и специфичность. Для первого варианта

(cutoff = 0,412) чувствительность очень высока, тогда как специфичность несколько ниже. Для второго варианта (cutoff = 0,533) наоборот.

Сравнивая две полученные прогностические формулы, можно утверждать, что важнейшими показателями, отражающими риск неблагоприятного течения отравления, являются: концентрация глюкозы, альбумина и лактата в крови, отношение  $SpO_2/FiO_2$  и величина МНО.

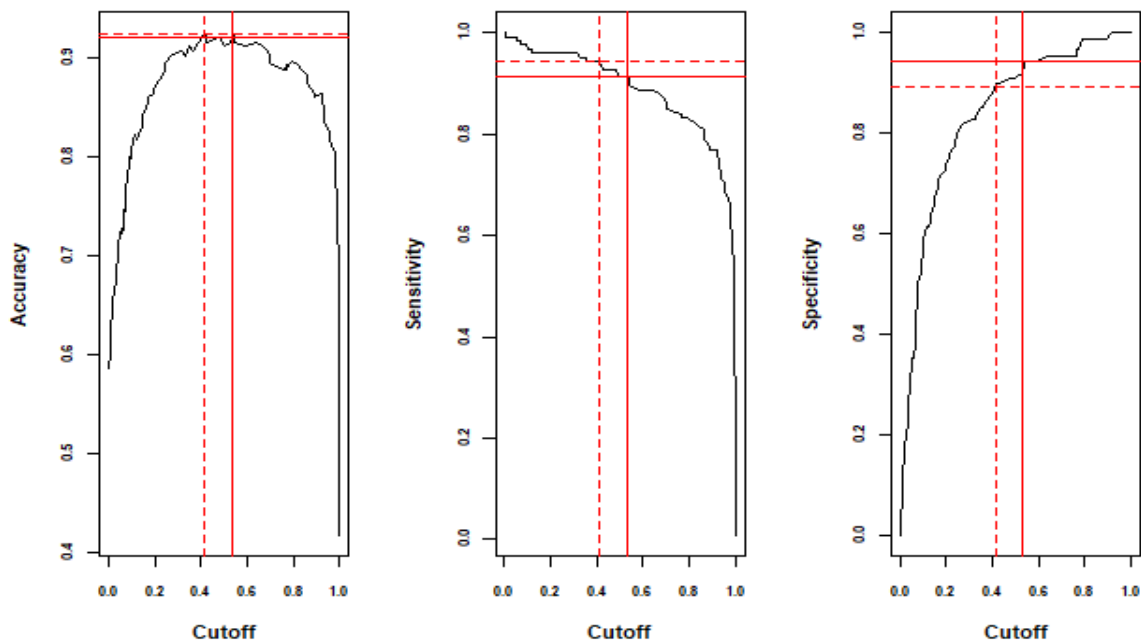


Рисунок 25 – Тренды точности (Accuracy), чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) прогностической модели тяжести течения отравления на основании лабораторных данных (две точки классификации).

С целью демонстрации эффективности предлагаемой математической модели прогнозирования неблагоприятного течения острых отравлений тяжёлой степени у детей представляем два клинических случая.

#### *Клинический случай №1:*

Мальчик, 15 лет (ID 33) доставлен в ОРИТ реанимационной бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом: острое парентеральное отравление метадоном крайне тяжелой степени. Кома.

Из анамнеза известно, что утром, за час до поступления в стационар, обнаружен родителями без сознания с хрипящим дыханием, отмечались

синюшность губ, выраженная бледность кожи, в связи с чем вызвана бригада «скорой помощи».

На момент осмотра врачом «скорой помощи» сознание угнетено до уровня комы, в связи с чем выполнена интубация трахеи, санация трахеобронхиального дерева, начата инвазивная ИВЛ (IPPV – Volume Control Ventilation) с  $\text{FiO}_2 = 1,0$ , МВЛ = 12 л/минуту, ЧД = 16/минуту, ДО = 800 мл, госпитализирован в ОРИТ ДГКБ №5. Со слов родителей, ребёнок ранее был замечен в употреблении наркотиков.

При поступлении состояние тяжелое, сознание угнетено до глубокой комы, реакция на болевые раздражители и санацию трахеобронхиального дерева отсутствует, судорог нет. Зрачки симметричные, правильной формы, равномерно сужены до 1,5 мм, фотореакция отсутствует. Оценка по шкале комы Глазго 3 балла, Глазго-Питтсбург – 11 баллов, FOUR – 0 баллов. Гипотермия,  $t = 35,2^{\circ}\text{C}$ . Кожа бледная, влажная, сыпи нет. На тыльной поверхности левой кисти между первым и вторым пальцем - ссадины (след от инъекции?) неизвестной давности. На правом боку и медиальной поверхности левой ноги в области колена – пролежни. Дистальные отделы конечностей холодные на ощупь, время наполнения капилляров  $\sim 4$  с, пульс на периферических артериях слабого наполнения. Тоны сердца ритмичные, глухие, шумов нет. ЧСС = 96/минуту, АД = 85/50 мм рт. ст. По кардиомонитору ритм синусовый. Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ (SIMV – Volume Control Ventilation) с  $\text{FiO}_2 = 0,5$ ,  $V_t = 800$  мл,  $f = 16$ /минуту, I : E = 1 : 2, PEEP = 5 см  $\text{H}_2\text{O}$ ;  $P_{\text{peak}} = 23$  см  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $P_{\text{mean}} = 12$  см  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SpO}_2 = 92\%$ . При аускультации лёгких дыхание проводится равномерно, отмечаются разнокалиберные влажные хрипы, больше справа. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, безболезненный. печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Перистальтика ослаблена. Стула на момент осмотра не было. Моча отходит по катетеру концентрированная, желтая, мутная.

По данным анализа газового состава, кислотно-основного состояния и электролитного состава крови отмечается декомпенсированный смешанный ацидоз ( $\text{pH} = 7,12$ ,  $\text{pCO}_2 = 71,9$  мм рт. ст.,  $\text{BE} = -8$  ммоль/л, лактат = 9,5 ммоль/л), гиперкалиемия (6,6 ммоль/л), гипокальциемия (1,03 ммоль/л). В клиническом

анализе крови отмечается умеренно выраженный лейкоцитоз ( $L = 16 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом влево. При биохимическом исследовании крови выявлено повышение ферментативной активности трансаминаз (аспартатминотрансфераза = 87 МЕ/л, аланинаминотрансфераза 41 МЕ/л), амилазы (470 МЕ/л) и креатинфосфокиназы (711 МЕ/л), увеличение концентрации креатинина до 177 мкмоль/л. Гипокоагуляция: ПТИ = 37%, МНО = 1,95, АЧТВ = 65 с.

При проведении фибробронхоскопии выявлен двухсторонний катарально-гнойный эндобронхит, признаки аспирации. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечается участок пониженной пневматизации в области верхней доли правого легкого и гиповентиляции в нижней доле правого легкого. Усиление легочного рисунка. Диагностирована правосторонняя аспирационная пневмония.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена гепатомегалия, реактивные изменения печени. При исследовании сосудов головного мозга отмечен вазоспазм I степени, признаки внутричерепной гипертензии. По данным электрокардиографии имеют место выраженные нарушения процессов реполяризации. На фоне инотропной поддержки фракция выброса на нижней границе нормы (60%), фракция укорочения 30%.

При токсико-химическом исследовании мочи обнаружен метадон. Время экспозиции токсиканта составило приблизительно 5 часов.

Отношение шансов =  $-4,41 + 0,18 \times [4,7] - 0,12 \times [41] + 0,09 \times [71] + 0,22 \times [9,5] - 0,028 \times [112] + 12,3 \times [1,9] = 20,23$

Вероятность неблагоприятного течения =  $\text{ОШ} / (\text{ОШ} + 1) = 20,23 / 21,23 = 95,3\%$ .

Через двенадцать часов от момента поступления отмечено увеличение ферментативной активности трансаминаз (аспартатаминотрансфераза = 292 МЕ/л, аланинаминотрансфераза = 266 МЕ/л), амилазы (624 МЕ/л), креатинфосфокиназы (5166 МЕ/л) и лактатдегидрогеназы (1059 МЕ/л), снижение концентрации креатинина до 72 мкмоль/л, мочевины – до 8,4 ммоль/л. Протеинурия (0,31 г/л). В последующем на фоне терапии отмечена нормализация всех показателей.

Сразу после поступления в стационар с целью стабилизации состояния продолжена респираторная поддержка (ИВЛ в режиме нормовентиляции),

проведена коррекция метаболического ацидоза (инфузия 4% раствора натрия гидрокарбоната). Для устранения гемодинамических нарушений начата постоянная инфузия добутамин (5 мкг/кг/минуту), дофамина (5 мкг/кг/минуту) и норадреналина (0,4 мкг/кг/минуту), однократно введён дексаметазон в дозе 0,3 мг/кг. Длительность катехоламиновой поддержки составила 6 часов.

