

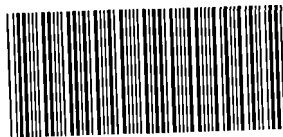
Краева — На правах рукописи

КРАЕВА ЮЛИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**РАЗРАБОТКА НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ
К ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ
ОТРАВЛЕНИЯМИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ**

14.03.04 – токсикология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



005545699

- 6 МАР 2014

Екатеринбург – 2014

Диссертационная работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Брусси Константин Михайлович**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Афанасьев Василий Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», профессор кафедры скорой медицинской помощи

Батоцыренов Баир Васильевич
доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», ведущий научный сотрудник отдела клинической токсикологии

Ведущая организация:

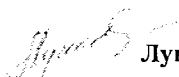
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России), кафедра токсикологии и клинической фармакологии (г. Москва).

Защита диссертации состоится «__» _____ 2014 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.030.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



Луковникова Любовь Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Уровень заболеваемости острыми отравлениями постоянно растет и составляет в западных странах от 140 до 200 случаев на 100 тысяч населения (Novda K. E. et al. 2008). В Российской Федерации общая заболеваемость острыми отравлениями в 2008 году составила ориентировочно 149,7 на 100 тыс. населения (Лужников Е. А., 2012), в том числе в Свердловской области от 171 до 175 случаев на 100 тыс. населения (Сенцов В. Г., 2009). Основным источником информации о случаях острых отравлений является мониторинг острых отравлений по данным экстренных извещений в органы Роспотребнадзора и отчеты токсикологических центров. Однако мониторинг основан на данных о госпитализированных больных и не учитывает больных, которым помощь была оказана только на догоспитальном этапе или на уровне приемного отделения без последующей госпитализации. Ю. Н. Остапенко с соавт. (2004) указывает, что реальная заболеваемость от этой патологии в стране, исключая острые отравления на производстве и при чрезвычайных ситуациях, не может быть менее 600 – 700 тысяч человек ежегодно.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

В доступной нам отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют полноценные исследования распространенности, структуры и клиники острых отравлений на догоспитальном этапе, включающие также анализ лечебных мероприятий. Единичные зарубежные исследования проведены в условиях организационной структуры скорой медицинской помощи, значительно отличающейся от российской. Литературный поиск показал, что даже в зарубежной литературе существуют руководства по лечению только некоторых острых отравлений, а единые протоколы догоспитального ведения больных с острыми отравлениями отсутствуют.

Все указанное позволило сформулировать цель и задачи настоящей работы.

Цели и задачи исследования

Предложить научно обоснованные подходы к оптимизации тактики ведения больных с острыми отравлениями на догоспитальном этапе.

Поставленная цель определила следующие задачи исследования:

1. Сравнить и проанализировать структуру острых отравлений у госпитализированных и не госпитализированных больных (на примере работы Станции скорой медицинской помощи им. В. Ф. Капиноса, Екатеринбург).

2. На основании анализа основных клинических синдромов и осложнений острых отравлений выявить факторы риска развития нарушения дыхания и артериальной гипотензии на догоспитальном и госпитальном этапах.

3. Проанализировать факторы, ассоциированные с внегоспитальной и госпитальной летальностью при острых отравлениях (на примере Екатеринбурга).

4. На основании анализа результатов лечения больных с острыми отравлениями на догоспитальном этапе разработать алгоритмы основных лечебных мероприятий: коррекции нарушений дыхания, зондового промывания желудка, инфузионной терапии.

Научная новизна исследования

Проведенный клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости и исходов острых отравлений у взрослых показал необходимость включения в мониторинг острых отравлений данных догоспитального этапа.

Впервые проведенное проспективное исследование позволило дать комплексную оценку структуры, характера и основных клинических синдромов острых отравлений на догоспитальном этапе и оценить факторы, ассоциированные с госпитализацией больного с острым отравлением в стационар (на примере Екатеринбурга).

Анализ клинических проявлений острых отравлений показал ряд новых научных данных о факторах риска развития осложнений при острых отравлениях, в частности острой дыхательной недостаточности и артериальной гипотензии.

На основании анализа исходов острых отравлений установлены предикторы госпитальной и внегоспитальной летальности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснована необходимость мониторинга острых отравлений на догоспитальном этапе.

Разработан алгоритм действий у больных с острыми отравлениями на догоспитальном этапе при острой дыхательной недостаточности.

Разработаны алгоритмы назначения инфузионной терапии и зондового промывания желудка у больных с острыми отравлениями на догоспитальном этапе.

По результатам исследования подготовлены клинические протоколы скорой медицинской помощи при острых отравлениях.

Методология и методы исследования

Методология исследования состояла в проведении проспективного эпидемиологического исследования острых отравлений у больных в возрасте 16 лет и старше, обратившихся за скорой медицинской помощью на станцию скорой медицинской помощи г. Екатеринбурга, в любой из стационаров г. Екатеринбурга, а также зарегистрированных случаев острых отравлений с летальным исходом вне лечебных учреждений (по данным Бюро Судебно-медицинской экспертизы г. Екатеринбурга), с последующим анализом структуры острых отравлений, риска развития осложнений и летальных

исходов. Исследование выполнено в соответствии с соблюдением всех правил доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. Структура острых отравлений у больных на догоспитальном и госпитальном этапах имеет достоверные различия, связанные со значительным числом не госпитализированных больных с острыми отравлениями опиатами и окисью углерода.

2. Высокий риск развития дыхательной недостаточности на догоспитальном и раннем госпитальном этапах диагностируется при острых отравлениях прижигающими жидкостями, этанолом, окисью углерода, опиатами, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами и противосудорожными препаратами.

3. Высокий риск развития артериальной гипотензии на догоспитальном и раннем госпитальном этапах диагностируется при острых отравлениях прижигающими жидкостями, этанолом, вератрином, сердечно-сосудистыми средствами и трициклическими антидепрессантами.

4. Начало искусственной вентиляции легких на догоспитальном этапе при наличии соответствующих показаний уменьшает риск летального исхода.

