

УДК 577+616-073.584-053.2+615.275+616.714+617.51-001+616.831-001+615.214.2
DOI: 10.56871/RBR.2022.86.36.008

ВЛИЯНИЕ СУКЦИНСОДЕРЖАЩИХ МЕДИКАМЕНТОВ НА КИСЛОРОДНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ

© Алексей Николаевич Шмаков¹, Кристина Владимировна Бударова², Светлана Викторовна Данченко²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет. 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Государственная новосибирская областная клиническая больница. 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130

Контактная информация: Алексей Николаевич Шмаков — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета; главный детский анестезиолог-реаниматолог. E-mail: alsmakodav@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-6214-3897>

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Известны положительные эффекты препаратов янтарной кислоты на кислотно-основное состояние, осмоляльность и электролитный состав плазмы у больных в критических состояниях. Препараты оказывают влияние на энергетический обмен и кислородный статус клетки. **Цель исследования:** изучить реакции индекса экстракции кислорода и кривой диссоциации оксигемоглобина у детей на инфузию реамберина. **Материалы и методы.** В исследование включены 39 детей 1 года и старше в острых периодах черепно-мозговой травмы и отравления концентрированной уксусной кислотой. Проведено межгрупповое сравнение показателей кислородного статуса при экстренной регидратации 1,5% раствора реамберина и стерофундина изотонического в первый час от момента поступления. **Выводы.** У пациентов с черепно-мозговой травмой инфузия реамберина умеренно повысила экстракцию кислорода ($p=0,02$) и противодействовала повышению сродства гемоглобина к кислороду ($p=0,001$). У пациентов с отравлением уксусной кислотой реамберин снижал избыточную экстракцию кислорода и нивелировал повышенное сродство гемоглобина к кислороду ($p < 0,048$).

Ключевые слова: кислородный статус; дети; реамберин; черепно-мозговая травма; отравление.

EFFECT OF SUCCINE-CONTAINING MEDICINES ON OXYGEN STATUS IN CHILDREN

© Aleksey N. Shmakov¹, Kristina V. Budarova², Svetlana V. Dantschenko²

¹ Novosibirsk State Medical University. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasniy prospect str., 52

² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. 630087, Russia, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

Contact information: Aleksey N. Shmakov — MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Faculty of Medicine; chief pediatric anesthesiologist-resuscitator. E-mail: alsmakodav@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-6214-3897>

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. The positive effects of succinic acid preparations on the acid-base state, osmolality and electrolyte composition of plasma in critically ill patients are known. Drugs affect the energy metabolism and oxygen status of the cell. Objective: to study the reactions of the oxygen extraction index and the oxyhemoglobin dissociation curve in children to Reamberin infusion. Material and methods. The study included 39 children 1 year and older in the most acute periods of traumatic brain injury and poisoning with concentrated acetic acid. An intergroup comparison of oxygen status indicators was carried out during emergency rehydration of a 1.5% solution of Reamberin and isotonic Sterofundin in the first hour from the moment of admission. Conclusions. In patients with traumatic brain injury, Reamberin infusion moderately increased oxygen extraction ($p=0.02$) and counteracted the increase in hemoglobin oxygen affinity ($p=0.001$). In patients with acetic acid poisoning, Reamberin reduced excess oxygen extraction and leveled the increased affinity of hemoglobin for oxygen ($p < 0.048$).

Key words: oxygen status; children; Reamberin; traumatic brain injury; poisoning.