Проведены зондовое промывание желудка, введены энтеросорбенты (филтрум). Учитывая наличие аспирационной пневмонии и длительного эпизода гипоксии назначены антибактериальная терапия (цефтриаксон, амикацин, метронидазол), антигипоксанта (инфузионные растворы на основе янтарной кислоты), антиагреганты (дипиридамол) и гепатопротекторы (метионин).

С целью нутритивной поддержки начато зондовое питание молочной смесью «Нутриен Гепа».

Время восстановления сознания составило 40 часов, длительность инвазивной ИВЛ – 42 часа.

Продолжительность лечения в ОРИТ – 98,5 ч.

На пятые сутки лечения переведён в токсикологическое отделение, на седьмые сутки после отравления осмотрен неврологом, диагностирована токсикогипоксическая энцефалопатия.

Длительность госпитализации – 269 часов.

#### *Клинический случай №2:*

Девочка, 17 лет (ID 205) вечером обнаружена на улице с бутылкой водки. При осмотре врачом «скорой помощи» диагностирована кома, отмечалась брадикардия (ЧСС = 40/минуту), в связи с чем введён атропин, начата инфузия кристаллоидных растворов, доставлена в ОРИТ стационара.

При поступлении: состояние тяжелое, сознание угнетено до уровня комы. Вербальному контакту не доступна, глаза не открывает, на болевые раздражители отмечается вялая двигательная реакция, боль не локализует. Зрачки симметричные, миоз, реакция на свет снижена. На одежде следы рвотных масс. Кашлевой рефлекс угнетён. Менингеальных симптомов, очаговой неврологической симптоматики, судорог нет. Кожа холодная, время наполнения капилляров около 3 с. Тоны сердца



ритмичные, приглушены, ЧСС = 49/минуту. АД = 133/88 мм рт. ст. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. Дыхание самостоятельное, поверхностное. При аускультации лёгких дыхание жесткое, равномерно проводится с обеих сторон, отмечаются проводные хрипы. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, безболезненный. Стула на момент осмотра не было. Установлен мочевого катетер, получена светло-желтая моча.

По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния капиллярной крови отмечается декомпенсированный смешанный ацидоз ( $pH = 7,28$ ,  $pCO_2 = 46$  мм рт. ст.,  $pO_2 = 84$  мм рт. ст.,  $BE = -4,8$  ммоль/л, лактат = 1,3 ммоль/л). Электролитных нарушений нет, нормогликемия (4,1 ммоль/л).

В клиническом и биохимическом анализах крови, коагулограмме патологические изменения отсутствуют. На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых-инфильтративных изменений нет.

При токсико-химическом исследовании мочи обнаружены  $\gamma$ -оксимасляная кислота и этанол (0,8‰).

При поступлении в связи с угнетением сознания до уровня комы выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ с целью поддержания целевых показателей углекислого газа в крови.

При проведении фибробронхоскопии выявлен локальный геморрагический эндобронхит в проекции правого главного и промежуточного бронхов.

В первый час терапии проводилась инфузия терапия в режиме гипергидратации (14 мл/кг) с последующей дотацией жидкости в объёме возрастной потребности. С целью детоксикации назначены энтеросорбенты (фильтрум), выполнена клизма.

Учитывая наличие геморрагического эндобронхита, назначены антибактериальная (цефтриаксон) и гемостатическая (дицинон) терапия.

Отношение шансов =  $-4,41 + 0,18 \times [6,8] - 0,12 \times [43] + 0,09 \times [44] + 0,22 \times [2,6] - 0,028 \times [242] + 12,3 \times [1,02] = 1,956$

Вероятность неблагоприятного течения =  $OШ / (OШ+1) = 1,956 / 2,956 = 66,2$ .

Длительность ИВЛ составила 3 часа, полного восстановления сознания 20 часов, продолжительность лечения в ОРИТ – 28 часов.

На вторые сутки лечения переведена в отделение токсикологии, на третьи сутки после отравления осмотрена неврологом, диагностирована токсическая энцефалопатия.

Длительность госпитализации – 138 часов.

Учитывая, что представленная модель включает в себя только лабораторные признаки, нами также была создана математическая модель, отражающая не только данные лабораторно-инструментального обследования, но и клинический статус пациента, в основу которой были положены результаты анализа методом множественной логистической регрессии (таблица 29, 30).

Таблица 29 – Результаты анализа массива данных с помощью множественной логистической регрессии.

Показатели	Коэф.	Станд. Ошибка	z-оценка	p	ОШ	95%ДИ-	95%ДИ+
Сдвиг	143,72	43,52	3,02	0,001	---	---	---
Потребность в ИВЛ	2,35	0,91	2,6	0,009	10,49	1,76	62,40
Систолическое АД	-0,09	0,06	-1,52	0,129	0,91	0,81	1,03
Среднее АД	0,18	0,08	2,1	0,036	1,20	1,02	1,40
Пневмония	2,88	1,8	1,61	0,106	17,81	0,53	594,90
Судороги	2,02	1	2,01	0,044	7,54	1,06	53,52
Гемоглобин	-0,06	0,03	-1,85	0,047	0,94	0,89	1,00
Эритроциты	1,77	0,99	1,8	0,071	5,87	0,84	40,87
Лейкоциты	-0,11	0,06	-2,08	0,037	0,90	0,80	1,01
Катехоламиновый индекс	-0,14	0,08	-1,68	0,094	0,87	0,74	1,02
Глюкоза	0,29	0,14	2,01	0,045	1,34	1,02	1,76
pH	-19,58	5,49	-3,56	0,0004	---	---	---
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	-0,027	0,005	-5,38	<0,0001	0,97	0,96	0,98
Международное нормализованное отношение	15,88	3,91	4,06	<0,0001	---	3701,15	---

Коэффициенты для переменных pH и МНО указаны на 1 единицу измерения. В реальности диапазон изменения этих показателей измеряется в 0,01 единиц измерения, поэтому отношения шансов, рассчитанные на целую единицу,

принимают очень большие или очень маленькие значения. Для оценки реального влияния этих показателей на риск тяжелого течения отравления надо привести их к допустимым значениям (таблица 30).

Таблица 30 – Отношения шансов для реального диапазона изменения рН и международного нормализованного отношения

Показатель	рН (0,01 ед.)	МНО (0,01 ед.)
Коэффициент	- 0,1958	0,1588
Стандартная ошибка	0,0549	0,0391
z-оценка	-3,56	4,06
P	0,0004	< 0,0001
Отношение шансов	0,82	1,17
95% ДИ –	0,74	1,09
95% ДИ +	0,92	1,27

Вероятность неблагоприятного течения =  $143,72 + 2,35 \times [\text{Потребность в ИВЛ}] - 0,09 \times [\text{Систолическое АД}] + 0,18 \times [\text{Среднее АД}] + 2,88 \times [\text{Пневмония}] + 2,02 \times [\text{Судороги}] - 0,06 \times [\text{Гемоглобин}] + 1,77 \times [\text{Эритроциты}] - 0,11 \times [\text{Лейкоциты}] - 0,14 \times [\text{Катехоламиновый индекс}] + 0,29 \times [\text{Глюкоза}] - 19,58 \times [\text{pH}] - 0,027 \times [\text{SpO}_2/\text{FiO}_2] + 15,88 \times [\text{Международное нормализованное отношение}]$

На рисунке 26 представлены тренды точности, чувствительности и специфичности полученной модели прогнозирования течения отравлений тяжёлой степени у детей.