Степень достоверности исследования

Степень достоверности определяется достаточным количеством больных, включенных в исследование, адекватными методами исследования и корректными методами статистической обработки.

Апробация результатов диссертации

Материалы работы доложены на научной конференции Уральского федерального округа «Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне» (Екатеринбург, 13–15 октября 2011); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы судебно-химических и химико-токсикологических исследований» (Екатеринбург, 2011); XXXI конгрессе европейской ассоциации клинических токсикологов и токсикологических центров (Дубровник, Хорватия, 2011); 67-й всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2012); конференции молодых ученых-анестезиологов, посвященной памяти Б.Д. Зислина (Екатеринбург, 2012); 68-й всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2013).

Личное участие автора

Автором проведен сбор и анализ научной литературы, сформулированы цель и задачи исследования, определены объекты и объем работы, проведен поиск методов и их обоснование для решения поставленных задач. Выполнен

необходимый объем исследований, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных данных, подготовка публикаций по теме диссертации. Личный вклад автора составляет 90-95%.

Публикации и внедрение результатов диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных трудов, из них три в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования внедрены в работу кафедры токсикологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, станции скорой медицинской помощи имени В. Ф. Капиноса г. Екатеринбурга, областного центра острых отравлений ГБУЗ СО «СОКПБ», отделения токсикологии МБУЗ ГКБ № 14 г. Екатеринбурга, отделения токсикологии Тюменской областной клинической больницы № 1.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах, состоит из введения, обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 73 отечественных и 76 зарубежных авторов и приложения. Иллюстративный материал представлен 20 таблицами и 12 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава диссертации посвящена обзору научной литературы, в котором последовательно рассмотрены эпидемиология острых отравлений в России и зарубежных странах (подраздел 1.1), ведение больных с острыми отравлениями на различных этапах, и оценка потребности госпитализации больных в стационар (подраздел 1.2), лечение острых отравлений (подраздел 1.3) и оценка отдаленных последствий острых отравлений (подраздел 1.4).

ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач был проведен анализ результатов обследования и лечения 3148 больных. На догоспитальном этапе было включено 2536 случаев. Из них 1795 (70,8%) больных были транспортированы в стационары города (1742 в специализированные токсикологические центры и 53 в другие стационары г. Екатеринбурга), 736 (29,0%) больных оставлены на месте, 5 больных умерли в присутствии бригады СМП. После транспортировки в стационар 36 больных ушли из приемного покоя без осмотра врача. Еще 109 больных поступили в специализированные центры в порядке самообращения или были переведены из других больниц г. Екатеринбурга. Всего было госпитализировано 1868 пациентов. 503 пациента были обнаружены умершими от острого отравления вне ЛПУ. Дизайн исследования представлен на рис 1.

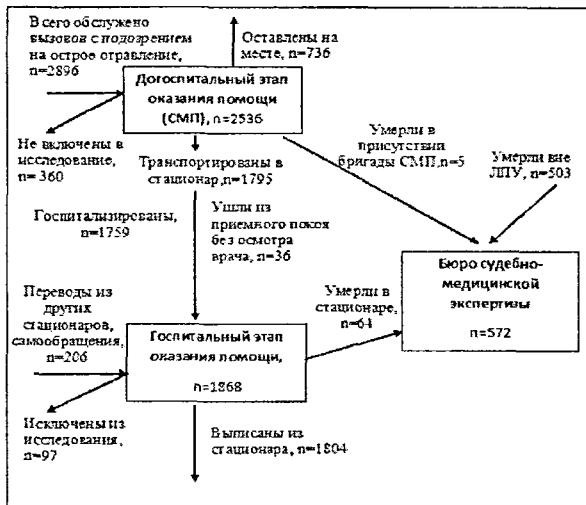


Рис. 1 Дизайн исследования

Критерием включения в исследование был любой случай острого отравления у больного в возрасте от 16 лет и старше, если диагноз отравления был основным. Критериями исключения были случаи хронических отравлений, случаи отравлений у больных, поступивших из других больниц области (т.е. получившие отравление не в г. Екатеринбурге).

Данные по каждому случаю отравления заносились в специальные протоколы. Протоколы заполнялись врачами скорой помощи и центров острых отравлений, правильность заполнения контролировалась исследователем в каждом из участвовавших учреждений. Все данные хранились анонимно. Обработка данных проводилась согласно установленным протоколам в соответствии с Хельсинской декларацией о правах человека. Разрешение на исследование было получено в отделе по этике Уральской государственной медицинской академии (протокол № 1 от 15. 01. 2009 г.).

Для оценки тяжести состояния больных проводили клинический осмотр (дважды у больных на догоспитальном этапе, у госпитализированных больных при поступлении в стационар (ранний госпитальный этап) и на этапах лечения). У всех госпитализированных больных было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, обследование с помощью стандартных лабораторных методов (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) и химико-токсикологическое исследование, в том числе количественное определение ряда медикаментов в крови (парацетамол, салицилаты, фенobarбитал, амитриптилин, азалептин). Оценка нарушений сердечного ритма проводили с помощью записи электрокардиограммы на аппаратах Аксион-01, ЭКЗТ-01-«Р-Д» или по данным кардиомонитора. У

больных с отравлением прижигающими жидкостями для оценки степени поражения пищеварительного тракта использовали фиброгастроскопию.