Препараты янтарной кислоты в медицине критических состояний зарекомендовали себя как эффективные средства восстановления и поддержания энергетического обмена. Известно, что в этих процессах участвует не только сукцинат, но и его катионная составляющая — Na, N-метилглуксаммоний (меглумин), который используется и самостоятельно как активатор цикла трикарбоновых кислот [2, 7, 8]. Эффективность использования цитофлавина при интенсивной терапии пациентов с острой церебральной недостаточностью и ее неврологических последствий достаточно хорошо изучена и не подвергается сомнению. Эффекты цитофлавина многократно описаны и включают [3, 4]: сокращение зоны ишемической пенумбры; смягчение реперфузионных поражений; восстановление цикла Кори, шунта полуальдегида янтарной кислоты; смягчение проявлений гиперальгезии за счет неконкурентного антагонизма с NMDA-рецепторами; пробуждающий эффект при общей анестезии. Цитофлавин может активизировать эффекты перекисных окислительных реакций в процессе реперфузии тканей (оксидативный стресс) за счет окисления его компонентов (инозина, никотинамида). Вероятно, этот риск и является обоснованием такого протокольного противопоказания для применения цитофлавина, как нестабильность гемодинамики, а для больных на ИВЛ — $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст. [10]. В одном исследовании [9], в котором участвовало 60 недоношенных новорожденных с неглубокой церебральной ишемией (30 в основной группе, 30 в контрольной) отмечено статистически значимое повышение pH венозной крови до уровня выше 7,38 и BE до значений выше +2,5 ммоль/л с 3-х суток использования цитофлавина, что подчеркивает повышение утилизации кислорода и подтверждает важность стабильного кислородного статуса организма как необходимого условия применения цитофлавина. В экстренных ситуациях, в том числе при начале интенсивной терапии шока любой природы, отравлениях прижигающими ядами, ожоговой травме, широко используется реамберин, полиионный изотонический инфузионный раствор, хорошо сбалансированный по электролитному составу, содержащий 1,5% меглумина сукцината. Описаны проявления терапевтической активности меглумина сукцината в практике интенсивной терапии взрослых: сокращение объема ишемической пенумбры при черепно-мозговых травмах и инсультах; повышение активности антиоксидантной системы глутатиона и клинические признаки этого эффекта (снижение активности аминотрансфераз, повышение активности сульфгидрильных групп); повышение потребления кислорода и смещение кривой диссоциации оксигемоглобина вправо [6]. Применение реамберина в интенсивной терапии детей слабо освещено в литературе [1], чему способствует парадоксальное противопоказание, обозначенное в инструкции по применению препарата, — возраст до 1 года жизни (обоснование не приводится), при том, что использование цитофлавина на первом году жизни разрешено. В связи с изложенным мы сочли актуальным изучение кислородного статуса у детей, получавших реамберин в остром периоде травмы и отравления.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование реакции индекса экстракции кислорода и кривой диссоциации оксигемоглобина у детей на инфузию реамберина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения экстренной и плановой консультативной помощи Государственной новосибирской областной клинической больницы (ГНОКБ) в период 2018–2020 гг., одобрено этическим комитетом Новосибирской государственной областной клинической больницы (протокол № 5 от 25.12.2017 г.). В исследование включено 24 ребенка в возрасте 12 месяцев и более, поступивших в центральные районные больницы (ЦРБ) Новосибирской области по поводу тяжелой черепно-мозговой травмы с исходной оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) не выше 9 баллов (группа 1), 15 детей в возрасте 12 месяцев и старше, поступивших в ЦРБ по поводу острых отравлений концентрированной уксусной кислотой (группа 2). Все пациенты доставлены в пределах от 30 до 54 минут с момента события. Летальных исходов не было.

Критерии невключения для группы 1: оценка по ШКГ выше 9 баллов (11 человек); сочетанная травма (7 человек); терминальное состояние при поступлении (3 человека). Рандомизация блочным методом (блоками по 2). Пациенты из группы 1 находились на искусственной вентиляции легких со стартовыми параметрами: V_t 7 мл/кг; PIP 18–22 мбар; PEEP 4 мбар; $R_{20-30\text{ мин}^{-1}}$; $i:e$ 1:1,5; исходная FiO_2 0,3 варьировала для поддержания SpO_2 90–94%. Анальгоседация поддерживалась инфузией фентанила 4 мкг/кг в час и магния сульфата 30 мг/кг в час. Во избежание опасных колебаний артериального давления все получали инотропную поддержку дофамином от 7 до 10 мкг/кг в минуту для поддержания целевого среднего артериального давления не менее 60 мм рт.ст. Объемы плановой инфузионной регидратации — 1500 мл/м² в сутки стерофундином изотоническим, через 6 часов с момента поступления начинали трофическое энтеральное питание. Выделены две подгруппы методом блочной рандомизации: 1а (12 человек), у которых регидратация начата с инфузии реамберина 10 мл/кг в течение 1 часа; 1б (12 человек), которым экстренная регидратация в том же темпе и объеме проведена стерофундином изотоническим. В остальном лечебные мероприятия идентичны.