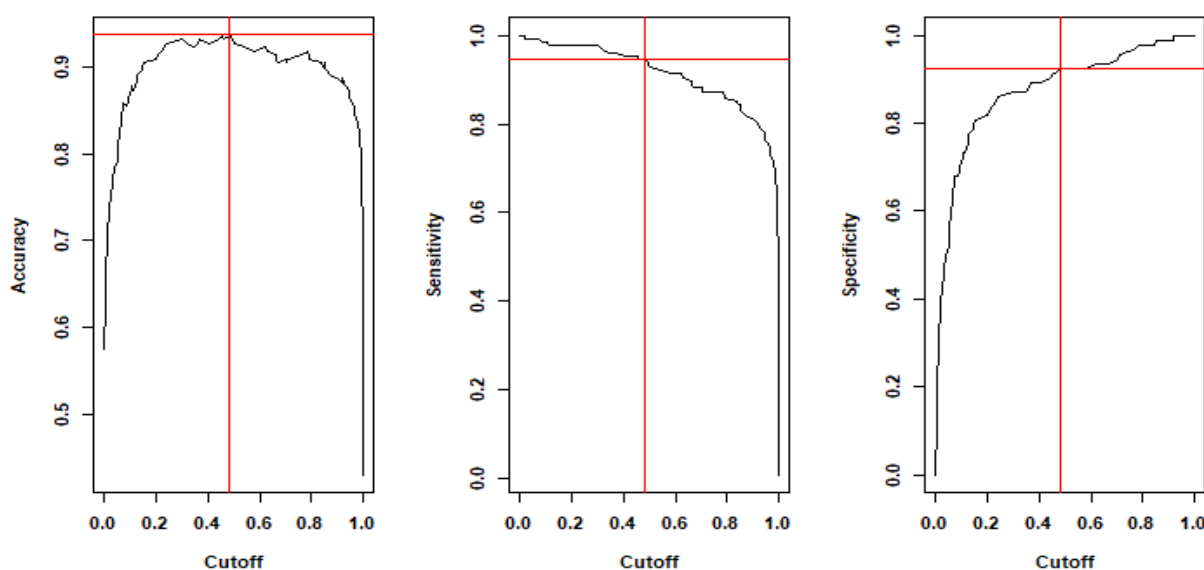


Рисунок 26 – Тренды точности (Accuracy), чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) математической модели прогнозирования течения отравлений тяжёлой степени у детей

Представленная модель обладает следующими характеристиками:

- Порог классификации (Cutoff) = 0,481
- Точность прогноза = 0,938
- Чувствительность = 0,942
- Специфичность = 0,925
- Площадь под кривой (прогностическая эффективность модели) = 0,9812 (рисунок 27)

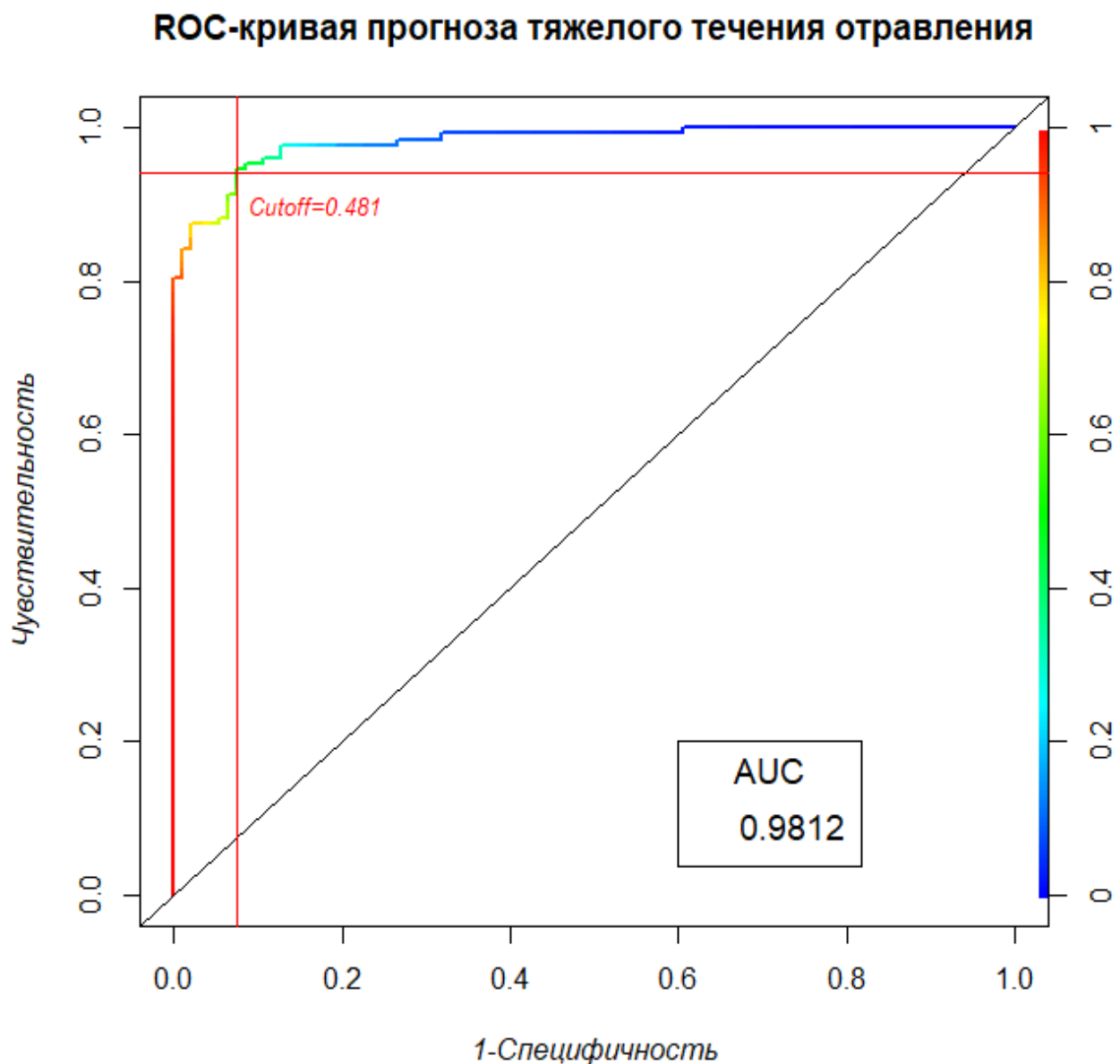


Рисунок 27 – ROC-кривая прогностической модели неблагоприятного течения отравлений тяжёлой степени у детей

## ГЛАВА 4

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Отравления ядовитыми веществами и лекарственными препаратами являются одной из наиболее серьёзных проблем в интенсивной терапии у детей, поскольку рассматриваемые жизнеугрожающие состояния наиболее часто являются причиной угнетения сознания и развития синдрома полиорганной дисфункции, как в токсикогенную, так и в соматогенную фазу отравления [2, 9, 11].

Частота тяжёлых случаев составляет 17.4%, что требует лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, при этом дети с отравлениями составляют 25% от общего числа пациентов ОРИТ, иными словами, каждый четвёртый ребёнок в ОРИТ – это пациент токсикологического профиля. Это свидетельствует как о необходимости специальной подготовки по детской токсикологии, так и создании специализированных центров по лечению отравлений у детей в мегаполисах.

В нашем исследовании продемонстрировано, что самой частой причиной острых отравлений являются этанол и лекарственные препараты, среди которых первое и второе места занимают психотропные и сердечно-сосудистые средства, однако следует отметить, что причины отравлений могут существенно отличаться в зависимости от региона проживания, возраста пациентов и наличия систем предотвращения подобных случаев на региональном и государственном уровнях.

В частности, Alghadeer S. et al. (2018) при анализе обращений пациентов в отделение экстренной помощи установили, что чаще всего отравления встречались у детей первых шести лет, при этом основной их причиной были лекарства (70%) и химические соединения – пестициды (39,6%), чистящие (25,9%) и косметические средства – 22,8% [109].

Аналогичные результаты получены Khan M. et al. (2023). Авторами установлено, что основной категорией пациентов с отравлениями были мальчики первых пяти лет жизни, при этом основными токсикантами являлись органические

растворители (37,6%), лекарства (32,9%) и пестициды (17,5%). Общая смертность составила 2,1%, при этом наиболее высокий риск летальных исходов отмечался при отравлении пестицидами [108].

Наиболее проблемными группами пациентов, требующими лечения в ОРИТ, в нашем исследовании оказались дети 1-4 и 14-18 лет, что сопоставимо с данными исследований, представленных выше.

Как и другие авторы, мы полагаем, что отравления у этих категорий пациентов являются наиболее опасными и сопряжены с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений. Следует отметить наличие чётких различий в причинах отравлений у детей раннего и подросткового возраста: если у первых это отравления лекарствами родственников и средствами бытовой химии, то у вторых – это наркотические и психотропные вещества, которые в ряде случаев используются нелегально, в том числе – с целью суицида.

Сопоставимые результаты были представлены Park J.M. (2023), который продемонстрировал, что преднамеренное отравление чаще отмечалось у девочек, было связано с увеличением возраста пациента и увеличением времени от момента отравления до поступления в стационар. В качестве отравляющих веществ чаще всего использовали жаропонижающие и психотропные средства. Основными признаками отравлений были симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс нервной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта. Психотропные препараты чаще всего употребляли пациенты с сопутствующими психическими расстройствами, у которых подобные эпизоды уже были в анамнезе [89].