Результаты обработки протоколов внесены в единую базу данных, статистическая обработка проводилась при помощи программ Microsoft Office Excel 2007 для Windows 7, SPSS программное обеспечение, версия 16.0 (SPSS, Inc, Чикаго, Иллинойс). Различия между группами оценивали с помощью непараметрических методов: U-тест Манна-Уитни, χ^2 по Пирсону, Z-критерий для пропорций. Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка W. В связи с отсутствием условий применения параметрических методов анализ мер центральной тенденции представлен в виде Me (LQ – UQ), где Me – медиана, LQ и UQ – соответственно нижний (25%) и верхний (75%) квартили. Взаимосвязь между клиническими характеристиками больных и проводимыми лечебными мероприятиями изучалась путем расчета коэффициента ранговой корреляции тау Кендалла. Однофакторный и множественный (мультифакторный) логистический регрессионный анализ был использован для выявления ассоциаций между клиническими характеристиками больных и госпитализацией в стационар, а также для ассоциации со смертельным исходом от острого отравления в стационаре и вне лечебного учреждения. Все факторы (варианты), включенные в мультифакторную модель были клинически значимыми и имели $p < 0,20$ в однофакторном анализе. Бинарный логистический регрессионный анализ был использован для выявления ассоциаций между группами наиболее частых токсических агентов и развитием острой дыхательной недостаточности и артериальной гипотензии. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки прогностической ценности полученных результатов регрессионного анализа оценивались чувствительность и специфичность с помощью ROC-анализа.

Для сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 3148 больных, включенных в исследование, мужчины составили 62% ($n=1939$). Медиана возраста составила 33 (26 - 47) года. Больные трудоспособного возраста (от 20 до 60 лет) составили 88% среди мужчин и 74% среди женщин. Структура острых отравлений представлена в таблице 1. Наиболее частыми токсическими агентами были лекарственные препараты (37,6%), наркотические вещества (27,2%) и спирты (16,7%). Отравления окисью углерода были диагностированы у 6,7% больных, прижигающими жидкостями – у 6,2% больных, растительными ядами (вератрин) – у 1,8% больных, животными ядами (укусы насекомых и змей) – у 1% больных, фосфорорганическими инсектицидами и грибами – у менее 1% больных. Из лекарственных препаратов наиболее часто были выявлены седативные препараты (бензодиазепины и их производные) – 23,1%, сердечно-сосудистые средства – 13,5%, анальгетики – 13,1%, в том числе ацетаминофен у 5,4%,

нейролептики – 12%, противозипептические препараты – 9%. Среди мужчин преобладали отравления опиатами, другими нелегальными наркотическими веществами, этанолом, вератрином и окисью углерода. Среди женщин преобладали отравления медикаментами. В возрасте от 20 до 39 лет преобладали отравления наркотическими веществами, в возрастной группе 16-19 лет преобладали отравления медикаментами.

Таблица 1

Общая структура острых отравлений в зависимости от токсического агента на разных этапах исследования

	Догоспиталь- ный этап *		Госпиталь- ный этап		Умершие вне ЛПУ		Все больные		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Медикаменты:	98	13,2	1057	56,6	14	2,7	1169	37,5	
Включая:									
Бензодиазепины	15	2,0	162	8,6	-	-	177	5,7	
Другие седативные препараты	12	1,6	78	4,1	-	-	90	2,9	
Ацетаминофен	1	0,1	62	3,3	1	0,2	64	2,0	
НПВС	10	1,3	23	1,2	-	-	33	1,0	
Другие анальгетики	1	0,1	57	3,0	-	-	58	1,8	
ТЦА	3	0,4	61	3,2	-	-	64	2,0	
Сердечно- сосудистые средства	19	2,5	143	7,6	-	-	162	5,2	
Дротаверин	1	0,1	46	2,4	4	0,8	51	1,6	
Нейролептики	3	0,4	136	7,2	4	0,8	143	4,6	
Другие медикаменты	33	4,4	289	15,4	5	1,0	327	10,5	
Наркотики	Опиаты	513	69,2	121	6,4	153	30,4	787	25,3
	Другие	2	0,3	59	3,1	1	0,2	62	2,0
Прижигаю- щие жидкости	Уксусная кислота	9	1,8	111	5,9	8	1,6	128	4,1
	Другие	11	1,5	57	3,0	-	-	68	2,2
Спирты	Этанол	15	2,0	252	13,5	239	47,5	506	16,2
	Другие	2	0,3	11	0,6	6	1,2	19	0,5
Животные яды	22	0,3	27	14,4	-	-	-29	0,9	
Вератрин	15	2,0	41	2,2	-	-	56	1,8	
Окись углерода	55	7,4	67	3,6	77	15,3	199	6,4	
Грибы	1	0,1	2	0,1	-	-	3	0,09	
ФОИ	2	0,3	-	0,2	-	-	6	0,2	
Другие не медикаментозные	14	1,8	59	3,1	5	1,0	78	2,5	
Неизвестные агенты	2	0,3	-	-	-	-	2	0,06	
Итого	741	100	1868	100	503	100	3112	100	

* - Не госпитализированные больные

При сравнении структуры острых отравлений по токсическому агенту на догоспитальном и госпитальном этапах были выявлены достоверные различия. В частности, у не госпитализированных больных преобладали отравления опиатами (69,2%, $p < 0,001$) и окисью углерода (7,4%, $p < 0,001$). У госпитализированных больных – отравления медикаментами (56,6%, $p < 0,001$), спиртами (14,1%, $p < 0,001$) и прижигающими жидкостями (8,9% $p < 0,001$). Наиболее частыми токсическими агентами у умерших от отравлений вне медицинских учреждений были этанол (47,5%), наркотические вещества (30,6%), окись углерода (15,3%). Отравление прижигающими жидкостями было выявлено у 1,6%, отравление медикаментами - у 2,7% умерших.

Факторы риска развития осложнений

Клинические проявления, свидетельствующие о тяжести отравления (нарушение сознания, нарушение дыхания, артериальная гипотензия, аритмии и др.), выявлены у 56,2% больных на догоспитальном этапе, 53,7% - в стационаре. При этом нарушение сознания наблюдалось у 49,2% больных на догоспитальном этапе и 28,2% в стационаре, нарушение дыхания у 30% на догоспитальном этапе и 7,9% в стационаре, артериальная гипотензия у 5% и 6,9% больных соответственно.