В группе 2 рандомизация не выполнялась, распределение в подгруппы определилось возможностью использования реамберина. В подгруппе 2а (6 человек) реамберин перелит в дозе 10 мл/кг до начала форсированного диуреза, в подгруппе 2б (9 человек) форсированный диурез начат с момента поступления. Остальные компоненты интенсивной терапии: болюсное введение пиридоксина 0,5 мг/кг с последующей поддерживающей инфузией 0,5 мг/кг в сутки, местная анестезия пищевода, обезболивание промедолом 0,75 мг/кг по запросу пациента, нутритивная поддержка — идентичны в обеих подгруппах.

На этапах до начала инфузии реамберина или аналогичного объема стерофундина (этап 1) и через 10 минут после окончания инфузии оценивали параметры: индекс экстракции кислорода $I = (SaO_2 - SvO_2)/SaO_2$, считая условно нормальным коридор 0,22–0,35; точку «P50» кривой диссоциации оксигемоглобина, считая нормальным значение PaO_2 в этой точке 27 мм рт.ст. О величине SaO_2 судили по показаниям пульсоксиметра, считая, что SpO_2 ниже SaO_2 на 1–3% [11]. Венозную кровь забирали из верхней полой вены и анализировали с помощью прибора i-Stat (Эббот, США). Использовали для сравнительного анализа методы непараметрической статистики (тест Манна–Уитни, критерий Уилкоксона, критерий χ^2 или двусторонний точный критерий Фишера). Данные и результаты представлены в виде: медиана [перцентиль 25; перцентиль 75] и обозначены: Me [Q25; Q75].

Антропометрические характеристики участников приведены в таблице 1.

Показатели кислородного статуса у пациентов группы 1 представлены в таблице 2. При отсутствии исходных различий отмечено статистически значимое повышение экстракции кислорода после инфузии реамберина, что обусловило статистически значимое повышение показателя на этапе 2 в подгруппе 1а при отсутствии динамики в подгруппе 1б. Точка «P50» на этапе 2 недостоверно смещалась вправо у пациентов подгруппы 1а и статистически значимо смещалась влево у пациентов подгруппы 1б по сравнению с подгруппой 1а.

В подгруппе 1а на этапе 2 корреляция между FiO_2 и I отсутствовала ($r=0,173$), а в подгруппе 1б отмечена слабая обратная корреляция ($r=0,538$; $p=0,02$). Такая же слабая обратная корреляция в подгруппе 1б получена при сопоставлении FiO_2 и P50 ($r=0,578$; $p=0,01$).

Показатели кислородного статуса у больных группы 2 приведены в таблице 3. Как видно, на этапе 2 инфузия реамберина привела к значимому снижению экстракции кислорода, которая на этапе 1 была избыточной. У пациентов, не получивших реамберин, снижения индекса экстракции кислорода не отмечено, и его величина на этапе 2 существенно выше, чем в подгруппе 2б. Сдвиг точки «P50» влево, зафиксированный в обеих подгруппах на этапе 1, исчез после инфузии реамберина, но существенно не изменился у пациентов, не получивших реамберин.