Отравления тяжёлой степени, сопровождающиеся угнетением сознания до сопора и комы, чаще всего отмечаются у подростков, при этом основными токсикантами в данной группе пациентов становятся метадон, депримирующие средства и психодислептики, что подтверждается данными Li Z. et al., 2021 [111]. Они установили, что чаще всего отравления отмечались у детей в первых лет жизни и школьного возраста, при этом пестициды (35,4%) и лекарственные средства были двумя основными причинами обращений за медицинской помощью. Подростковый

возраст, проживание в городе и отравления лекарственными препаратами и пестицидами являлись независимыми факторами риска суицидальных попыток. Авторы приходят к выводу, что несмотря на то, что число детей с отравлениями, требующими госпитализации, уменьшается, за последние три года отмечается неуклонный рост числа суицидальных отравлений у подростков, проживающих в городе,

Основной причиной поступления в ОРИТ в нашем исследовании явилось угнетение сознания до уровня сопора или комы, при этом декомпенсированная дыхательная недостаточность, как проявление отравления отмечается у 50% пациентов, чаще всего она имела место при отравлениях метадон, что потребовало проведения инвазивной ИВЛ, однако её средняя длительность не превышала тридцати часов, что, вероятнее всего, обусловлено достаточно быстрым регрессированием острой церебральной недостаточности на фоне проводимой терапии, направленной на элиминацию токсиканта.

Hosseininasab A. et al. (2016), продемонстрировали, что одним из основных предрасполагающих факторов к отравлению метадон у детей является наличие в их окружении кого-либо из взрослых, страдающих наркотической зависимостью, при этом уровень образования родителей не играет решающего значения. Они установили, что наиболее часто отравления метадон у детей встречаются в возрасте  $3,9 \pm 2,4$  лет, при этом практически в 60% случаев они отмечаются у мальчиков. Авторы полагают, что чаще всего метадон попадает в организм ребенка случайно, когда его случайно дают вместо еды или питья [77].

Однако, в данном исследовании продемонстрировано, что чаще всего отравления метадон встречаются у подростков, при этом в 80% случаев его употребляют перорально вместе с другими депримирующими веществами с целью усиления наркотического эффекта. Отравления у детей младше трех лет крайне редки и чаще всего обусловлены его поступлением в организм ребенка на фоне грудного вскармливания или случайно вместо еды. В частности, в нашей практике был случай отравления метадон у ребенка двух месяцев, который получал грудное молоко от матери, страдающей наркоманией. Нередко отравления

метадоном являются следствием длительной терапии с целью устранения длительно сохраняющейся интенсивной боли и лечения абстинентного синдрома у новорожденных, хотя в нашем исследовании такие случаи отсутствовали [82].

Особого внимания заслуживает диагностика и дифференциальная диагностика острых отравлений метадоном у детей. К сожалению, в большинстве случаев имеющаяся клинико-лабораторная симптоматика является неспецифичной и не позволяет с высокой долей вероятности говорить о наличии отравления именно этим токсическим веществом, поскольку патогномоничные симптомы в данном случае отсутствуют [34, 36, 50, 103]. Наиболее частыми причинами поступления детей в стационар были внезапное угнетение сознания и расстройства дыхания, которые в отдельных случаях могут стать причиной остановки кровообращения. В нашем исследовании сердечно-легочная реанимация на догоспитальном этапе проводилась двум пациентам. Следует отметить, что именно развитие синдрома полиорганной недостаточности в постреанимационном периоде является основным фактором, определяющим высокую вероятность неблагоприятного исхода [34, 36, 86, 92, 107].

Нами установлено, что чаще всего при поступлении у детей с отравлениями метадоном тяжелой степени отмечается угнетение сознания до уровня комы, острая дыхательная недостаточность, снижение температуры тела и миоз. Именно наличие указанных признаков позволяет заподозрить отравление метадоном и начать целенаправленную патогенетическую и симптоматическую терапию. У десяти процентов детей отмечались признаки острого респираторного дистресс-синдрома средней и тяжелой степени тяжести на фоне перенесенной смешанной гипоксии тяжелой степени, что подтверждается наличием выраженного лактат-ацидоза, который имел место более чем в тридцати пяти процентах случаев. Одним из наиболее частых клинических проявлений при отравлении метадоном являются тромбоцитопения, наличие гипокоагуляции тяжелой степени по данным коагулограммы и увеличение ферментативной активности печеночных ферментов в соматогенную фазу отравления, что является маркером перенесенной гипоксии и тяжелого поражения печени в структуре синдрома полиорганной дисфункции.



Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, посвященных изучению клинических проявлений острых отравлений метадон у детей [32, 36, 50, 103].

P. Kashani P. et al. (2017), продемонстрировали, что миоз отмечается более чем в семидесяти процентах случаев, а нарушения дыхания, сопровождающиеся развитием выраженного цианоза, встречаются приблизительно в тридцати процентах отравлений метадон [50].

S. Jabbehdari et al. (2013) среди наиболее частых клинических находок при отравлениях метадон у детей отмечали сонливость (75%), миоз (68%), рвоту (61%), частое поверхностное дыхание (57%) и апноэ (40%). По данным лабораторных и инструментальных исследований в 69% случаев отмечался ацидоз и более чем в 55% - лейкоцитоз. Одним из наиболее значимых клинических проявлений было и увеличение интервала QT по данным электрокардиографии, которое встречалось в 23,8% случаев [36].

M.R. Sharif et al. (2015) при поступлении в большинстве случаев выявляли сонливость (91,4%), миоз (75,9%), рвоту (69,0%), неэффективное дыхание (62,1%), апноэ (53,4%), цианоз (43,1%), судороги (8,6%), атаксию (6,9%) и делирий – 3,4% [103].

Таким образом, угнетение сознания в сочетании с миозом и тяжелыми расстройствами дыхания являются наиболее частыми клиническими проявлениями тяжелых отравлений метадон, что необходимо учитывать при оказании помощи детям, поступающим в стационар по экстренным показаниям. Нельзя не отметить и то, что ранняя диагностика и адекватная патогенетическая терапия позволяет значительно улучшить исходы заболевания, что подтверждается работами других авторов [34, 36].

Мероприятия интенсивной терапии при отравлениях метадон тяжелой степени у детей должны обязательно включать респираторную и волемическую поддержку, удаление токсиканта и симптоматическое лечение [2, 9, 11, 18]. В нашем исследовании продемонстрировано, что инфузионная терапия в режиме гипергидратации (125-150% от расчетной потребности в жидкости) является

эффективной и безопасной терапевтической стратегией, позволяющей устранить явления системной гипоперфузии и максимально быстро удалить метаболиты метадона из организма ребенка.

Инфузионная терапия в режиме гипергидратации проводилась и при острых отравлениях тяжелой степени, обусловленных другими токсикантами, при этом объем суточной волемической нагрузки составлял около 150% от возрастной потребности в жидкости, однако это не оказывало никакого отрицательного влияния на исход, поскольку у всех пациентов был достигнут отрицательный или «нулевой» гидробаланс, что соответствует современной парадигме ограничительной волемической поддержки, как у взрослых, так и у детей [1-3, 20, 23. 29, 30].

Применение инотропных и вазопрессорных препаратов при отравлениях метадонам у детей требуется крайне редко и, как правило, необходимо у пациентов с синдромом полиорганной дисфункции, перенесших сердечно-легочную реанимацию на догоспитальном этапе.

Проведение инвазивной искусственной вентиляции легких является обязательным элементом лечения отравлений метадонам тяжелой степени, особенно если пациент находится в коме и у него есть проявления острого респираторного дистресс-синдрома средней или тяжелой степени тяжести. Однако, следует помнить, что длительная неоправданная ИВЛ может стать причиной развития различных, в том числе и инфекционных осложнений, поэтому сразу после восстановления адекватного самостоятельного дыхания пациент должен быть экстубирован. При необходимости длительной ИВЛ следует использовать протективные режимы респираторной поддержки.

Рутинное применение налоксона в качестве антидота метадона при тяжелых отравлениях мы считаем неоправданным, поскольку он обладает кратковременным эффектом и сразу после его отмены возможно регрессирование клинической симптоматики отравления. Учитывая, что метадон имеет длительный период полувыведения (около 55 часов при однократном приеме), требуется длительное назначение налоксона, однако, его максимальный терапевтический эффект будет

достигнут только после полной элиминации метаболитов метадона из организма ребенка [35]. Обсуждая эффективность и безопасность применения налоксона при отравлениях метадоном у детей нельзя не отметить и результаты исследования Shakeri S.H.R. et al. (2020), где было показано, что после введения налоксона отмечаются такие побочные эффекты, как головная боль (45%), тошнота (20%), ажитация (20%), боли в животе (20%) и др. В десяти процентах случаев отмечались панические атаки, обусловленные страхом близкой смерти [100].

Одними из наиболее частых осложнений острых отравлений метадоном у детей были аспирационный синдром и пневмония, которые отмечены в 23,8% случаев, что полностью сопоставимо и с результатами других исследователей [34, 36]. Синдром позиционного сдавления был диагностирован всего лишь в одном случае, хотя во взрослой практике он встречается намного чаще [32].