Риск развития депрессии дыхания и артериальной гипотензии оценивался с помощью метода бинарной логистической регрессии. В качестве факторов риска развития депрессии дыхания рассматривались группы токсических агентов: сердечно-сосудистые средства, нейролептики, трициклические антидепрессанты, седативные препараты, включая бензодиазепины, этанол, прижигающие жидкости, окись углерода, нелегальные наркотические вещества, в том числе опиаты, дротаверин. Численность реферируемой группы на догоспитальном этапе составила 613 больных, на госпитальном этапе 467 больных. В качестве факторов риска артериальной гипотензии оценивались следующие токсиканты: вератрин, сердечно-сосудистые средства, дротаверин, нейролептики, трициклические антидепрессанты, этанол, прижигающие жидкости, яды животных (укусы змей), окись углерода. Численность реферируемой группы на догоспитальном этапе составила 1705 больных, на госпитальном этапе 927 больных.

Высокий риск развития депрессии дыхания на догоспитальном этапе был обнаружен у больных с отравлениями опиатами, трициклическими антидепрессантами, окисью углерода, этанолом, прижигающими жидкостями и нейролептиками. При поступлении в стационар риск развития депрессии дыхания был выявлен при отравлениях трициклическими антидепрессантами, опиатами, нейролептиками, прижигающими жидкостями и противосудорожными медикаментами (таблица 2).

При оценке чувствительности и специфичности метода с помощью ROC-анализа площадь под характеристической кривой (AUC) в модели догоспитального этапа составила 0,935 (95% ДИ 0,923 – 0,947), в модели

госпитального этапа 0,767 (95% ДИ 0,727 – 0,807). Обе модели обладают высокой специфичностью (98,3% и 100% соответственно).

Таблица 2

Риск развития депрессии дыхания в зависимости от токсического агента

Токсический агент	Отношение шансов (95% ДИ) на догоспитальном этапе	Отношение шансов (95% ДИ) на раннем госпитальном этапе
ТЦА	9,6***(4,9 - 18,9)	16,8*** (8,07 - 35,0)
Опиаты	382,4***(228,5-639,7)	12,8***(6,7 - 24,6)
Нейролептики	3,3***(1,7 - 6,2)	4,0***(1,9 - 8,3)
Прижигающие жидкости	2,4*(1,3 - 4,3)	3,9***(1,9 - 7,9)
Противосудорожные препараты	-	2,7*(1,1 - 6,5)
Оксись углерода	4,4***(2,4 - 7,8)	2,4 (0,9 - 6,5)
Этанол	3,5***(2,0 - 5,8)	1,9 (0,9 - 3,9)

***p < 0,001, *p < 0,05

Таким образом, при острых отравлениях опиатами, прижигающими жидкостями, нейролептиками и трициклическими антидепрессантами существует значимый риск нарушения дыхания на обоих этапах медицинской помощи. При отравлениях этанолом и окисью углерода достоверный риск нарушения дыхания имеется на догоспитальном этапе, но отсутствует в стационаре. Вероятно, это связано с транзиторностью дыхательных расстройств при не тяжелых формах отравлений. Высокий риск развития нарушений дыхания при отравлении противосудорожными препаратами, выявленный в стационаре вызван, вероятно, медленным всасыванием (карбамазепин), и, соответственно, углублением комы в процессе транспортировки с присоединением дыхательной недостаточности.

Проведенная оценка риска развития артериальной гипотензии у больных с отравлением различными группами токсических веществ на обоих этапах выявила значимый риск развития гипотензии у больных с отравлениями сердечно-сосудистыми средствами, трициклическими антидепрессантами, вератрином и этанолом (таблица 3). Значимый риск развития артериальной гипотензии при отравлении прижигающими жидкостями выявлен только на раннем госпитальном этапе.

При оценке чувствительности и специфичности метода с помощью ROC-анализа площадь под характеристической кривой (AUC) в модели догоспитального этапа составила 0,818 (95% ДИ 0,773 – 0,863), в модели госпитального этапа 0,785 (95% ДИ 0,738 – 0,833). Обе модели обладают высокой специфичностью (99,6% и 100% соответственно).

Риск развития артериальной гипотензии в зависимости от токсического агента

Токсический агент	Отношение шансов (95% ДИ) на догоспитальном этапе	Отношение шансов (95% ДИ) на раннем госпитальном этапе
Вератрин	180,8*** (79,7- 410,2)	37,4*** (17,8 - 78,4)
Сердечно-сосудистые средства	16,8*** (9,7 - 29,1)	18,6***(10,8 – 32,0)
Этанол	9,9*** (5,7- 17,2)	2,3*(1,2 - 4,5)
ТЦА	5,3* (1,8 - 15,7)	1,3 (0,3 - 5,7)
Прижигающие жидкости	1,5(0,5 - 4,3)	3,8***(1,9 - 7,5)

***p <0,001, * p <0,05

Анализ летальности от острых отравлений

Всего в течение года было зарегистрировано 572 случая острых отравлений со смертельным исходом. Из них 503 отравившихся (87,9%) были обнаружены мертвыми вне лечебных учреждений, 64 (11,2%) умерли в стационарах города, пять пациентов (0,9%) умерли в присутствии бригады скорой медицинской помощи. Мужчины составили 75,3%, женщины – 24,7%. Медиана возраста составила 44 (31-57) года.

Оценка предикторов летальности показала, что высокотоксичные спирты (метанол, этиленгликоль) и уксусная кислота оказались достоверными предикторами как внегоспитальной, так и госпитальной летальности, тогда как окись углерода, этанол и опиаты, будучи значимыми предикторами внегоспитальной летальности, не влияли, как таковые, на летальность в стационаре. Значимыми предикторами госпитальной летальности оказались: наличие любых осложнений на фоне нарушений сознания, пневмония и артериальная гипотензия при поступлении в стационар, а также острая почечная недостаточность и желудочно-кишечное кровотечение. Перевод на ИВЛ в стационаре увеличивал шансы неблагоприятного исхода в 2,2 раза в сравнении с началом ИВЛ на догоспитальном этапе (табл. 4).