Корреляционные связи FiO_2 с I , а также со смещениями точки «P50» у пациентов группы 2 отсутствовали (r в пределах 0,098–0,124; $p > 0,10$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У пациентов с черепно-мозговой травмой инфузия реамберина умеренно повысила экстракцию кислорода и противодействовала повышению сродства гемоглобина к кислороду, характерному для пациентов, не получивших реамберин. Можно обоснованно предполагать, что инфузия реамберина в начальной стадии острого периода черепно-мозговой травмы способствовала оптимизации утилизации кислорода без

Таблица 1

Антропометрические характеристики участников исследования

Показатели	Группа 1 (N=24)		Группа 2 (N=15)	
	1а	1б	2а	2б
Возраст, месяцы	60 [13; 72]	59 [13; 73]	27 [24; 33]	27 [22; 34]
Мальчики, %	65	60	50	56
Девочки, %	35	40	50	44

Таблица 2

Индекс экстракции кислорода и точка «P50» у пациентов группы 1 на этапах исследования

Подгруппы	Этапы	Индекс экстракции кислорода (у.е.)	P50
1а	1	0,22 [0,19;0,37]	27 [25;30]
	2	0,36 [0,30;0,38]*	29 [27;33]
1б	1	0,22 [0,19;0,39]	27 [25;29]
	2	0,24 [0,22;0,34]**	25 [24;30]#

Примечание: * — значимое изменение по отношению к этапу 1 ($p=0,02$; критерий Уилкоксона); ** — значимая разница со значением показателя в подгруппе 1а на данном этапе ($p=0,000$; критерий Манна–Уитни); # — значимая разница со значением показателя в подгруппе 1а на данном этапе ($p=0,001$; критерий Манна–Уитни).

Таблица 3

Индекс экстракции кислорода и точка «P50» у пациентов группы 2 на этапах исследования

Подгруппы	Этапы	Индекс экстракции кислорода (у.е.)	P50
2а	1	0,45 [0,37;0,46]	23 [20;27]
	2	0,36 [0,33;0,38]*	28 [26;29]*
2б	1	0,39 [0,30;0,47]	22 [19;28]
	2	0,40 [0,35;0,42]**	23 [20;27]#

Примечание: * — значимое изменение по отношению к этапу 1 ($p < 0,048$; критерий Уилкоксона); ** — значимая разница со значением показателя в подгруппе 1а на данном этапе ($p=0,044$; критерий Манна–Уитни); # — значимая разница со значением показателя в подгруппе 1а на данном этапе ($p=0,01$; критерий Манна–Уитни).

существенного влияния на эффект Бора. У пациентов с отравлением уксусной кислотой реамберин снижал избыточную экстракцию кислорода и нивелировал повышенное сродство гемоглобина к кислороду, возможно, за счет эффектов ацетата как иона резервной щелочности или повышения активности ацетальдегиддегидрогеназы [5].

ВЫВОДЫ

1. Реамберин продемонстрировал свойства церебропротектора у детей с черепно-мозговой травмой.



2. Реамберин противодействовал эффектам ацетальдегида как опасного метаболита уксусной кислоты.