В большинстве случаев исходы острых отравлений метадоном у детей при своевременной и адекватно оказанной помощи благоприятные, летальные исходы отмечаются лишь у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности, перенесших реанимационные мероприятия на догоспитальном этапе и нуждающихся в длительной искусственной вентиляции легких. Аналогичные результаты были получены и Bazmamoun H. et al. (2014), которые продемонстрировали, что наличие судорог, цианоза, рвоты и выраженной артериальной гипотензии на ранних стадиях отравления сопряжено с необходимостью длительной искусственной вентиляции легких и неблагоприятным исходом. Риск летального исхода наиболее высок при длительной гипоксии и смерти мозга, которые при отравлениях метадоном у детей встречаются достаточно редко [34].

Мы предполагаем, что наиболее частой причиной остановки кровообращения на догоспитальном этапе при острых отравлениях метадоном у детей являются не только респираторные нарушения, но и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца на фоне угнетения сознания, которые приводят к необратимому повреждению миокарда и головного мозга, что подтверждается и данными других авторов [26, 61, 104].

Наиболее частыми осложнениями острых отравлений тяжёлой степени у детей являются коагулопатия, токсическое поражение печени и поджелудочной железы, аспирация желудочного содержимого, однако в большинстве случаев отмечается благоприятный исход отравлений, а длительность лечения в стационаре не превышает семи суток. Летальные исходы в представленном исследовании имели место лишь в двух случаях, что соответствует мировым показателям летальности педиатрической токсикологии.

Основными маркерами тяжести состояния при поступлении в ОРИТ, свидетельствующими о высокой вероятности развития осложнений, являются необходимость проведения инвазивной ИВЛ, наличие аспирационной пневмонии, признаков острого повреждения печени и почек.

Обсуждая факторы риска неблагоприятного исхода острых отравлений тяжёлой степени у детей, следует отметить, что наиболее значимыми из них являются гипокоагуляция, наличие шока, острой дисфункции печени / печёночной недостаточности и острого повреждения почек, особенно если они возникли в первые сутки лечения (рисунок 28), что сопоставимо с данными других авторов [7, 9, 17, 39, 46, 96].

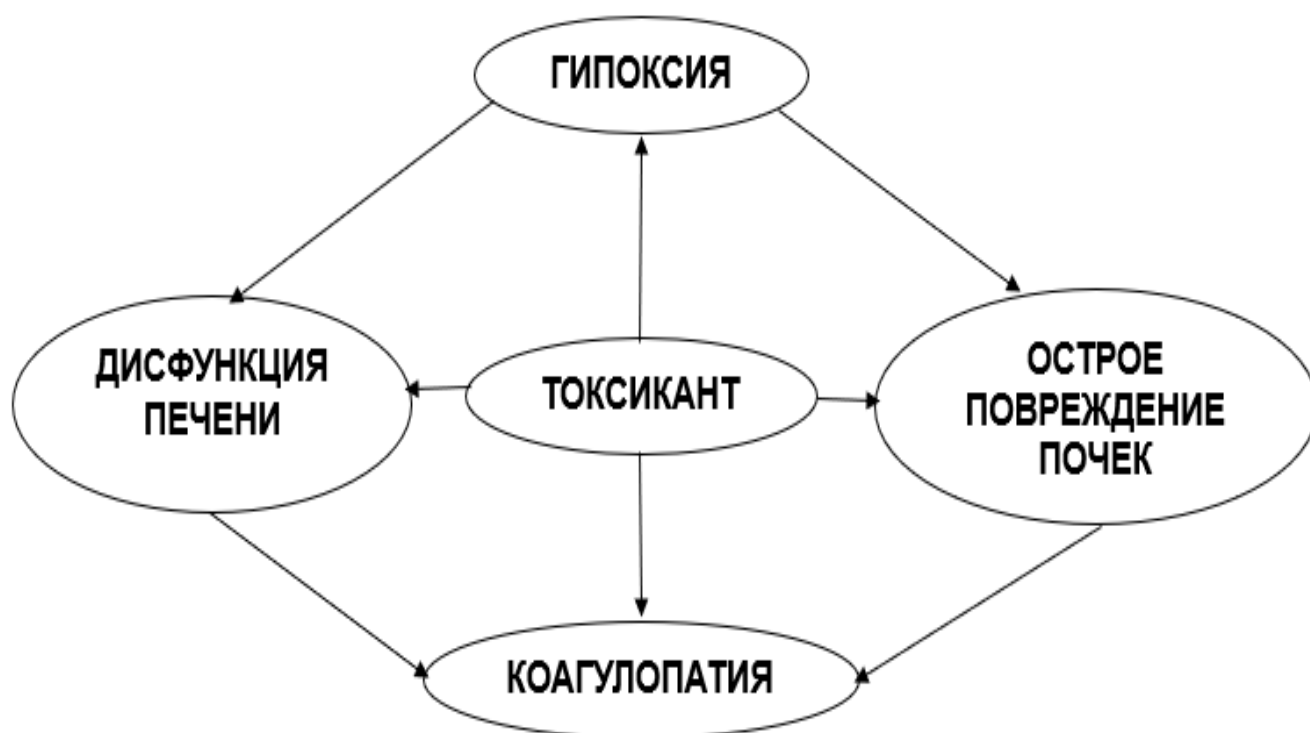


Рисунок 28 – Тетрада смерти при острых отравлениях у детей

Таким образом, наиболее частой причиной летальных исходов при острых отравлениях у детей являются гипоксия смешанного генеза, острое повреждение печени и почек, что, в свою очередь, приводит к расстройствам гемостаза и развитию коагулопатии, которые, усугубляя тяжесть друг друга, формируют тетраду смерти (рисунок 26), сопоставимую с летальной триадой при политравме.

Завершая обсуждение полученных результатов, следует отметить, что максимально ранняя, адекватная, патогенетически обоснованная терапия, направленная на устранение указанных патологических синдромов, позволяет значительно улучшить исход, минимизировать частоту осложнений и фатальных исходов острых отравлений у детей [2, 9, 11, 46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсивная терапия критических состояний у детей, обусловленных последствиями воздействия внешних причин (травмы, отравления), является одной из наиболее сложных проблем современной педиатрии, решение которой возможно только путём интеграции и тесного взаимодействия всех участников лечебного процесса, начиная с родителей ребёнка, сотрудников экстренных медицинских служб догоспитального этапа и специалистов специализированных токсикологических и травма-центров.

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов интенсивной терапии острых отравлений тяжёлой степени у детей путём выявления факторов риска неблагоприятного исхода, разработки прогностической модели течения заболевания и оптимизации мероприятий интенсивной терапии, направленных на устранение ведущих патологических синдромов.

В процессе исследования были проанализированы особенности эпидемиологии острых отравлений тяжёлой степени у детей, оценены клинико-лабораторный статус и степень выраженности полиорганной дисфункции, изучены мероприятия интенсивной терапии и оценена их эффективность, выявлены факторы риска неблагоприятного течения.

Для решения поставленных в работе задач проанализирована медицинская документация 3054 детей, находившихся в ОАРИТ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова» и проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 262 детей с тяжёлыми отравлениями, нуждающимися в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Установлено, что угнетение сознания, выраженная гипоксемия, коагулопатия и наличие признаков острой печёночной недостаточности и почечного повреждения являются основными маркерами, отражающими степень 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, МНО  $> 1,17$  и концентрация лактата более 2,5 ммоль/л.

Выявлено, что при наличии аспирационной пневмонии, необходимости проведении инвазивной искусственной вентиляции лёгких на фоне гипоксемии тяжёлой степени (индекс оксигенации более трёх) вероятность неблагоприятного течения отравления увеличивается более чем в двадцать раз.

На основании полученных результатов разработана оригинальная математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения острых отравлений тяжёлой степени у детей, включающая в себя концентрацию глюкозы, альбумина, лактата, напряжение углекислого газа в крови, отношение  $SpO_2/FiO_2$  и международное нормализованное отношение и обладающая высокой прогностической мощностью ( $AUC = 0,97$ ; чувствительность 91,2%, специфичность 94,3%) и точностью прогноза (92,1%).

## 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%), МНО  $> 1,17$  (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

Перспективным направлением дальнейшей разработки темы является создание универсального электронного регистра детей с острыми отравлениями тяжёлой степени, нуждающихся в лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии с целью разработки оригинальной шкалы оценки тяжести состояния у данной категории пациентов и алгоритма принятия клинического решения о необходимости применения экстракорпоральных методов гемокоррекции в педиатрической токсикологии.

Дальнейший анализ полученной информации может послужить доказательной базой для создания обоснованных протоколов по интенсивной терапии острых отравлений у детей.