При оценке чувствительности и специфичности метода с помощью ROC-анализа площадь под характеристической кривой (AUC) составила 0,994 (95% ДИ 0,998 – 1,001). Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, обладает высокой специфичностью 99,9% и чувствительностью 76,9%.

Предикторы госпитальной летальности при острых отравлениях

Фактор	Отношение шансов летального исхода (95% ДИ)	
	Первичный регрессионный анализ	Множественный регрессионный анализ
Кома с осложнениями	141,5*** (18,7–1070,6)	115,8*** (12,5–1066,4)
Сопор с осложнениями	131,9*** (16,4–1059,1)	83,4*** (8,5 – 811,8)
Острая почечная недостаточность	72,2*** (25,3–205,8)	30,3*** (5,8 – 156,6)
Желудочно-кишечное кровотечение	33,2*** (13,3–83,1)	27,7*** (4,4 – 172,5)
Пневмония	52,5*** (20,8 – 132,8)	15,7*** (4,2 – 58,8)
Гипотензия на момент поступления в стационар	16,6*** (6,5 – 24,2)	4,1* (1,5 – 11,5)
ИВЛ только в стационаре	22,04* (2,5–194,5)	25,4* (1,5 – 416,2)
ИВЛ на ДГЭ и в стационаре	62,9*** (28,6 – 138,5)	11,5*** (3,5 – 37,9)
Высокоалкогольные спирты	48,5*** (12,4 – 188,5)	154,6*** (13,6 – 1750,0)
Уксусная кислота	9,8*** (4,2 – 22,8)	13,5* (2,5 – 72,5)
Возраст 50–59 лет	10,1*** (3,7 – 27,6)	12,3* (1,9 – 77,8)
Возраст >80 лет	42,9*** (13,3–137,8)	31,0*** (4,1–234,3)

***p <0,001, * p <0,05

Оценка лечебных мероприятий и факторов, ассоциированных с госпитализацией

Для оценки безопасности существующей практики лечения больных с острыми отравлениями были проанализированы отдаленные последствия острых отравлений по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы и данные об осложнениях острых отравлений, выявленные у госпитализированных больных.

Лечение на догоспитальном этапе проведено у 73% больных. Основными лечебными мероприятиями были: зондовое промывание желудка (34%), антидотная терапия (26%) и инфузионная терапия (24%).

Очищение пищеварительного тракта

Зондовое промывание желудка на догоспитальном этапе выполнено у 852 больных (34%), при этом только у 14,7% больных оно проведено в течение первого часа после приема токсического агента, у 48,3% – в течение первых двух часов после отравления. После процедуры 61 больной был оставлен дома. У 273 больных имелись нарушения сознания разной глубины или нарушения дыхания при ясном сознании, но интубация трахеи была выполнена только у 39 (14,3%) больных. Риск аспирации существовал у 27,5% больных с нарушенным сознанием и незащищенными дыхательными путями.

Оценивая риск развития возможных осложнений (в частности пневмонии) при зондовом промывании желудка, мы выявили, что у 12 пациентов, которым на догоспитальном этапе выполнили зондовое промывание желудка, развилась пневмония (57% всех выявленных пневмоний), 7 больных впоследствии умерли в стационаре. Летальность среди пациентов, получивших промывание желудка без предшествующей интубации трахеи при наличии нарушения дыхания или сознания на момент проведения процедуры, составила 1,4% (3 из 220), среди не интубированных больных без осложнений на момент проведения процедуры – 0,6% (3 из 472, $p=0,26$), среди интубированных больных – 2,6% (1 из 38). Среди 986 не интубированных больных с депрессией дыхания или нарушением сознания, не получивших зондового промывания желудка, летальности не было. Таким образом, при сравнении летальности у не интубированных больных с нарушениями дыхания или сознания, получивших и не получивших промывание желудка, с помощью z критерия выявлена достоверная разница по летальности ($z=2,98$; $p=0,003$).

Энтеросорбция на догоспитальном этапе проводилась только в двух случаях, а в стационаре – у 9,8% больных. Учитывая, что только у 14,7% больных экспозиция оказалась меньше 1 часа и у 67,4% – меньше 4 часов, когда можно ожидать значительный эффект от процедуры, выполнение энтеросорбции на догоспитальном этапе могло бы существенно повысить эффективность лечения, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем исследовании.

Антидотная терапия

Наиболее частым антидотом, используемым на догоспитальном этапе, был налоксон (96,3%). Налоксон на догоспитальном этапе применялся в 623 случаях: у 616 пациентов с отравлением опиатами, 3 пациентов с отравлением другими наркотическими веществами и 4 пациентов с отравлением психотропными медикаментозными препаратами.

Оценка безопасности применения налоксона на догоспитальном этапе, по данным бюро судебно-медицинской экспертизы и базы вызовов станции скорой медицинской помощи, показала отсутствие повторных вызовов и случаев смерти у больных, оставленных на месте после введения налоксона. Однако из 92 больных, госпитализированных в стационар, рецидив нарушений дыхания наблюдался у 30 больных (4,9% от общего числа больных, получивших налоксон). Летальность составила 0,3%.

Флумазенил в 2 из 5 случаев применялся не по показаниям – одному пациенту был назначен при комбинированном отравлении трициклическими антидепрессантами и бензодиазепинами и одному – при отравлении опиатами. Еще в одном случае после назначения флумазенила у больной развился острый психоз, который был расценен как осложнение лечения.

Таким образом, только в 2 случаях из 5 были показания к введению флумазенила, и не наблюдалось осложнений после введения, что ставит под сомнение целесообразность использования этого антидота на этапе СМП.

Атропин как антидот был назначен в 44 случаях: у 17 больных с отравлением сердечно-сосудистыми средствами, в том числе у 14 больных с отравлением клонидином, у 26 больных с отравлением вератрином и у 1 больного с отравлением фосфорорганическими инсектицидами. Никаких осложнений выявлено не было.

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия проводилась 612 больным (24%). Из 130 больных с артериальной гипотензией 22,3% не получили инфузионной терапии. У 30 больных без артериальной гипотензии, получавших инфузионную терапию в процессе транспортировки, в стационаре инфузионная терапия не продолжалась.