3. Нет противопоказаний к активному внедрению реамберина в протокол неотложной помощи при черепно-мозговой травме и отравлениях уксусной кислотой у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксанта при критических состояниях у детей. Общая реаниматология. 2014; 10(3): 61–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813:9779:2014:3:59:74>.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Красносельский К.Ю. и др. Влияние растворов на основе субстратов цикла трикарбоновых кислот на показатели температуры у детей во время анестезии. Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(1): 29–32. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32>.
3. Александрович Ю.С., Юрьев О.В., Пшениснов К.В., Красносельский К.Ю. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 75(5): 39–43.
4. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей. СПб.: 2005.
5. Лабори А. Регуляция обменных процессов. М.: Мир; 1970.
6. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Михеев Е.Ю., Мищенко С.В. Метаболические и органопротективные свойства различных инфузионных растворов и выбор стартовой терапии на догоспитальном этапе при отравлениях уксусной кислотой. Анестезиология и реаниматология. 2014; 4: 29–33.
7. Петров А.Ю., Заплутанов В.А., Бизенкова М.Н. и др. Фармакологическая активность меглутимина натрия сукцината при моделировании повреждений печени различными иницирующими агентами. Фундаментальные исследования. 2011; 10: 345–50.
8. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики). Медицинский алфавит. 2014; 2(9): 32–6.
9. Рогаткин С.О., Володин В.В., Дегтярёва Е.А. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорождённых в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. М.: Тактик-Студио; 2010.
10. Цивинский А.Д. Черепно-мозговая травма на фоне интоксикации этанолом. Скор. мед. помощь. 2003; 1: 60–5.
11. Severinghaus J.W., Kelleher J.F. Recent developments in pulse oximetry. Anesthesiology. 1992; 76: 1018–38.
12. cal conditions in children]. Obshhaja reanimatologiya. 2014; 10(3): 59–74. (in Russian).
13. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Krasnosel'skiy K.Yu. i dr. Vliyaniye rastvorov na osnove substratov tsiklatrikarbonovykh kislot na pokazateli temperatury u detey vovremya anestezii [Effect of solutions based on tricarboxylic acid cycle substrates on temperature rates in children during anesthesia]. Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2017; 62(1): 29–32. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32> (in Russian).
14. Aleksandrovich Yu.S., Yur'ev O.V., Pshenisnov K.V., Krasnosel'skiy K.Yu. Intraoperatsionnaya korrektsiya narusheniy temperatur-nogo gomeostaza u detey [Intraoperative correction of temperature homeostasis disorders in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2012; 75(5): 39–43. (in Russian).
15. Afanas'ev V.V. Citoflavin v intensivnoyterapii: posobielyavrachey [Cytoflavin in intensive care: a guide for physicians]. Sankt-Peterburg: 2005. (in Russian).
16. Labori A. Reguljacija obmennyyh processov [Regulation of metabolic processes]. Moskva: Mir Publ.; 1970. (in Russian).
17. Orlov Yu.P., Lukach V.N., Miheev E.Yu., Mishhenko S.V. Metabolicheskie i organoprotektivnye svoystva razlichnykh infuzionnyh rastvorov i vybor startovoy terapii na dogospital'nom jetape pri otravlenijah uksusnoj kislotoy [Metabolic and organoprotective properties of various infusion solutions and the choice of initial therapy at the prehospital stage for acetic acid poisoning]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2014; 4: 29–33. (in Russian).
18. Petrov A.Yu., Zaplutanov V.A., Bizenkova M.N. i dr. Farmakologicheskaja aktivnost' megluminanatrija suksinata pri modelirovani povrezhdenij pecheni razlichnymi iniciirujushhimi agentami [Pharmacological activity of meglumine sodium succinate in modeling liver damage by various initiating agents]. Fundamental'nye issledovaniya. 2011; 10: 345–50. (in Russian).
19. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Primeneniye rastvorov suksinata v kompleksnoy intensivnoy terapii diabeticheskogo ketoatsidoza u detey (sluchay iz praktiki) [Succinate solutions' application as a part of complex intensive therapy of diabetic ketoacidosis in children]. Meditsinskiy alfavit. 2014; 2(9): 32–6. (in Russian).
20. Rogatkin S.O., Volodin V.V., Degtjarjova E.A. Sovremennyy podhod k cerebroprotektornoj terapii nedonoshennykh novorozhdjonyh v uslovijah otdelenija reanimacii i intensivnoy terapii [Modern approach to cerebroprotective therapy of premature newborns in the intensive care unit]. Moskva: Taktik-Studio Publ.; 2010. (in Russian).
21. Civinskij A.D. Cherepno-mozgovaja travma na fone intoksikacii jetanolom [Traumatic brain injury on the background of ethanol intoxication]. Skor. med. moposhh'. 2003; 1: 60–5. (in Russian).
22. Severinghaus J.W., Kelleher J.F. Recent developments in pulse oximetry. Anesthesiology. 1992; 76: 1018–38.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infuzionnye antigipoksanty pri kriticheskikh sostojaniyah u detey [Infusion antihypoxants in criti-