Для улучшения результатов интенсивной терапии острых отравлений у детей необходимо создание высокоинформативных и относительно дешёвых лабораторных тестов, позволяющих оценивать концентрацию токсиканта в биологических жидкостях пациента в режиме реального времени, непосредственно у постели больного, что позволит проводить целенаправленное лечение и предотвратить избыточную агрессию терапии.

Особого внимания в рамках дальнейших исследований заслуживает оценка эффективности препаратов, обладающих органопротекторными и метаболическими эффектами.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

ГАМК –  $\gamma$ -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

SpO<sub>2</sub> – сатурация гемоглобина кислородом пульсирующей крови

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Волемиическая поддержка при критических состояниях у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов – СПб.: изд-во СПбГПМУ, 2019. – 124 с.
2. Александрович, Ю.С. Интенсивная терапия критических состояний у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В.И. Гордеев – СПб.: Н-Л, 2014. – 976 с.
3. Александрович, Ю.С. Инфузионные антигипоксантаы при критических состояниях у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10, №3. – С. 61-76.
4. Александрович, Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев – 3-е изд., дополн. и испр. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. – 320 с.
5. Александрович, Ю. С. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов – М.ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 272 с.
6. Клинический случай токсического действия уайт-спирита у ребенка 2-х лет / Р.В. Бочаров, К.Г. Варламов, Е.А. Семченко [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 9, №1. – С. 115-121.
7. Клиническая фармакология для педиатров: учебник / под ред. Е.В. Ших, В.Н. Дроздова – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2021. – 1008 с.
8. Лежепёкова, Я.А. Метгемоглобинемия у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом / Я.А. Лежепёкова, К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, №1. – С. 95-99.
9. Лужников, Е.А. Педиатрическая клиническая токсикология / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. – 253 с.
10. Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней: учебник, 3-е изд., доп. И перераб. / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов – СПб.: Фолиант, 2010. – 1008 с.

11. Маркова, И.В. Клиническая токсикология детей и подростков. в 2 томах / И.В. Маркова, В.В. Афанасьев, Э.К. Цыбульский – СПб., Специальная литература, 1999. – 400 с.
12. Мохначев, С.Ю. Зависимость от метадона / С.Ю. Мохначев, Е.В. Ширяева // Наркология. – 2007. – №4. – С. 50–56.
13. Нейрофизиологическая характеристика больных с тяжелыми формами острых отравлений 1,4-бутандиолом, осложненных делирием / А.Г. Синенченко, А.Н. Лодягин, Е.С. Пovalюхина [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – №6. – С. 68-74.
14. Некоторые аспекты критических состояний при отравлениях синтетическими катинонами / А.А. Черенков, Н.Г. Обухов, Э.П. Сорокин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, №3. – С. 80-81.
15. Описание клинических случаев проявления тугоухости, как нового симптома отравления метадоном / А.Н. Колесников, Е.А. Кучеренко, А.Н. Титова [и др.] // Донецк: Университетская Клиника; 2017. – Т. 1, №3 – С. 102-106.
16. Орлов, Ю.П. Митохондриальная дисфункция как проблема критических состояний. Роль сукцинатов. Миф или реальность завтрашнего дня? / Ю.П. Орлов // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т. 64, №7-8. – С. 63-68.
17. Особенности алкоголь-индуцированной патологии на догоспитальном этапе и в отделении экстренной медицинской помощи стационара / В.В. Афанасьев, А.Г. Мирошниченко, Д.В. Бузанов [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2020. – №2. – С. 71-81.
18. Острые отравления метадоном (дольфином) (обзор) / Г.А. Ливанов, А.Т. Лоладзе, Б.В. Батоцыренов [и др.] // Общая реаниматология. – 2017. – Т.13, №3 – С. 48-63.
19. Отравление динитрофенолом в педиатрической практике / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В.А. Казиахмедов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, №1. – С. 106–111.

20. Периоперационная инфузионная терапия у взрослых / С.В. Бобовник, Е.С. Горобец, И.Б. Заболотских [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – №4. – С. 17-33.
21. Применение внешнего электрокардиостимулятора в комплексном лечении детей с острым отравлением блокаторами кальциевых каналов / Л.А. Коваленко, Д.М. Долгинов, А.С. Ковальчук [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 7, №3. – С. 86-90.
22. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование / С.В. Масолитин, Д.Н. Проценко, И.Н. Тюрин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2022. – №2. – С. 95-107.
23. Прометной, Д.В. Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии / Д.В. Прометной, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов // Общая реаниматология. – 2019. – Vol. 15. №1. – С. 12-26.
24. Пшениснгов, К.В. Эпидемиология критических состояний у детей мегаполиса / К.В. Пшениснгов, Ю.С. Александрович // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, №6. – С. 463-467.
25. Сиволап, Ю.П. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков. – М.: Медицина, 2005. – 304 с.
26. Синдром Такоцубо: клиника, диагностика, лечение, прогноз / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов, Ю.П. Успенский [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2019. – Т. III, NXX. – С. 44-49.
27. Скорая медицинская помощь при отравлении спайсами / В.В. Афанасьев, Н.В. Петрова, Д.В. Бузанов [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2017. – Т. 18, №1. – С. 64-68.
28. Сравнительная оценка эффективности и безопасности 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлении

- парацетамолом / А.Ю. Симонова, М.М. Поцхверия, М.В. Белова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, №4. – С. 46-53.
29. Сукцинат и сукцинатдегидрогеназа как «точка опоры» в цикле Кребса при критических состояниях / Ю.П. Орлов, А.В. Бутров, С.В. Свиридов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, №1-2. – С. 57-68.
  30. Сукцинаты в решении «кислородного парадокса» реперфузии / Ю.П. Орлов, А.В. Бутров, С.В. Свиридов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, №9. – С. 63–69.
  31. Экстракорпоральная детоксикация в токсикогенной стадии отравлений: рекомендации по лечению / М.И. Громов, А.Н. Лодягин, А.В. Федоров [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2020. – Т. 21, №3. – С. 24-32.
  32. Элленхорн, М. Д. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека / М.Д. Элленхорн. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – 1048 с.
  33. Эпидемиология острых отравлений у детей в Томской области / Р.В. Бочаров, К.Г. Варламов, А.Н. Андреев [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 8. – №1. – С. 57-61.
  34. A Study of methadone-poisoned children referred to Hamadan's Besat Hospital / H. Bazmamoun, A. Fayyazi, A. Khajeh [et al.] // Iran. Iran J Child Neurol. – 2014. – Vol. 8, N 2 – P. 34-37.
  35. A study of the effectiveness of naltrexone in preventing recurrence of methadone poisoning in opioid-naïve children / N. Gholami, F. Farnaghi, M. Saberi [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2021. – N 219. – P. 108425.
  36. Accidental children poisoning with methadone: an Iranian pediatric sectional study / S. Jabbehdari, F. Farnaghi, S.F. Shariatmadari [et al.] // Iran J Child Neurol. – 2013. – Vol. 7, N 4. – P. 32-34.
  37. Accuracy of rapid emergency medicine score and sequential organ failure assessment score in predicting acute paraphenylenediamine poisoning adverse outcomes / G.N. El-Sarnagawy, M.M. Ghonem, M.A. Abdelhameid [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. – 2023. – Vol. 30, N 12. – P. 32489-32506.



38. Acetaminophen poisoning: a cause of acute liver failure in pediatrics (clinical case) / Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenishnov, V.A. Kaziakhmedov [et al.] // J Emerg Med Trauma Surg Care. – 2020. – N 7. – P. 039.
39. Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication / S.T. Chang, Y.T. Wang, Y.C. Hou [et al.] // BMC Nephrol. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 205.
40. Advanced preclinical models for evaluation of drug-induced liver injury - consensus statement by the European Drug-Induced Liver Injury Network [PRO-EURO-DILI-NET] / J.C. Fernandez-Checa, P. Bagnaninchi, H. Ye [et al.] // J Hepatol. 2021. – Vol. 75, N 4. – P. 935-959.
41. Allegaert, K. Dose-related adverse drug events in neonates: recognition and assessment / K. Allegaert, J. van den Anker // J Clin Pharmacol. – 2021. – Vol. 61, Suppl 1(Suppl 1): S152-S160.
42. American Academy of Pediatrics: 10 ways to prevent poisoning in young children. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.aap.org/en/newsroom/news-releases/health--safety-tips/american-academy-of-pediatrics-offers-tips-on-poison-prevention-in-your-home/>. Ссылка активна 26.04.2024.
43. Amitriptyline intoxication in children: twenty years' experience in a tertiary care center in Turkey / T. Kamasak, Ş. Kader, M. Mutlu [et al.] // Pediatr Emerg Care. – 2021. – Vol. 37, N 12. – e1377-e1381.
44. Analysis of 207,543 children with acute opioid poisonings from the United States national poison data system / M.E. Land, M. Wetzel, R.J. Geller [et al.] // Clin Toxicol (Phila). – 2020. – Vol. 58, N 8. – P. 829-836.
45. Benzalkonium chloride poisoning in pediatric patients: report of case with a severe clinical course and literature review / V. Nițescu, A. Lescaie, D. Boghițoiu [et al.] // Toxics. – 2024. – Vol. 12, N 2. – P. 139.
46. Berg, S.E., McCann SD. Pediatric Toxicology: An Updated Review. Pediatr Ann. 2023 Apr;52(4):e139-e145. doi: 10.3928/19382359-20230208-05.
47. Brimonidine eye drops within the reach of children: a possible foe / D. Trotta, M. Zucchelli, C. Salladini [et al.] // Children (Basel). – 2024. – Vol. 11, N 3. – P. 317.