Дыхательная поддержка

Оксигенотерапия через лицевую маску была выполнена у 51 пациента, интубация трахеи у 79. Из 115 больных, поступивших в стационар с депрессией дыхания, но без ИВЛ, 45 (39%) были переведены на ИВЛ сразу после поступления. Очевидно, показания к искусственной вентиляции легких у этих больных имелись уже на догоспитальном этапе.

Предикторы госпитализации

При множественном регрессионном анализе выявлено, что больные, которым на догоспитальном этапе проводилось только зондовое промывание желудка, без инфузионной и антидотной терапии, имели больше шансов не быть госпитализованными (ОШ 0,4, $p < 0,001$). Вероятными причинами данной ситуации могли быть как недооценка серьезности этой процедуры, так и ее проведение у больных с легкими и не опасными формами острых отравлений.

Выявлено, что факторы, ассоциированные с токсическим агентом, влияют на госпитализацию в стационар, в частности, достоверно высокие шансы быть госпитализованными выявлены при отравлениях нейролептиками (ОШ 6,5, $p < 0,05$) и прижигающими жидкостями (ОШ 6,5, $p < 0,05$). Другие токсические агенты, для которых выявлен высокий риск развития нарушений дыхания или артериальной гипотензии, не ассоциировались с высокими шансами госпитализации. Очевидно, что при отравлениях, сопровождающихся высоким риском развития данных осложнений на госпитальном этапе, больной должен быть госпитализирован (отравления опиатами, противосудорожными препаратами, сердечно-сосудистыми средствами, нейролептиками,

трициклическими антидепрессантами, вератрином, этанолом, прижигающими жидкостями).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа, рекомендованы следующие алгоритмы оказания медицинской помощи при острых отравлениях на догоспитальном этапе (рис. 2, 3, 4).

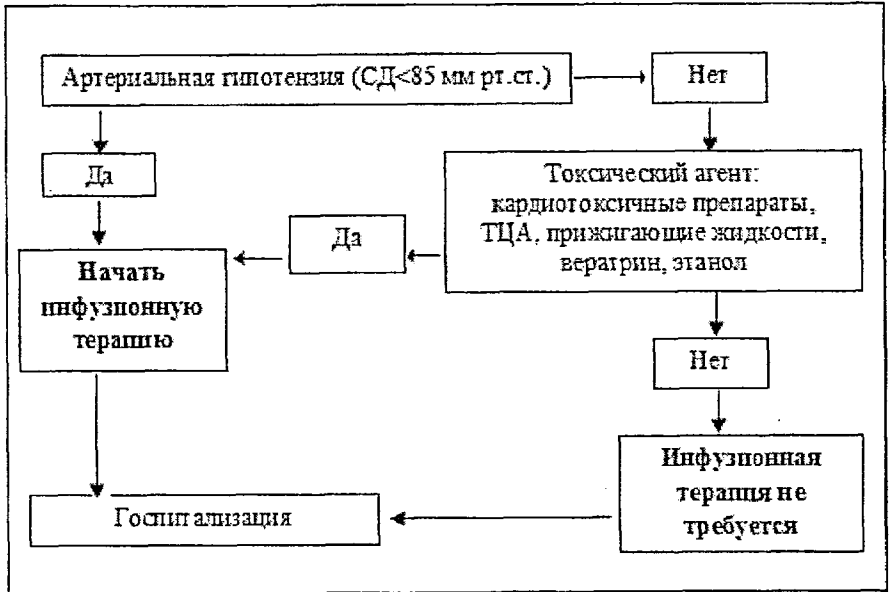


Рис. 2. Алгоритм назначения инфузионной терапии на догоспитальном этапе

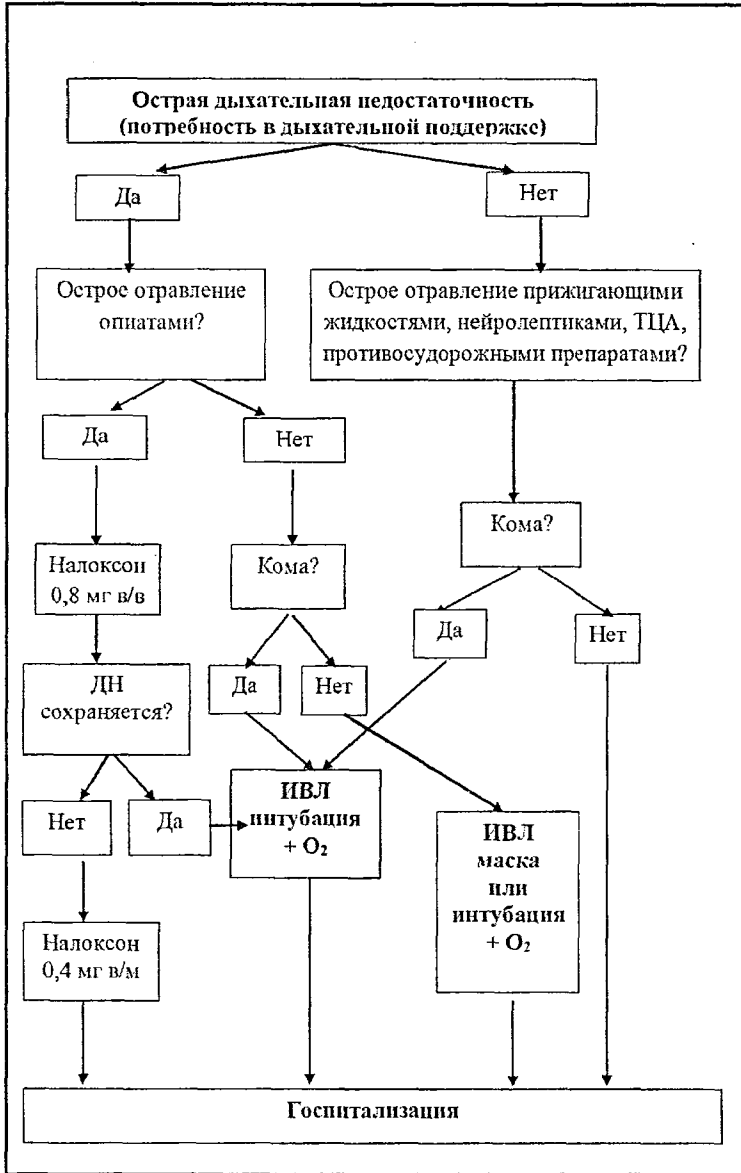


Рис. 3. Алгоритм действий при острой дыхательной недостаточности на догоспитальном этапе