48. Cardiac collapse secondary to phenytoin toxicity in a neonate treated with extracorporeal membrane oxygenation support (ECMO) / M. Knecht, J. LaRochelle, B. Barkemeyer [et al.] // J Med Toxicol. – 2020. – Vol. 16, N 2. – P. 230-235.
49. Central ECMO cannulation for severe dihydropyridine calcium channel blocker overdose / J.M. Cardenas, S. Borasino, J. Timpa [et al.] // J Extra Corpor Technol. – 2023. – Vol. 55, N 4. – P. 206-208.
50. Characteristics of methadone intoxicated children presenting to emergency department; a cross sectional study / P. Kashani, S. Safari, H. Hatamabadi [et al.] // Emerg (Tehran). – 2017. – Vol. 5, N 1 – e80.
51. Characterization of acute poisoning in hospitalized children in Southwest China / Z. Li, L. Xiao, L. Yang [et al.] // Front. Pediatr. – 2021. – N 9, – P. 727900.
52. Child fatality review / E.K. Batra, K. Quinlan, V.J. Palusci [et al.] // Pediatrics. – 2024. – Vol. 153, N 3. – e2023065481.
53. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008 / C. Picot, M. Glaizal, M.A. Courne [et al.] // Clin Toxicol (Phila) – 2015. – Vol. 53, N 8. – P. 819-22.
54. Clinical and epidemiological characteristics of severe acute adult poisoning cases in Martinique: implicated toxic exposures and their outcomes / D. Resiere, H. Kallel, O. Oxybel [et al.] // Toxics. – 2020. – Vol. 8, N 2. – P. 28.
55. Clinical and laboratory features and factors determining the outcome in poisoning children in a tertiary pediatric intensive care unit: eleven years of experience / A. Gurbanov, N.A. Çelik, L. Gurbanova [et al.] // Turk Arch Pediatr. – 2023. – Vol. 58, N 2. – P. 189-196.
56. Clinical spectrum of acute poisoning in children admitted to the pediatric emergency department / J. Lee, N.C. Fan, T.C. Yao [et al.] // Pediatr Neonatol. – 2019. – Vol. 60, N 1. – P. 59-67.
57. Clinical utility of venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with drug-induced cardiogenic shock: a retrospective study of the Extracorporeal Life Support Organizations' ECMO case registry / L. Weiner, M.A.

- Mazzeffi, E.Q. Hines [et al.] // Clin Toxicol (Phila). – 2020. – Vol. 58, N 7. – P. 705-710.
58. Deville, K. Use of extracorporeal therapies to treat life-threatening intoxications / K. Deville, N. Charlton, D. Askenazi // *Pediatr Nephrol.* – 2024. – N 39. – P. 105–113.
  59. Drug self-poisoning in adolescents: a report of 267 cases / M. Roversi, M. Martini, A. Musolino [et al.] // *ToxicolRep.* – 2023. – N 10. – P. 680-685.
  60. Echocardiography versus cardiac biomarkers for myocardial dysfunction in children with scorpion envenomation: an observational study from tertiary care center in northern India / R. Prasad, A. Kumar, D. Jain [et al.] // *Indian Heart J.* – 2020. – Vol. 72, N 5. – P. 431-434.
  61. Electrocardiographic changes in children with acute opioid poisoning: a cross-sectional study / H. Riasi, N. Rabiee, T. Chahkandi [et al.] // *Pediatr Emerg Care.* – 2021. – Vol. 37, N 12. – e1082-e1086.
  62. Eleven years of children methadone poisoning in a referral center: A review of 453 cases / H. Hassanian-Moghaddam, M. Hakiminejhad, F. Farnaghi [et al.] // *J Opioid Manag.* – 2017. – Vol. 13, N 1. – P. 27-36.
  63. Epidemiology and outcomes of early morning neuromuscular syndrome following snake bite-a retrospective study / M. Samprathi, V. Gupta, M. Jayashree [et al.] // *J Trop Pediatr.* – 2020. – Vol. 66, N 4. – P. 435-440.
  64. Epidemiology of chemical poisoning among adults in qassim region: an eight-year study / S.M. Alnasser, T.S. Kordi, A.A. Asiri [et al.] // *Toxics.* – 2022. – Vol. 10, N 11. – P. 709.
  65. Epidemiology of pediatric buprenorphine and methadone exposures reported to the poison centers / S.V. Rege, D.A. Ngo, N. Ait-Daoud [et al.] // *Ann Epidemiol.* – 2020. – N 42. – P. 50-57.e2.
  66. Ethylene glycol poisoning requiring veno-arterial ECMO: A case report / A. Orlando, F. Sciutti, C.N. Colombo [et al.] // *Perfusion.* – 2024. – Vol. 39, N 2. – P. 423-425.

67. Evaluation of global dystonia rating scale as a predictor of unfavorable outcomes among acute antipsychotics poisoned patients / A.F. Sharif, Z.K. Sobh, S.A.E. Abdo [et al.] // Drug Chem Toxicol. – 2024. – N13. – P. 1-18.
68. Evaluation of pediatric early warning system and drooling reluctance oropharynx others leukocytosis scores as prognostic tools for pediatric caustic ingestion: a two-center, cross-sectional study / A.F. Sharif, D.E.G.E. Gameel, S.A.E. Abdo [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. – 2022. – Vol. 29, N 4. – P. 5378-5395.
69. Exploring research gaps and trends in the management of acute phosphide poisoning: a systematic review / Z.K. Sobh, M. Kholief, E.K. Sobh [et al.] // Crit Rev Toxicol. – 2023. – Vol. 53, N 3. – P. 181-206.
70. Extracorporeal membrane oxygenation in intoxication and overdoses: a systematic review / S. Maier, L. Rösner, L. Saemann [et al.] // Thorac Cardiovasc Surg. – 2023.
71. Extracorporeal membrane oxygenation use in poisoning: a narrative review with clinical recommendations / C. Upchurch, A. Blumenberg, D. Brodie [et al.] // Clin Toxicol (Phila). – 2021. – Vol. 59, N 10. – P. 877-887.
72. Farah, R. Increasing severity of medical outcomes and associated substances in cases reported to United States poison centers / R. Farah, R.J. Cole, C.P. Holstege // Clin Toxicol (Phila). – 2024. – N 18. – P. 1-8.
73. Fatal outcome in acutely poisoned children with hospitalization: a 10-year retrospective study from Tehran, Iran / N. Gholami, R. McDonald, F. Farnaghi [et al.] // Pediatr Emerg Care. – 2022. – Vol. 38, N 2. – e659-e663.
74. Gaw, C.E. Ethanol intoxication of young children / C.E. Gaw, K.C. Osterhoudt // Pediatr Emerg Care. – 2019. – Vol. 35, N 10. – P. 722-730.
75. Guía de tratamiento de la alteración aguda del estado mental. Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica [Guide for the treatment of acute altered mental status. Iberoamerican Academy of Pediatric Neurology] / D. López, F. Espinel, E. Andrade [et al.] // Rev Neurol. – 2024. – Vol. 78, N 8. – P. 229-235.

76. Hemostatic balance in pediatric acute liver failure: epidemiology of bleeding and thrombosis, physiology, and current strategies / Y. Bulut, A. Sapru, G.D. Roach // *Front Pediatr.* – 2020. – Vol. 8. – P. 618119.
77. Hosseininasab, A. Predisposing factors for methadone poisoning in children hospitalized at Kerman Afzalipour Hospital, Iran / A. Hosseininasab, A. Vahidi, F. Bagheri-Charouk // *Addict Health.* 2016. – Vol. 8, N 1 – P. 61-66.
78. Is hypoglycemia really observed in pediatric beta-blocker intoxications? A case-control study / G. Gokalp, T. Nalbant, E. Berksoy [et al.] // *Arch Pediatr.* – 2022. – Vol. 29, N 1. – P. 56-60.
79. Junuzovic, M, Child suicides in Sweden, 2000-2018 / M. Junuzovic, K.M.T. Lind, U. Jakobsson // *Eur J Pediatr.* – 2022. – Vol. 181, N 2. – P. 599-607.
80. Katlan, B. Methylene blue in metformin intoxication: not just rescue but also initial treatment / B. Katlan // *Pediatr Emerg Care.* 2024.
81. Lebin, J.A. Reversal of pediatric opioid toxicity with take-home naloxone: a case report / J.A. Lebin, B.C. Chen, M.J. Valento // *J Med Toxicol.* – 2019. – Vol. 15, N 2. – P. 134-135.
82. Methadone toxicity and possible induction and enhanced elimination in a premature neonate / M. George, J.P. Kitzmiller, M.B. Ewald [et al.] // *J Med Toxicol.* 2012. – Vol. 8, N 4. – P. 432-435.
83. Methadone-induced toxic encephalopathy in pediatric patients: two case reports / S.C. Tiong, J.S.L. Chieng, H.W. Khoo [et al.] // *J Radiol Case Rep.* – 2019. – Vol. 13, N 5. – P. 1-9.
84. Methadone-induced hypoglycemia in a hospitalized patient / D.A. Wells, T. Parnacott, K. Volberding [et al.] // *Hosp Pharm.* – 2024. – Vol. 59< N 2. – P. 149-151.
85. Methamphetamine-associated pulseless electrical activity in a young child / C. Tsai, M. Quidgley-Martin, N. Laub [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2021. – Vol. 39, N 257. – e1-257.e2.

86. Monitoring severity of multiple organ dysfunction syndrome: new technologies / K.V. Typpo, H.R. Wong, S.D. Finley [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Suppl 1. – P. 24-31
87. Non traumatic coma in children: A prospective observational study / J. Ahmad, K. Ahmed, I.A. Gattoo [et al.] // *International Journal of Contemporary Pediatrics.* – 2015. – Vol. 2, N 2. – P. 77-84.
88. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain / W.A. Ray, C.P. Chung, K.T. Murray [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2015. – Vol. 175, N 3. – P. 420-427.
89. Park, J.M. Clinical features of children with drug poisoning in a single emergency department in Goyang, Korea / J.M. Park // *Pediatric Emergency Medicine Journal.* – 2023. – Vol. 10, N 1. – P. 23-30.
90. Pathophysiology of pediatric multiple organ dysfunction syndrome / J.A. Carcillo, B. Podd, R. Aneja [et al.] // *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* – 2017. – Vol. 18, N 3, Suppl 1. – P.32.
91. Pediatric emergency department management in acute poisoning-a 2-year retrospective study / M. Corlade-Andrei, P.L. Nedelea, T.D. Ionescu [et al.] // *J Pers Med.* – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 106.
92. Pediatric organ dysfunction information update mandate (PODIUM) contemporary organ dysfunction criteria: executive summary / M.M. Bembea, M. Agus, A. Akcan-Arikan [et al.] // *Pediatrics.* – 2022. – Vol. 149. – Suppl 1. – S1-S12.
93. Pediatric poisoning management: how clinical practice can benefit from forensic approach / P. Basilicata, M. Marisei, R. Guadagni [et al.] // *J Forensic Sci.* – 2024.
94. Poisoning in the pediatric intensive care unit. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.intechopen.com/chapters/65525> // Ссылка активна 26.04.2024.
95. Poisoning in children and adolescents in Kermanshah city, Iran / M. Hemmati, M.R. Tohidi, A. Mohammadi [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 135.

96. Predictive factors of treatment outcomes for hospital care in children with acute methadone poisoning / Y. Atighi, N. Eizadi-Mood, M. Mansourian [et al.] // J Res Pharm Pract. – 2018. – Vol. 7, N 4. – P. 200-204.
97. Predictive value of glycemia and free fatty acid levels upon admission of children with scorpionism in Egypt / K.A. Abd-Elbaseer, E.A. Abd-Elmawgood, H.M. Qubaisy [et al.] // Am J Trop Med Hyg. – 2022. – Vol. 106, N 3. – P. 962-966.
98. Predictors of severe clinical course in children with carbon monoxide poisoning / L. Akcan Yildiz, A. Gultekingil, S. Kesici [et al.] // Pediatr Emerg Care. – 2021. – Vol. 37, N 6. – P. 308-311.
99. Prevalence and characteristics of pediatric opioid exposures and poisonings in the United States / A.M. Patel, D.C. Wheeler, S.R. Rose [et al.] // J Pediatr. – 2019. – N. 206. – P. 148-155.e4.
100. Safety of naloxone in opioid-naïve methadone intoxicated patients; a case series study / S.H.R. Shakeri, H. Hassanian-Moghaddam, N. Zamani [et al.] // Arch Acad Emerg Med. – 2020. – Vol. 8, N 1. – e16.
101. Safety of physostigmine for pediatric antimuscarinic poisoning / S. Huber, R. Avera, S. Penfound [et al.] // J Med Toxicol. – 2024.
102. Severe and fatal pharmaceutical poisoning in young children in the UK / M. Anderson, L. Hawkins, M. Eddleston [et al.] // Arch Dis Child. – 2016. – Vol. 101, N 7. – P. 653-6.
103. Sharif, M.R. Clinical signs and symptoms and laboratory findings of methadone poisoning in children / M.R. Sharif, S. Nouri // Iran J Pediatr. – 2015. – Vol. 25, N1. – e176
104. Stress cardiomyopathy (Takotsubo syndrome) following accidental methadone poisoning; report of two pediatric cases / K. Dehghani, M. Shojaie, A.H. Pourdavood [et al.] // Arch Acad Emerg Med. – 2019. – Vol. 7, N 1. – e22.
105. Suryanarayana, G. Retrospective hospital-based cohort study on risk factors of poor outcome in pediatric snake envenomation / G. Suryanarayana, R. Rameshkumar, S. Mahadevan // J Trop Pediatr. – 2021. – Vol. 67, N 1. – fmaa078.

106. Temporal and geospatial trends of adolescent intentional overdoses with suspected suicidal intent reported to a state poison control center / B.A. Froberg, S.J. Morton, J.B. Mowry [et al.] // Clin Toxicol (Phila). – 2019. – Vol. 57, N9. – P. 798-805.
107. Temporary thyroid dysfunction and catecholamine excess due to mercury poisoning in 6 cases / Özer Y., Yıldız M., Turan H. [et al.] // Turk Arch Pediatr. – 2023. – Vol. 59, N 1. – P. 23–30.
108. The burden of poisoning in children hospitalised at a tertiary-level hospital in South Africa / M. Khan, F. Solomon, A. Izu [et al.] // Front. Public Health. – 2023. – N 11. – P. 1279036.
109. The patterns of children poisoning cases in community teaching hospital in Riyadh, Saudi Arabia / S. Alghadeer, M. Alrohaimi, A. Althiban [et al.] // Saudi Pharm J. – 2018. – Vol. 26, N 1. – P. 93 – 97.
110. Toutain, G. Pediatric popper intoxication: case report of intoxication in a 3-month-old infant / G. Toutain, C. Pons, S. Lamoureux // Arch Pediatr. – 2024. – Vol. 31, N 2. – P. 155-156.
111. Trends in childhood poison exposures and fatalities: a retrospective secondary data analysis of the 2009-2019 U.S. national poison data system annual reports / H. Li, T. Dodd-Butera, M.L. Beaman [et al.] // Pediatr Rep. – 2021. – Vol. 13, N 4. – P. 613-623.
112. Unintentional buprenorphine and methadone poisoning in children: a matched observational study / F. Farnaghi, N. Gholami, H. Hassanian-Moghaddam [et al.] // Clin Toxicol (Phila). – 2021. – Vol. 59, N 8. – P. 727-733.
113. Use of extracorporeal membrane oxygenation in acutely poisoned pediatric patients in United States: a retrospective analysis of the extracorporeal life support registry from 2003 to 2019 / M. Di Nardo, D. Alunni Fegatelli, M. Marano [et al.] // Crit Care Med. – 2022. – Vol. 50, N 4. – P. 655-664.
114. Validation of the vasoactive-inotropic score in pediatric sepsis / A.M. McIntosh, S. Tong, S.J. Deakyne [et al.] // Pediatr Crit Care Med. – 2017. – Vol. 18. N 8. – P. 750-757.



115. Watson, C.J. Characterization of pediatric beta-adrenergic antagonist ingestions reported to the National Poison Data System from 2000 to 2020 / C.J. Watson, M.C. Monuteaux, M.M. Burns // Acad Emerg Med. – 2023. – Vol. 30, N 11. – P. 1129-1137. rld Drug Report 2023. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23\\_Exsum\\_fin\\_DP.pdf](https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_Exsum_fin_DP.pdf) (Ссылка активна 26.04.2024).
116. World Drug Report 2023. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23\\_Exsum\\_fin\\_DP.pdf](https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_Exsum_fin_DP.pdf) // Ссылка активна 26.04.2024.