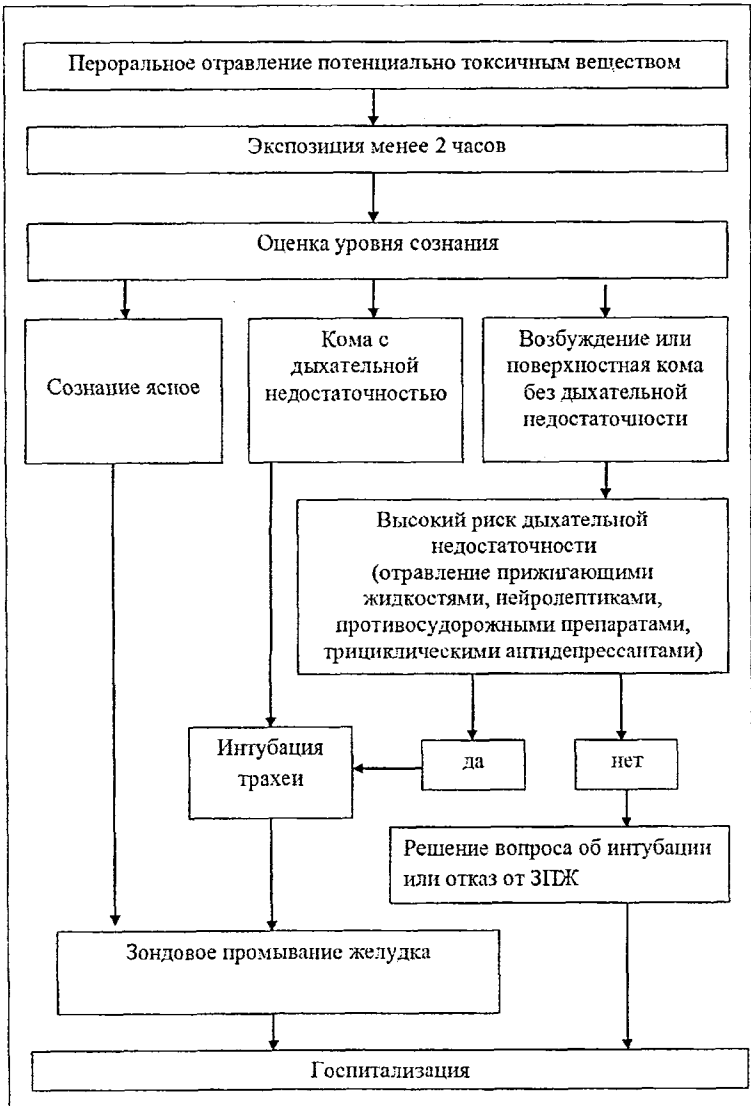


Рис. 4. Алгоритм назначения зондового промывания желудка на догоспитальном этапе

ВЫВОДЫ

1. В структуре острых отравлений у больных, не госпитализированных в стационар, в сравнении с госпитализированными больными, преобладают отравления опиатами (69,2%, $p < 0,001$) и окисью углерода (7,4%, $p < 0,001$). У госпитализированных больных преобладают отравления медикаментами (58,5%, $p < 0,001$), спиртами (11,3%, $p < 0,001$) и прижигающими жидкостями (8,6%, $p < 0,001$).

2. На догоспитальном и раннем госпитальном этапах выявлен высокий риск развития нарушения дыхания при острых отравлениях прижигающими жидкостями (ОШ 3,9), этанолом (ОШ 3,5), окисью углерода (ОШ 4,4), опиатами (ОШ 382,4), нейролептиками (ОШ 4,0), трициклическими антидепрессантами (ОШ 16,8) и противосудорожными препаратами (ОШ 2,7).

3. На догоспитальном и раннем госпитальном этапах выявлен высокий риск развития артериальной гипотензии при острых отравлениях прижигающими жидкостями (ОШ 3,8), этанолом (ОШ 9,9), вератрином (ОШ 180,8), сердечно-сосудистыми средствами (ОШ 18,6) и трициклическими антидепрессантами (ОШ 5,3).

4. Риск летального исхода ниже в 2,2 раза у больных, которым ИВЛ начали проводить на догоспитальном этапе (ОШ 11,5), по сравнению с больными, переведенными на ИВЛ в стационаре (ОШ 25,4).

5. У больных с нарушением сознания, а также при сочетании нарушений сознания и дыхания, выполнение зондового промывания желудка на догоспитальном этапе при незащищенных дыхательных путях приводит к увеличению летальности от 0% до 1,4% ($p < 0,001$).

6. После применения налоксона на догоспитальном этапе рецидив нарушения дыхания наблюдался у 4,9% больных, отек легких у 0,2% больных. У больных, не госпитализированных в стационар, после введения налоксона на догоспитальном этапе не выявлено летальных исходов.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для учета больных с острыми отравлениями, не госпитализированных в стационар, следует проводить мониторинг острых отравлений на догоспитальном этапе.

2. Больные с отравлениями прижигающими жидкостями, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, противосудорожными препаратами при наличии нарушения сознания, даже не сопровождающимся дыхательной недостаточностью, нуждаются в переводе на искусственную вентиляцию легких на догоспитальном этапе ввиду высокого риска развития острой дыхательной недостаточности.

3. При отравлениях прижигающими жидкостями, этанолом, вератрином, трициклическими антидепрессантами, сердечно-сосудистыми средствами инфузионную терапию следует начинать на догоспитальном этапе

независимо от показателей артериального давления ввиду высокого риска развития артериальной гипотензии.

4. При определении тактики ведения больных с острыми отравлениями на догоспитальном этапе целесообразно применять предложенные алгоритмы назначения инфузионной терапии, дыхательной поддержки и зондового промывания желудка.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исследование структуры острых отравлений на догоспитальном и госпитальном этапах [Электронный ресурс] / Ю. В. Краева, К. М. Брусин, Д. Л. Кондрашов [и др.] // Российский биомедицинский журнал. - 2013. - № 14. - С. 750-761. - Режим доступа [http : www. Medline. ru.](http://www.Medline.ru) - 12.08.2013.

2. Проспективное исследование риска лечебных мероприятий на догоспитальном этапе при острых отравлениях у взрослых [Электронный ресурс] / Ю. В. Краева, К. М. Брусин, А. В. Бушуев [и др.] // Российский биомедицинский журнал. - 2013. - № 14. - С. 736-749. - Режим доступа [http : www. Medline. ru.](http://www.Medline.ru) - 8.08.2013.

3. Эпидемиология острых отравлений и оценка объема лечебных мероприятий на догоспитальном этапе / Ю. В. Краева, А. В. Бушуев, К. М. Брусин [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2011. - № 11. С. 80-85.

4. Краева, Ю. В. Оценка рисков лечебных мероприятий на догоспитальном этапе / Ю. В. Краева // Интенсивная терапия и анестезиология. - 2013. - № 1. - С. 84-85.

5. Бушуев, А. В. Организация и результаты оказания помощи больным с острыми отравлениями в г. Екатеринбурге / А. В. Бушуев, Ю. В. Краева // Роль токсикологических центров в обеспечении безопасности на региональном уровне : тезисы научной конференции Уральского федерального округа. Екатеринбург, 13-15 октября, 2011 г. / под ред. проф. В. Г. Сенцова. - Екатеринбург, 2011. - С. 36

6. Опыт применения промывания желудка на догоспитальном этапе: оценка рисков / Ю. В. Краева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы 68-й всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием. Екатеринбург, 9-10 апреля, 2013г. - Екатеринбург, 2013. – С. 558-560.

7. Краева, Ю. В. Предикторы госпитализации больных с острыми отравлениями на этапе скорой медицинской помощи / Ю. В. Краева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 67-й всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, Екатеринбург, 11-12 апреля, 2012 г. - Екатеринбург, 2012. - С. 440-443.

8. Острые отравления наркотическими средствами в структуре деятельности службы скорой медицинской помощи г. Екатеринбурга / С. И. Богданов, А. В. Бушуев, С. С. Богданова [и др.] // Роль токсикологических центров в обеспечении безопасности на региональном уровне : тезисы научной конференции Уральского федерального округа. Екатеринбург, 13-15 октября, 2011 г / под ред. проф. В. Г. Сенцова. - Екатеринбург, 2011. - С. 115.

9. Проспективное исследование летальных отравлений в Екатеринбурге / Ю. В. Краева, Д. Л. Кондрашов, К. М. Брусин [и др.] // Актуальные вопросы судебно-химических и химико-токсикологических исследований : материалы межрегиональной научно-практической конференции : сборник научных статей / под ред. Д. Л. Кондрашова, Ю. Г. Кобелева. - Екатеринбург, 2011. - С. 12-18.

10. Проспективное исследование острых отравлений в г. Екатеринбурге / Ю. В. Краева, А. В. Бушуев, Д. Л. Кондрашов [и др.] // Роль токсикологических центров в обеспечении безопасности на региональном уровне : тезисы научной конференции Уральского федерального округа. Екатеринбург, 13-15 октября, 2011 г. / под ред. проф. В. Г. Сенцова. - Екатеринбург, 2011. - С. 41.

11. A One-Year Observational Study of Fatal Poisonings in Ekaterinburg, Russia / K. M. Brusin, D. L. Kondrashov, Yu. V. Krayeva // *Clinical Toxicology*. - 2011. - Vol. 49. - P. 237.

12. Brusin, K. M. Highly Concentrated Acetic Acid Poisoning: 400 Cases Reviewed / K. M. Brusin, Yu. V. Krayeva // *Asia pacific journal of medical toxicology*. - 2012. - Vol. 1 (1). - P. 3-9.

13. Brusin, K. M. Pre-hospital treatment of acute poisonings by ambulances in Yekaterinburg, Russia / K. M. Brusin, Yu. V. Krayeva, K. E. Hovda // *Hong Kong JJournal of Emergency Medicine*. - 2012. - Vol. 19 (6). - P. 436.

14. Pre-hospital management and outcome of acute poisonings by ambulances in Yekaterinburg, Russia / Yu. V. Krayeva, K. M. Brusin, A. V. Bushuev [et al.] // *Clinical Toxicology*. - 2013. - Vol. 51. - P. 752-760.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
БСМЭ	бюро судебно-медицинской экспертизы
ДИ	доверительный интервал
ДГЭ	догоспитальный этап
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗПЖ	зондовое промывание желудка
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ЛПУ	лечебно - профилактическое учреждение
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОРИИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	отношение шансов
СМП	скорая медицинская помощь
СОНВ	случайные отравления наркотическими веществами
ТЦ	токсикологический центр
ТЦА	трициклические антидепрессанты
ААСТ	Американская академия клинической токсикологии
ЕАРССТ	Европейская ассоциация токсикологических центров и клинических токсикологов
ROC - анализ	От англ. Receiver Operation Characteristic analysis (анализ диагностической эффективности метода на основе построения ROC – кривой)
ROC – кривая	От англ. Receiver Operation Characteristic curve (кривая зависимости количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров)

КРАЕВА ЮЛИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

РАЗРАБОТКА НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ
К ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ
ОТРАВЛЕНИЯМИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

14.03.04 – токсикология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук