© В.Р. Давыдова, Д.Ю. Устимов, Е.А. Бердникова, 2018

УДК 616-099-085.032.14+[615.31:547.461.4].03 DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).35-43

УПРАВЛЯЕМАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ НЕУТОЧНЕННОГО ХИМИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА

ДАВЫДОВА ВЕРОНИКА РУСТЭМОВНА*, канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: vevojuyar@gmail.com*

УСТИМОВ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ*, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; врач-анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54*

БЕРДНИКОВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА*, врач-анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», Россия, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54*

Реферат. ***Цель исследования*** – улучшить качество лечения пациентов, поступивших в отделение реанимации с диагнозом: «Т40.9. Отравление другими и неуточненными психодислептиками (галлюциногенами)» и «Т43.9. Отравление психотропными средствами неуточненными». ***Материал и методы.*** В исследование были включены 90 пациентов [62 мужчины (68,8%) и 28 женщин (31,2%)], поступавших в отделение анестезиологии и реанимации № 1 ГАУЗ ГКБ № 7 в 2014–2017 гг. в коматозном состоянии с диагнозом Т40.9 и Т43.9 (по МКБ-10). Пациенты распределялись на 3 группы по 30 человек случайным образом по мере поступления. Моментом начала исследования считали время поступления в отделение. Всем пациентам было проведено клинико-лабораторное обследование и необходимое лечение. ***Результаты и их обсуждение.*** По результатам исследования было выявлено, что в группе II и III, инфузионная терапия которой контролировалась мониторингом лактата и $ScvO_2$, улучшения показателей гомеостаза происходили быстрее, чем в группе I с мониторингом только лактата. Снижение показателей лактата во II и III группе происходило быстрее, что говорит о более раннем восстановлении кислородного баланса тканей. Пациентам II и III групп потребовался больший суточный объем инфузионной терапии и более высокие дозы вазоинотропной поддержки, однако выздоровление у этих пациентов наступало быстрее, чем в I группе. В результате оптимизации инфузионной терапии на основании совместного мониторинга клиренса лактата и $ScvO_2$ раньше происходила редукция коматозной симптоматики, что и являлось критерием выздоровления. Применение меглюмина натрия сукцината 1,5% также привело к более раннему восстановлению кислородного баланса тканей по сравнению с контрольной группой. В группе, где применяли меглюмина натрия сукцинат 1,5%, быстрее снижалась тахикардия, но медленнее поднималось артериальное давление, что обусловлено особенностями данного метода. Наилучшие показатели по редукции коматозного состояния зафиксированы в группе III, у которой сочетались мониторинг $ScvO_2$ и применение меглюмина натрия сукцината 1,5%. ***Выводы.*** При лечении тяжелого отравления вследствие токсического действия неуточненного психотропного вещества должна применяться патогенетически обоснованная терапия, направленная на стабилизацию кислородного баланса тканей. Нормализация кислородного баланса тканей, основанная на достижении целевых значений лактата и $ScvO_2$, ускоряет редукцию коматозного состояния. Применение препарата меглюмина натрия сукцинат 1,5% при лечении отравления вследствие токсического действия неуточненного психотропного вещества позволяет обеспечить целевой уровень детоксикации на фоне патогенетически обоснованной инфузионной терапии, уменьшить длительность делирия и время пребывания в отделении реанимации. Наилучшие результаты получены при сочетании инфузионной терапии, корригируемой на основе мониторинга центральной венозной сатурации ($ScvO_2$), и применения инфузии препарата меглюмина натрия сукцинат 1,5%.

Ключевые слова: анестезиология, реаниматология, отравление неуточненным химическим веществом, инфузионная терапия, венозная сатурация, меглюмина натрия сукцинат.

Для ссылки: Давыдова, В.Р. Управляемая инфузионная терапия при токсическом действии неуточненного химического вещества / В.Р. Давыдова, Д. Ю. Устимов, Е.А. Бердникова // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 5. – С.35–43. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2018.11(5).35-43.

MANAGED INFUSION THERAPY FOR UNSPECIFIED SUBSTANCE TOXIC EFFECTS

DAVYDOVA VERONIKA R.*, C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of anesthesiology, intensive care and disaster medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-919-632-62-11, e-mail: vevojuyar@gmail.com*

USTIMOV DMITRY YU.*, assistant of professor of the Department of anesthesiology, intensive care and disaster medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; anesthesiologist-intensivist of City Clinical Hospital № 7, 420103, Kazan, Chuikov str., 54*

BERDNIKOVA EKATERINA A.*, anesthesiologist-intensivist of City Clinical Hospital № 7, 420103, Kazan, Chuikov str., 54*

Abstract. ***Aim***. To improve the quality of treatment of patients admitted to the intensive care unit with a diagnosis of «T40.9. Poisoning with other or unspecified psychodisleptics (hallucinogens)» and «T43.9. Poisoning with unspecified psychotropic drugs». ***Material and methods***. 90 patients [62 men (68,8%) and 28 women (31,2%)] admitted to intensive care unit № 1 at city clinical hospital № 7 in 2014–2017 in a comatose state diagnosed with T40.9 and T43.9 (according to ICD-10) were enrolled at the study. The patients were divided into 3 groups of 30 people randomly upon admission. The time of the study considered the time of hospital stay. All patients underwent clinical and laboratory examination and necessary treatment. ***Results and discussion***. According to the study, it was revealed that infusion therapy managed according to lactate and $ScvO_2$ monitoring leaded to faster homeostasis improvement in group II and III comparing to group I with monitoring solely lactate. The decrease in lactate level in group II and III occurred faster, which indicates an earlier tissue oxygen balance restoration. A larger daily volume of infusion therapy and higher doses of vaso-inotropic support were required for patients of groups II and III. However, recovery in these patients occurred faster than in group I. As a result of infusion therapy optimization on the basis of joint monitoring of lactate and $ScvO_2$ clearance, coma symptoms were reduced beforehand, which was the criterion of recovery. The use of 1,5% meglumine sodium succinate also led to an earlier tissue oxygen balance restoration compared with the control group. In meglumine sodium succinate group tachycardia decreased faster but blood pressure was elevating more slowly due to the special properties of this method. The best indicators of coma reduction were recorded in group III, where monitoring of $ScvO_2$ was combined with the use of 1,5% meglumine sodium succinate. ***Conclusion.*** Pathogenetic therapy should be

used to stabilize tissue oxygen balance in the course of treatment of severe poisoning with unspecified toxic psychotropic substance. Tissue oxygen balance restoration, assesses by reaching the target values of lactate and $ScvO_2$, accelerates the reduction of coma. The use of the 1,5% meglumine sodium succinate drug in treatment of poisoning, due to the toxic effect of an unspecified psychotropic substance, allows providing the target level of detoxification against the background of pathogenetic infusion therapy, reducing the duration of delirium and the time spent in the intensive care unit. The best results were obtained in combination of infusion therapy, managed according to central venous saturation ($ScvO_2$) monitoring and 1,5% meglumin sodium succinate infusion.
Key words: anesthesiology, resuscitation, poisoning with unspecified chemical substance, infusion therapy, venous saturation, meglumine sodium succinate.
For reference: Davydova VR, Ustimov DYu, Berdnikova EA. Managed infusion therapy for unspecified substance toxic effects. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (5): 35–43. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2018.11(5).35-43.

Введение. Отравления сопровождают людей с самого начала их появления. Со временем меняются лишь токсикологические данные, а следовательно, диагностические терапевтические возможности.

В Татарстане, по данным Роспотребнадзора по РТ, острые отравления химической этиологии в быту за 2017 г. составили 3 056 случаев, или 79,0 (89,0) на 100 000 населения, что на 11,2% меньше по сравнению с 2016 г. (2016 г. – 3 431). Основная доля пострадавших [74,4% (77,5%)] – лица в возрасте 18 лет и старше; подростки 15–17 лет [4,8% (4%)] и дети 0–14 лет [20,8% (18,5%)].

Среди случаев острых отравлений химической этиологии в быту преобладают случайные обстоятельства. Отравления с целью опьянения, самолечения, ошибочный прием составляют 51,6% (50,8%); преднамеренные обстоятельства отравления с целью получения эффекта наркотического опьянения, суицида составляют 25,8% (27%); на другие обстоятельства приходится 22,6% (22,2%).

По половой принадлежности: мужчины составляют 61,2% (62,8%), женщины – в 1,6 раза реже, 38,8% (37,2%). По социально-профессиональным группам пострадавшие распределились следующим образом: 41,5% (44,8%) – безработные; 16,7% (19,4%) – работающее население; 16,6% (12,8%) – пенсионеры; 7,6% (6,4%) – школьники (7–17 лет); 11,2% (9,9%) – неорганизованные дети (0–14лет); 3,4% (3,1%) – дети, посещающие ДДУ (3–6 лет); 2,8% (3,2%) – учащиеся; 0,2% (0,4%) – люди с неопределенным местом жительства.

В структуре острых бытовых отравлений химической этиологии 33% (35%) приходится на отравления другими мониторируемыми видами химических веществ, 32,1% (31,3%) – отравления лекарственными препаратами, 22,9% (22,6%) – алкоголем и спиртосодержащей продукцией, 12% (11,1%) – наркотическими веществами.

Основная доля среди отравлений другими мониторируемыми видами в 2017 г. приходится на токсическое действие окиси углерода – 32,5%; пестицидов, в том числе чемеричной настойкой, – 7,7%; разъедающих веществ, в том числе уксусной кислотой и уксусной эссенцией, – 8,0%; органических растворителей – 5,7%; ядовитых веществ, содержащихся в съеденных пищевых продуктах, – 9,0%, прочие – 7,1%.

Показатели смертности от острых отравлений химической этиологии в быту в 2017 г. (2016 г.) составили 13,7 (14,7 на 100 тыс. населения), отмечается снижение на 6,8%. Основная доля случаев с летальным исходом приходится на лиц в возрасте 18 лет и старше – 97,7% (98,6%); среди подросткового населения 15–17 лет – 1% (0,7%); на детское население 0 – 14 лет – 1,3% (0,7%). Среди острых отравлений химической этиологии, закончившихся летальным исходом, в 2017 г. (2016 г.) наиболее значимыми являются отравления от употребления спиртосодержащей продукции – 49,4% (47,1%); отравления прочими мониторируемыми видами различных веществ – 35,1% (41,7%); отравления наркотиками и психодислептиками – 11,1% (8,1%); лекарственными препаратами – 4,4% (3,1%).

По социальному положению пострадавших от острых отравлений химической этиологии ведущее место из общего числа летальных случаев занимают безработные – 47,9% (53,4%), пенсионеры – 29,1% (25,8%), работающее население – 19,4% (18,4%) [1].

Представление об отравлении как объекте идеальной комплексной профилактики и терапии с помощью универсальных мер по удалению токсического агента и некого универсального антидота, который должен был бы защищать от любого токсического агента (или большинства из них), изменилось. Сегодня быстрая доступность информации из токсикологических центров о ядовитом агенте и современной токсический анализ является основой дифференцированный диагностики, а знание о времени экспозиции и дозе вещества обеспечивают надежную основу для конкретной терапии.

Однако поступления в отделения реанимации пациента с диагнозом «Т40.9. Отравление другими и неуточненными психодислептиками (галлюциногенами)» и «Т43.9. Отравление психотропными средствами неуточненными» остаются нередким явлением. Порой анамнез собрать невозможно, токсикологический анализ запаздывает, а терапию надо начинать здесь и сейчас. Поэтому необходимо подобрать такой диагностический критерий, который бы позволял контролировать эффективность проведения инфузионной терапии независимо от токсического агента. Также необходимо выделить такой препарат, который позволял бы поддерживать необходимый уровень метаболизма в тканях, несмотря на токсическое повреждение. Таким «маркером» может являться центральная (смешанная) венозная сатурация ($ScvO_2$) [2], а препаратом выбора поддержания достаточного кислородного баланса тканей – меглюмина натрия сукцинат (meglumine sodium succinate) [3, 4].

Цель исследования – улучшить качество лечения пациентов, поступивших в отделение реанимации с диагнозом «Т40.9. Отравление другими и неуточненными психодислептиками (галлюциногенами)» и «Т43.9. Отравление психотропными средствами неуточненными».

Материал и методы. Настоящее исследование проводилось на базе Казанского государственного медицинского университета (кафедра анестезиологии и реанимации ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России) и отделения анестезиологии и реанимации № 1 ГАУЗ ГКБ № 7 в 2014–2017 гг. В исследование включались все пациенты, поступавшие в клинику в коматозном состоянии с диагнозом «Т40.9 Отравление другими и неуточненными психодислептиками (галлюциногенами)» и «Т43.9 Отравление психотропными средствами неуточненными».

Исследование было проведено у 90 пациентов [62 мужчины (68,8%) и 28 женщин (31,2%)], что коррелирует с данными Роспотребнадзора по РТ. Пациенты поступали в состоянии токсической комы и распределялись по трем группам по 30 человек случайным образом по мере поступления.

Моментом начала исследования считали время поступления в ОАР.

Всем пациентам регулярно проводились стандартные лабораторные и клинические исследования, включая ALT, AST, исследование уровня лактата плазмы, а для

II и III групп проводили мониторинг $ScvO_2$ – центральной венозной сатурации крови по анализам КЩС. Все пациенты получали инфузионно-трансфузионную терапию на основании показателей: $АД_{сист}$ / $АД_{сред}$ (мм рт.ст.), ЧСС (в мин), лактат плазмы (ммоль/л), диурез (мл/кг/ч), $SatO_2$ (%), гематокрит (%), гемоглобин (г/л) [5]. Во II и III группах дополнительная коррекция осуществлялась на основании смешанной венозной сатурации крови по анализам КЩС.

В III группе проводилась инфузия препарата меглюмина натрия сукцината (Meglumine sodium succinate) 1,5% по 800 мл в сут (по 400 мл 2 раза в сут) [6]. Критерием успешности лечения выбраны адекватное сознание у пациента, нормализация анализов (контроль по ALT), перевод в профильное отделение. Таким образом, в исследовании было выделено 3 группы.

I. Стандартная инфузионная терапия.

II. Инфузионная терапия, корригируемая на основе анализа центральной венозной сатурации ($ScvO_2$).

III. Инфузионная терапия, корригируемая на основе анализа центральной венозной сатурации ($ScvO_2$), и инфузия препарата меглюмина натрия сукцинат (Meglumine sodium succinate) 1,5%.

Результаты и их обсуждение. Показатели системной гемодинамики и кислородного баланса тканей при поступлении в группах представлены в *таблице*.

Всем пациентам проводилась инфузионная терапия: кристаллоиды, витамины группы $B_{6,12}$, церебропротекторы, симптоматическая терапия, а в III группе – инфузия препарата меглюмина натрия сукцинат (Meglumine sodium succinate) 1,5% [5]. Инотропная поддержка дофамином по показателям АД, ЧСС, диуреза, клиренса лактата во всех группах и динамика $ScvO_2$ во II и III группах.

Клиренс лактата в группах показан на *рис. 1.*

Динамика $ScvO_2$ во II и III группах отображена на *рис. 2*.

Инсуффляция кислорода проведена у всех пациентов во всех группах. Как видно из представленных диаграмм, уровень лактата в группах II и III нормализовался быстрее, что коррелирует с динамикой $ScvO_2$, по которой осуществлялась коррекция $r_{xy} \neq 0$ – коэффициент корреляции Пирсона.

Показатели системной гемодинамики и кислородного баланса тканей при поступлении пациентов в клинику

Показатели системной гемодинамики и кислородного баланса	Группы					
	I		II		III	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ЦВД < 30 мм рт. ст.	28	93,3	25	83,3	26	86,6
ЧСС > 90, *мин*	20	66,6	19	63,3	21	70
$АД_{сред.}$ < 80 мм рт. ст.	18	60	17	56,6	19	63,3
Лактат плазмы > 2,2 ммоль/л	15	50	17	56,6	18	60
Диурез < 0,5 мл/кг/ч	16	56	14	46,6	16	56
$SatO_2$ < 94%	22	73,3	24	80	26	86,6
Гематокрит > 45%	15	50	16	56	18	60
Гемоглобин < 100 г/л*	1	3,3	1	3,3	–	–
$ScvO_2$ < 70%	–	–	21	70	22	73,3

*Анемия обусловлена железодефицитной формой.

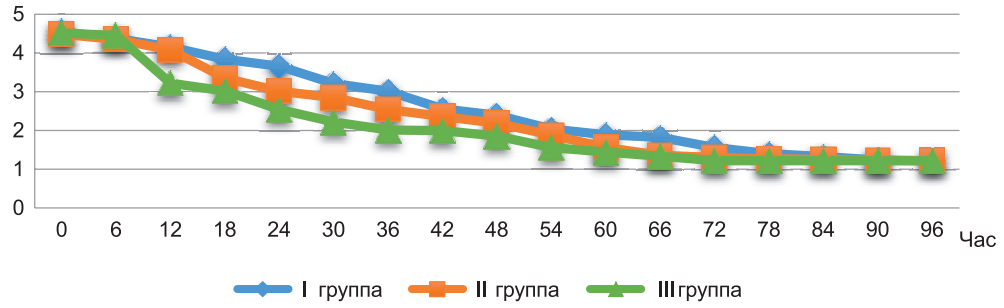

Рис. 1. Клиренс лактата в I, II, III группах

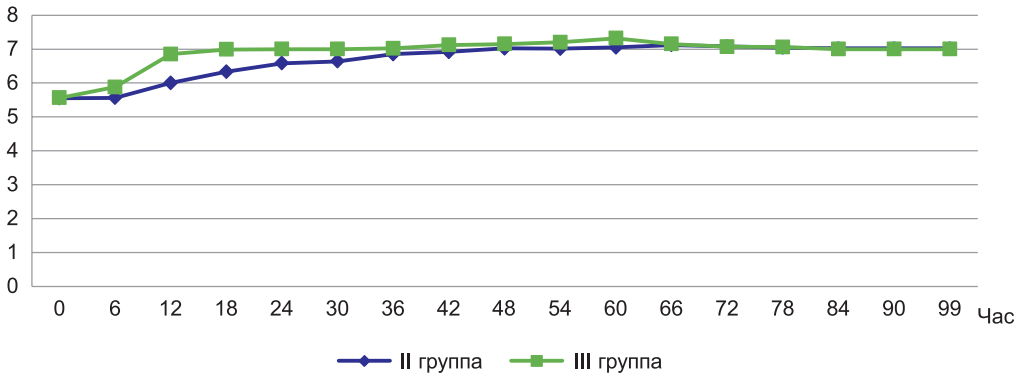

Рис. 2. Динамика $ScvO_2$ во II и III группах

Инотропная поддержка проводилась в I группе в дозе (4,2±2,5) мкг/кг/мин, во II группе в дозе (5,4±2,8) мкг/кг/мин, в III группе в дозе (4,9±2,4) мкг/кг/мин. Нормализация показателей гемодинамики и кислородного баланса тканей, в том числе выход на целевые показатели лактата в первые сутки, отмечена у 12 пациентов в I группе, у 20 больных выход на целевые показатели лактата и $ScvO_2$ в первые сутки – во II группе, что составило 42,86% от количества пациентов с патологическими показателями в I группе и 80% во II. Выход на целевые показатели лактата и $ScvO_2$ произошел у 25 пациентов в первые сутки в III группе, что составило 96,15% от количества пациентов с патологическими показателями.

Полная нормализация показателей у всех пациентов I группы отмечена после третьих суток терапии, во II группе – после вторых и в III группе – на вторые сутки. По истечении первых суток лечения средний объем инфузии составил (3 520,0±350,0) мл, (4 850,0±425,0) мл, (4 550,0±320,0) мл в I, II, III группах соответственно.

Динамика редукции маркеров цитолиза представлена на *рис. 3.*

Динамика редукции коматозной симптоматики представлена на *рис. 4*.

В настоящем исследовании авторами показано, что в группах II и III, инфузионная терапия в которых контролировалась мониторингом лактата и $ScvO_2$, улучшения показателей гомеостаза происходили быстрее, чем в группе I с мониторингом только лактата. Снижение показателей самого лактата во II и III группах происходило быстрее, что говорит о более раннем восстановлении кислородного баланса тканей. Пациентам II и III групп потребовался больший суточный объем инфузионной терапии, однако выздоровление у этих пациентов наступало быстрее, чем в I группе, что позволяло раньше отменить инфузию. Также пациентам II и III групп потребовались большие дозы вазоинотропной поддержки, но у них появилась возможность раньше от этой поддержки «уйти».

В результате оптимизации инфузионной терапии на основании совместного мониторинга клиренса лактата и $ScvO_2$ раньше происходила редукция коматозной симптоматики, что и являлось критерием выздоровления. Применение меглюмина натрия сукцината (Meglumine sodium succinate) 1,5% также привело к более раннему восстановлению кислородного баланса тканей по сравнению с контрольной группой. В группе меглюмина натрия сукцината (Meglumine sodium succinate) 1,5% быстрее снижалась тахикардия, но медленнее поднималось АД, что обусловлено особенностями данного метода. Наилучшие показатели по редукции коматозного состояния зафиксированы в группе III, у которой сочетались мониторинг $ScvO_2$ и применение меглюмина натрия сукцината (Meglumine sodium succinate) 1,5%.

Результаты и их обсуждение. Нарушение дыхания является частым осложнением острых экзогенных отравлений и развивается оно вследствие нарушения газообмена в легких либо транспорта газов кровью, или газообмена в тканях (тканевое дыхание). Это приводит к гипоксии, которая в зависимости от вида токсического вещества может развиваться как гипоксическая гипоксия (артериальная гипоксемия), транспортная (гемическая) гипоксия, циркуляторная и тканевая (гистотоксическая) гипоксия, т.е. согласно известной патогенетической классификации при острых отравлениях возможны гипоксические состояния всех видов [7].

При острых отравлениях наиболее распространена гипоксическая гипоксия, возникающая вследствие нарушений внешнего дыхания (86,1%), а в остальных случаях (13,9%) преобладают явления гемической, циркуляторной и тканевой. Различные нарушения внешнего дыхания, встречающиеся при острых отравлениях, приводят к развитию гипоксической гипоксии неврогенной, аспирационно-обтурационной или легочной (паренхиматозной) формы [8].

При лечении острого отравления перед врачом стоит главная задача – проведение патогенетически обоснованной инфузионной терапии, направленной на коррекцию сдвигов гомеостаза, вызванных токсическим агентом, и удаления токсического агента и продуктов его распада. При этом поскольку коматозное состояние при отравлениях является следствием патологических нарушений (в том числе кислородным дисбалансом тканей), то проведение обоснованной инфузионной терапии становится

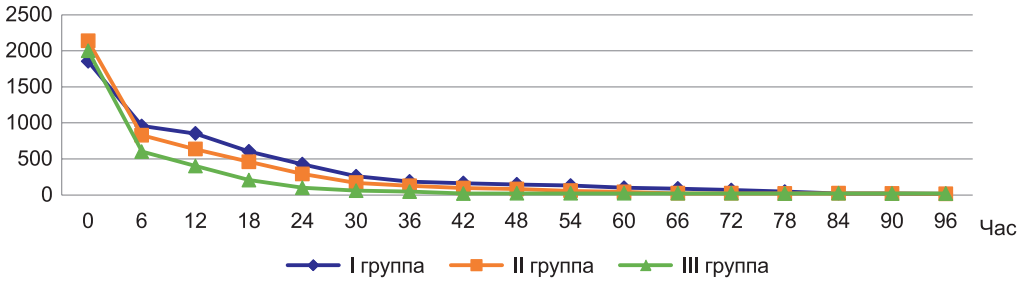

Рис. 3. Динамика редукции маркеров цитолиза ALT U/l (средние значения)

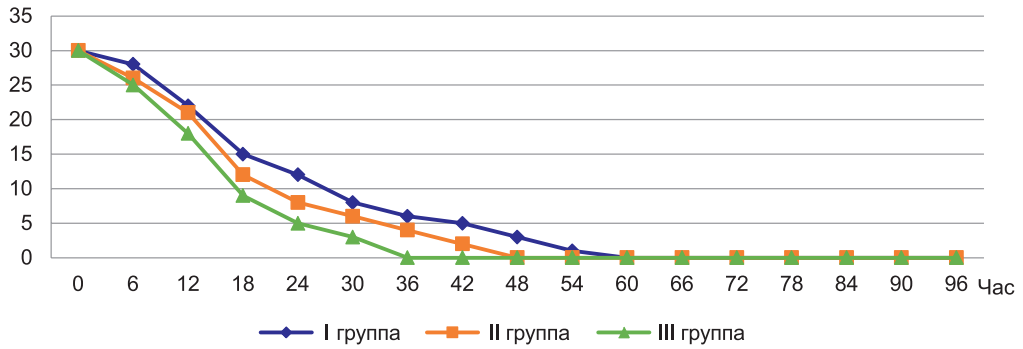

Рис. 4. Динамика редукции коматозной симптоматики (количество пациентов в коме)

первоочередной задачей [9, 10, 11]. Здесь необходимо использовать тот «маркер», который бы наиболее полно и интегрально позволял контролировать достаточность инфузионной терапии. Таким «маркером» может являться центральная (смешанная) венозная сатурация ($ScvO_2$).

Клиническое использование $ScvO_2$ обусловлено четырьмя составляющими: сердечный выброс, концентрация гемоглобина, насыщение гемоглобина кислородом и потребление кислорода тканями. Возможно использование мониторинга $ScvO_2$ для оценки волемического статуса, сердечного выброса и переносимости инфузионной нагрузки [12, 13], а также для определения показаний к гемотрансфузии [14, 15], определения кислородного баланса тканей и вазоинотропной поддержки [16]. Выбор $ScvO_2$ для проведения патогенетически обоснованной инфузионной терапии был обусловлен возможностью $ScvO_2$ отражать общий кислородный баланс организма, который выражается отношением доставки кислорода к его потреблению в тканях. В клинической интерпретации $ScvO_2$ важно учитывать факторы, влияющие на доставку кислорода (вентиляционно-перфузионные отношения, сердечный выброс, уровень гемоглобина) и на изменения потребности в нем (синдром системной воспалительной реакции, повышение работы дыхания, лихорадка, боль, возбуждение, интоксикация, седация) [17]. В условиях критического состояния значения $ScvO_2$ ниже 65% соответствуют недостаточной доставке кислорода, а выше 75% – нарушению потребления кислорода тканями. В связи с этим P. Bauer et al. (2008) предложили зону безопасных значений $ScvO_2$ – «коридор безопасности» – в интервале 65–75%, выход из которого ассоциируется с увеличением летальности [18].

Необходимо подчеркнуть, что $ScvO_2$ носит «интегральный» характер – отражает общий кислородный баланс организма без учета нарушений регионарного характера Таким образом, инфузионная терапия, направленная только на восстановление $ScvO_2$, может быть недостаточна для адекватного восстановления гомеостаза. Диагностическую значимость $ScvO_2$ можно увеличить, используя мониторинг лактата. Разнонаправленная динамика обоих показателей позволяет более гибко принимать клинические решения с учетом вида нарушения кислородного баланса [19, 20]. В работе T. Jansen (2010) в группе ургентных пациентов, где проводился одновременный мониторинг $ScvO_2$ и лактата, было продемонстрировано уменьшение времени нахождения в отделениях реанимации, респираторной и вазоинотропной поддержки, тяжести органной дисфункции [21].

Гипоксия сопровождает любую патологию. По современным представлениям гипоксия является патофизиологическим процессом, развивающимся в условиях дефицита кислорода или действия токсических веществ [22]. В основе гипоксии лежит инактивация митохондриальных ферментных и ионотранспортных комплексов. Это ведет к нарушению аэробного синтеза энергии, к торможению (или полной блокаде) энергозависимых метаболических функций клеточных мембран, к структурным изменениям и гибели клеток.

По мнению Л.Д. Лукьяновой (1999, 2001), патологические эффекты гипоксии реализуются двумя путями: вследствие прямого воздействия на биоэнергетический аппарат клетки с нарушением его функции (биоэнергетическая гипоксия) и опосредованно – через стрессорную активацию нейрогуморального звена, запускающего реакции «патологического» метаболического каскада, которые формируют условия, ухудшающие диссоциацию оксигемоглобина и ограничивающие поступление кислорода в клетку. Возникает так называемая «метаболическая гипоксия» [22, 23].

Гипоксия имеет стадийный характер течения. При снижении кислорода в среде, окружающей клетку, изменяется активность митохондриальных ферментов (биоэнергетическая гипоксия) на субстратном участке в области I ферментного комплекса (НАД-зависимый путь окисления). Это приводит к нарушению сопряженного с ним процесса окислительного фосфорилирования – 1-я (компенсаторная) стадия биоэнергетической гипоксии.

При продолжающемся гипоксическом воздействии нарушения электрон-транспортной функции дыхательной цепи распространяются от субстратного к цитохромному участку (область цитохромов в-с). Это соответствует 2-й (обратимой) стадии биоэнергетической гипоксии и сопровождается декомпенсацией энергетического обмена. Когда нарушения электрон-транспортной функции дыхательной цепи митохондрий приводят к инактивации цитохромоксидазы, формируется 3-я (терминальная, или необратимая) стадия биоэнергетической гипоксии. Стадийность процесса определяется тяжестью и длительностью снижения доставки кислорода к клетке, а в комплексе функционально-метаболических нарушений («метаболическая гипоксия») изменения энергетического обмена играют ведущую роль.

Для коррекции митохондриальных нарушений при гипоксии современная медицина использует вещества, способные защитить клетку от гипоксии, так называемые цитопротекторы или антигипоксанты [22].

Янтарная кислота (бутадионовая кислота, этан-1,2-дикарбоновая кислота) является универсальным промежуточным метаболитом, образующимся при взаимопревращениях углеводов, белков и жиров в растительных и животных клетках (Оболенский С.В., 2002). В физиологических условиях она диссоциирована, поэтому название ее аниона – сукцинат, часто применяют как синоним термина «янтарная кислота» [24]. Содержание янтарной кислоты в животных тканях сопоставимо с таковым для других ди- и трикарбоновых кислот. Эндогенный уровень ее в плазме крови человека колеблется от 1 до 6 мкг/мл. Обнаруживаемая в животных тканях янтарная кислота является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса. Превращение янтарной кислоты в организме обеспечивает продукцию энергии. Мощность системы энергопродукции, которую она обеспечивает, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма [25, 26].

В нервной ткани функционирует так называемый γ-аминобутиратный шунт (ГАМК-шунт, или цикл Робертса), в ходе которого янтарная кислота образуется из γ-аминомасляной кислоты через промежуточную стадию янтарного полуальдегида. У растений янтарная кислота продуцируется в глиоксилатном цикле при расщеплении изолимонной кислоты изоцитралазой, у некоторых микроорганизмов – в процессе сукцинат-пропионатного брожения.

Биологическая активность экзогенного сукцината зависит от дозы, режима введения препарата, его химической формы (кислота, соль, сложный эфир) и функционального состояния организма. При применении физиологических доз янтарной кислоты можно выделить две группы эффектов:

• прямое действие янтарной кислоты на клеточный метаболизм;

• влияние янтарной кислоты на транспорт свободного кислорода в ткани.

В экспериментах *in vitro* было показано, что применение сукцината увеличивает потребление кислорода тканями за счет окисления добавленных субстратов до конечных продуктов: углекислоты, воды и тепла. Одна молекула сукцината обеспечивает окисление многих эндогенных субстатов. То есть окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия других карбоновых кислот для усвоения тканью кислорода. Для

пополнения пула всех органических кислот цикла Кребса у человека оказалось достаточным вводить экзогенный сукцинат [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Биологическое значение данного явления заключается в быстром ресинтезе клетками АТФ и в повышении их антиоксидантной резистентности. Преимущества сукцината перед другими субстратами клеточного окисления наиболее выражены в условиях гипоксии, когда возрастает продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления.

Например, при ишемических и гипоксических поражениях головного мозга снижается уровень таких макроэргов, как АТФ и креатинфосфат. Изменения дыхательной цепи митохондрий начинаются на субстратном участке, где после кратковременного усиления резко снижается активность НАДН-зависимого пути окисления. Последнее нарушает перенос электронов на участке НАДН-коэнзим Q и окислительное фосфорилирование, связанное с ним. И если на начальных этапах гипоксии внутриклеточная концентрация макроэргов снижается незначительно, так как активизируются компенсаторные альтернативные метаболические потоки (в частности, сукцинатоксидазный путь окисления), то при прогрессировании гипоксии блокируется терминальный цитохромный участок дыхательной цепи митохондрий.

Параллельно происходят изменения в гликолитическом пути образования АТФ. Первоначальная активация его и накопление молочной кислоты выступают в роли процесса альтернативного окислительному фосфорилированию. Однако гликолиз даже в условиях, когда он поставляет в клетки до 80% всей образующейся энергии, удовлетворяет потребности их в энергии всего на одну треть. А если ишемия не устраняется, то наступает торможение гликолиза.

Необходимо отметить, что повреждение системы доставки АТФ часто опережает нарушение его образования. Разобщение синтеза и утилизации АТФ объясняет возникновение необратимых изменений (повреждений) клеток мозга при довольно высоком уровне АТФ. Факторами особой значимости при церебральной ишемии и вторичной гипоксии выступают «оксидантный стресс» и рост свободных радикалов, источником генерации которых служат либо митохондриальные ферменты, либо НАДН-оксидаза наружной мембраны митохондрий, которая не связана с дыхательной цепью. Повышенная продукция свободных радикалов является одной из причин длительного спазма сосудов, прогрессирования ишемического отека или набухания мозга.

Поэтому фармакологическая коррекция энергетических нарушений в нейронах, обусловленных ишемией или гипоксией, должна включать либо восстановление НАД-зависимого участка дыхательной цепи митохондрий, либо активацию метаболических потоков, альтернативных НАД-оксидазному, т.е. обеспечивающих поступление электронов на терминальный цитохромный участок дыхательной цепи и поддерживающих тем самым способность митохондрий производить энергию.

Наиболее быстрым альтернативным путем выступает сукцинатоксидазное окисление, активация которого возможна через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения как экзогенного, так и эндогенного сукцината в митохондрии. Введенная в организм янтарная кислота, выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, снижает содержание в крови таких интермедиаторов этого цикла, как лактат, пируват, цитрат, которые накапливаются на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой с быстрым ресинтезом АТФ получил название «монополизации дыхательной цепи».

Цикл Робертса, функционирующий в нервной ткани, в ходе которого янтарная кислота образуется из γ-аминомасляной кислоты, также направлен на защиту нейронов от гипоксии. То есть антигипоксическое, нейропротекторное действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на ресинтез АТФ в митохондриях и увеличением содержания в мозге γ-аминомасляной кислоты [32]. Это ослабляет деструкцию мембранных элементов нейронов, способствует полному восстановлению функций и структуры мозга [33, 34].

Под влиянием янтарной кислоты в организме нормализуются обмен гистамина и серотонина, улучшается микроциркуляция в органах и тканях, усиливается биоэлектрическая активность сердца, улучшается гемодинамика, восстанавливается активность ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи митохондрий клеток – цитохромоксидазы [6, 35, 36, 37,]. Таким образом, в основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений лежит модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма (клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков). Причем амплитуда и направленность модификаций зависят от исходного функционального состояния тканей, а конечный результат выражается в оптимизации параметров их функционирования.

Выводы:

1. При лечении тяжелого отравления вследствие токсического действия неуточненного психотропного вещества должна применяться патогенетически обоснованная терапия, направленная на стабилизацию кислородного баланса тканей.

2. Центральная венозная сатурация и уровень лактата плазмы являются достоверными триггерами для коррекции лечения.

3. Нормализация кислородного баланса тканей, основанная на достижении целевых значений лактата и $ScvO_2$, ускоряет редукцию коматозного состояния.

4. Применение препарата меглюмина натрия сукцината (Meglumine sodium succinate) 1,5% при лечении отравления вследствие токсического действия неуточненного психотропного вещества позволяет обеспечить целевой уровень детоксикации на фоне патогенетически обоснованной инфузионной терапии, уменьшить длительность делирия и время пребывания в ОАР.

5. Наилучшие результаты получены при сочетании инфузионной терапии, корригируемой на основе мониторинга центральной венозной сатурации ($ScvO_2$), и применения инфузии препарата меглюмина натрия сукцината (Meglumine sodium succinate) 1,5%.

Практические рекомендации:

1. У пациентов с тяжелым отравлением вследствие токсического действия неуточненного психотропного вещества при коррекции инфузионной терапии следует ориентироваться на уровни центральной венозной сатурации и лактата плазмы как универсальные маркеры кислородного баланса тканей.

2. Необходимо проводить нормализацию кислородного баланса тканей у пациетов с отравлением вследствие токсического действия неуточненного психотропного вещества с помощью патогенетически обоснованной инфузионной терапии, основанной на достижении целевых значений лактата и $ScvO_2$, что ускоряет редукцию делирия.

3. Рекомендовать применение препарата меглюмина натрия сукцинат (Meglumine sodium succinate) 1,5%, который позволяет обеспечить целевой уровень детоксикации, уменьшает длительность коматозного состояния и время пребывания в ОАР.

Прозрачность исследования. *Исследование спонсировалось ОРР ООО «НТФФ «ПОЛИСАН». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

***Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы получали гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Ситуация по острым отравлениям химической этиологии среди населения Республики Татарстан за 2017 г. / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан). – URL: http://16.rospotrebnadzor.ru/en/directions_of_activity/social_hygienic_monitoring/-/asset_publisher/Pfz8/content/ситуация-по-острым-отравлениям-химической-этиологии-среди-населения-республики-татарстан-за-2017 г.
2. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions / M.H. Dueck, M. Klimek, S. Appenrodt [et al.] // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 103. – P.249–257.
3. *Ливанов, Г.А.* Коррекция критических состояний при острых отравлениях ядами нейротропного действия на раннем госпитальном этапе / Г.А. Ливанов // Скорая медицинская помощь. – 2005. – № 1. – С.47–52.
4. *Кондрашова, М.Н.* Активация сукцинатдегидрогеназы как основа «анаэробной» работы и устойчивости к гипоксии / М.Н. Кондрашова, Е.И. Маевский // Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности / под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пущино, 1978. – С.6–12.
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 04.09.2012 № 129н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при острой интоксикации, вызванной употреблением психоактивных веществ».
6. *Коваленко, Л.А.* Реамберин 1,5% для инфузий: от эксперимента в клинику / Л.А. Коваленко, М.Г. Романцев. – СПб.: Минимакс, 1999. – 112 с.
7. *Зильбер, А.П.* Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А.П. Зильбер. – М.: Медицина, 1984. – 480 с.
8. Человек в условиях гипокапнии и гиперкапнии / Н.А. Агаджанян, И.Н. Полунин, В.К. Степанов, В.Н. Поляков. – Астрахань: Изд-во АГМА, 2001. – 340 с.
9. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects / L. Farde, A.L. Nordstrom, F.A. Weisel [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1992. – Vol. 49. – P.538–544.
10. High levels of Dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: A PET study / S. Kapur, G. Remington, C. Jones [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 1996. – Vol. 153(7). – P.948–950.
11. *Laureys, S.* Brain function in coma, vegetative state, and related disorders / S. Laureys, A.M. Owen, N.D. Schiff // Lancet Neurol. – 2004. – Vol. 3. – P.537–546.
12. $ScvO_2$ as a marker to define fluid responsiveness / R. Giraud [et al.] // J. Trauma. – 2011. – Vol. 70 (4). – P.802–807.
13. Correlation between central venous oxygen saturation and oxygen delivery changes following fluid therapy / A. Yazigi [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2008. – Vol. 52. – P.1213–1217.
14. *Strandvik, G.F.* Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guide lines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure / G.F. Strandvik // Anaesthesia. – 2009. – Vol. 64. – P.990–1003.
15. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger / B. Vallet [et al.] // Critical Care. – 2010. – Vol. 14. – P.213.
16. Central venous saturationis a predictor of reintubationin difficult-to-wean patients / C. Teixeira [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – Vol 38 (2). – P.491–496.
17. *Шефи, Ш.* Центральная венозная сатурация ($ScvO_2$): польза и ограничения / Ш. Шефи, Р. Пирс; под ред. Э.В. Недашковского // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: освежающий курс лекций. – Архангельск, 2009. – № 14. – С.153–159.
18. *Bauer, P.* Significance of venous oximetry in the critically ill / P. Bauer, K. Reinhart, M. Bauer // Med. Intensiva. – 2008. – Vol. 32. – P.134–142.
19. *Fuller, B.M.* Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill / B.M. Fuller, R.P. Dellinger // Curr. Opin. Crit. Care. – 2012. – № 18 (3). – P.267–272.
20. Early Interventions in Severe Sepsis and Septic Shock: A Review of the Evidence One Decade Later / E.P. Rivers, M. Katranji, K.A. Jaehne [et al.] // Minerva Anestesiol. – 2012. – Vol. 78 (6). – P.712–724.
21. Early Lactate-Guided Therapy in ICU Patients: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Controlled Trial / T.C. Jansen, J. Bommel, J. Schoonderbeek [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P.752–761.
22. *Лукьянова, Л.Д.* Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции / Л.Д. Лукьянова // Перфторорганические соединения в биологии и медицине: сб. науч. тр. – Пущино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2001. – С.56–69.
23. *Лукьянова, Л.Д.* Антигипоксанты. Подходы к их классификации. Принципы применения / Л.Д. Лукьянова // V Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: материалы II Всесоюз. конф. – Гродно, 1991. – Т. 4,1. – С.126–127.
24. *Оболенский, С.В.* Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: метод. рекомендации / С.В. Оболенский; Комитет по здравоохр.; администр. С.-Петербурга; СПб. мед. акад. последипломного образования. – СПб.: СПбМАПО, 2002. – 19 с.
25. *Кондрашова, М.Н.* Выясненные и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислоты / М.Н. Кондрашова // Терапевтическое действие янтарной кислоты. – Пущино: НЦБИ, 1976. – С.8–30.
26. *Кондрашова, М.Н.* Накопление и использование янтарной кислоты в митохондриях / М.Н. Кондрашова // Митохондрии. Молекулярные механизмы ферментативных реакций. – М.: Наука, 1972. – С.151–170.
27. *Кондрашова, М.Н.* Роль янтарной кислоты в активации гипометаболических состояний / М.Н. Кондрашова // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве: сб. науч. ст. – Пущино: Ин-т теорет. и эксперим. биофизики, 1996. – С.70–74.
28. *Кондрашова, М.Н.* Фармакологическая коррекция гипоксических состояний / М.Н. Кондрашова. – М.: АМН СССР, 1989. – С.151–170.
29. *Кондрашова, М.Н.* Активация сукцинатдегидрогеназы как основа «анаэробной» работы и устойчивости к гипоксии / М.Н. Кондрашова, Е.И. Маевский // Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности / под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пущино: НЦБИ, 1978. – С.6–12.
30. *Маевский, Е.И.* Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий / Е.И. Маевский, А.С. Розенфельд, Е.В. Гришина, М.Н. Кондрашова. – Пущино: Наука, 2001. – 155 с.
31. Endogenous succinate in mitochondria respiration under different states of organism / M.N. Kondrashova, E.I. Maevsky, I.B. Gusar [et al.] // First European bioenergetic conference: abstracts. – Bologna, Italy, 1980. – P.371–372.
32. *Румянцева, С.А.* Критические состояния в клинической практике / С.А. Румянцева [и др.]. – М.: МИГ «Медицинская книга», 2010. – 640 с.
33. Перфторан и жизнь в обществе после перенесенной травматической и нетравматической ишемии головного мозга / Л.В. Усенко, Е.Н. Клигуненко, А.А. Криштафор, Г.С. Канюка // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – Пущино: Наука, 2001. – С.156–163.
34. *Усенко, Л.В.* Динамика функционального состояния коры головного мозга при лечении экспериментальной черепно-мозговой травмы янтарно-кислым натрием / Л.В. Усенко, Е.Н. Клигуненко, А.Г. Доронин // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – Днепропетровск, 1996. – С.64–67.
35. Применение новых иммунотропных и антиоксидантных средств в терапии гриппа и ОРЗ: руководство для врачей

/ В.А. Исаков, А.Л. Коваленко, В.В. Туркин, Ю.В. Аспель. – СПб., 2001. – 74 с.
36. *Клигуненко, Е.Н.* Функциональное состояние коры головного мозга и обмен биогенных аминов под влиянием натрия сукцината при экспериментальной ЧМТ / Е.Н. Клигуненко, В.К. Бондарь, А.Г. Доронин // Материалы IV науч.-практ. конф. анестезиологов Казахстана. – Кустанай, 1986. – Ч. III. – С.56–60.
37. *Гусев, Е.И.* Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.

REFERENCES

1. Upravleniye Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka po Respublike Tatarstan (Tatarstan) [Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Tatarstan (Tatarstan)]. Situatsiya po ostrym otravleniyam khimicheskoy etiologii sredi naseleniya Respubliki Tatarstan za 2017 god [The situation of acute poisoning of chemical etiology among the population of the Republic of Tatarstan for 2017] http://16.rospotrebnadzor.ru/en/directions_of_activity/social_hygienic_monitoring/-/asset_publisher/Pfz8/content/situatsiya-po-ostrym-otravleniyam-khimicheskoi-etiologii-sredi-naseleniya-respubliki-tatarstan-za-2017g
2. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. Anesthesiology. 2005; 103: 249–257.
3. Livanov GA. Korrektsiya kriticheskikh sostoyaniy pri ostrykh otravleniyakh yadami neyrotropnogo deystviya na rannem gospital'nom etape [Correction of critical states in acute poisoning with poisons of neurotropic action in the early hospital stage]. Skoraya meditsinskaya pomoshch' [Emergency]. 2005; 1: 47–52.
4. Kondrashova MN, Mayevskiy Yel. Aktivatsiya suktsinatdegidrogenazy kak osnova "anaerobnoy" raboty i ustoychivosti k gipoksii [Activation of succinate dehydrogenase as the basis of "anaerobic" work and resistance to hypoxia]. Mitokhondrial'nyye protsessy vo vremennoy organizatsii zhiznedeyatel'nosti [Mitochondrial processes in the temporal organization of vital activity]. 1978; 6–12.
5. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 4 sentyabrya 2012 goda № 129n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi pri ostroy intoksikatsii, vyzvannoy upotrebleniyem psikhoaktivnykh veshchestv» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 4, 2012 No. 129n "On approval of the standard of specialized medical care for acute intoxication caused by the use of psychoactive substances"]. 2012.
6. Kovalenko LA, Romantsev MG. Reamberin 1,5 % dlya infuziy: ot eksperimenta v kliniku [Reamberin 1.5% for infusions: from experiment to the clinic]. SPb: Minimaks [SPb: Minimax]. 1999; 112 p.
7. Zilber AP. Klinicheskaya fiziologiya v anesteziologii i reanimatologii. [Clinical physiology in anesthesiology and resuscitation]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine]. 1984; 480 p.
8. Agadzhanyan NA, Polunin IN, Stepanov VK, Polyakov VN, Agadzhanyan NA. Chelovek v usloviyakh gipokapnii i giperkapnii [A person in hypocapnia and hypercapnia]. Astrakhan': Izdatelstvo AGMA [Astrakhan: Publishing house AGMA]. 2001; 340 p.
9. Farde L, Nordstrom A-L, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine; Relation to extrapyramidal side effects. Archives of General Psychiatry. 1992; 49: 538–544.
10. Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, Zipursky R. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. American Journal of Psychiatry. 1996; 153: 948–950.
11. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. Lancet Neurol. 2004; 3: 537–546.
12. Giraud R, Siegenthaler N, Gayet-Ageron A, Combescure C, Romand JA, Bendjelid K. ScvO2 As a Marker to Define Fluid Responsiveness. J Trauma. 2011; 70 (4): 802–807.
13. Yazigi A, Abou-Zeid H, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G, Jabbour K. Correlation between central venous oxygen saturation and oxygen delivery changes following fluid therapy. Acta Anaesthesiol Scand. 2008; 52 (9): 1213–1217.
14. Strandvik GF. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. Anaesthesia. 2009; 64 (9): 990-1003.
15. Vallet B, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. Critical Care. 2010; 14: 213.
16. Teixeira C, da Silva NB, Savi A, Vieira SR, Nasi LA, Friedman G, Oliveira RP, Cremonese RV, Tonietto TF, Bressel MA, et al. Central venous saturation is a predictor of reintubation in difficult-to-wean patients. Crit Care Med. 2010; 38: 491–496.
17. Shefi Sh, Pirs R; Nedashkovskogo EV ed. Tsentral'naya venoznaya saturatsiya ($ScvO_2$): pol'za i ogranicheniya [Central venous saturation (Scv02): benefits and limitations]. Arkhangel'sk: Aktual'nyye problemy anesteziologii i reanimatologii: osvezhayushchiy kurs lektsiy [Arkhangelsk: Actual problems of anesthesiology and resuscitation: a refreshing course of lectures]. 2009; 14: 153–159.
18. Bauer P, Reinhart K, Bauer M. Significance of venous oximetry in the critically ill. Med Intensiva. 2008; 32: 134–142.
19. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. Curr Opin Crit Care. 2012; 18: 267–272.
20. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, et al. Early Interventions in Severe Sepsis and Septic Shock: A Review of the Evidence One Decade Later. Minerva Anestesiol. 2012: 78 (6): 712-724.
21. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 752–761.
22. Luk'yanova LD. Gipoksiya pri patologiyakh; Molekulyarnyye mekhanizmy i printsipy korrektsii; Perftororganicheskiye soyedineniya v biologii i meditsine [Hypoxia in pathologies; Molecular mechanisms and principles of correction; Perfluoroorganic compounds in biology and medicine]. Pushchino: ONTI PNTS RAN [Pushchino: ONTI PNT RAS]. 2001; 56–69.
23. Luk'yanova LD. Antigipoksanty; Podkhody k ikh klassifikatsii; Printsipy primeneniya [Antihypoxants; Approaches to their classification; Principles of application]. Grodno: V Farmakologicheskaya konferentsiya gipoksicheskikh sostoyaniy: materialy 2-oy vsesoyuznoy konferentsii [Grodno: V Pharmacological Conference of Hypoxic States: Proceedings of the 2nd All-Union Conference]. 1991; 4 (1): 126–127.
24. Obolenskiy SV. Reamberin – novoye sredstvo dlya infuzionnoy terapii v praktike meditsiny kriticheskikh sostoyaniy: metodicheskie rekomendatsii [Reamberin – a new tool for infusion therapy in the practice of medicine of critical states: guidelines]. SPb: SPbMAPO [SPb: SPbMAPE]. 2002; 19 p.
25. Kondrashova MN, Vyyasnennyye i nametivshiyesya voprosy na puti issledovaniya regulyatsii fiziologicheskogo sostoyaniya yantarnoy kisloty; Terapevticheskoye deystviye yantarnoy kisloty [Clarified and emerging issues on the path of studying the regulation of the physiological state of succinic acid; Therapeutic effect of succinic acid]. Pushchino: NTSBI [Pushchino: NCBI]. 1976; 8–30.
26. Kondrashova MN. Nakopleniye i ispol'zovaniye yantarnoy kisloty v mitokhondriyakh; Mitokhondrii; Molekulyarnyye mekhanizmy fermentativnykh reaktsiy [Accumulation and use of succinic acid in mitochondria; Mitochondria; Molecular mechanisms of enzymatic reactions]. Moskva: Nauka [Moscow: Science]. 1972; 151–170.
27. Kondrashova MN. Rol' yantarnoy kisloty v aktivatsii gipometabolicheskikh sostoyaniy; Yantarnaya kislota v meditsine, pishchevoy promyshlennosti, sel'skom khozyaystve

[The role of succinic acid in the activation of hypometabolic conditions; Amber acid in medicine, food industry, agriculture]. Pushchino: Inctitut teoreticheskoy i eksperimental'noy biofiziki [Pushchino: Institute of Theoretical and Experimental Biophysics]. 1996; 70–74.
28. Kondrashova MN. Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksicheskikh sostoyaniy [Pharmacological correction of hypoxic conditions]. Moskva: AMN SSSR [Moscow: Academy of Medical Sciences of the USSR]. 1989; 151–170.
29. Kondrashova MN. Mitokhondrial'nyye protsessy vo vremennoy organizatsii zhiznedeyatel'nosti; Aktivatsiya suktsinatdegidrogenazy kak osnova "anaerobnoy" raboty i ustoychivosti k gipoksii [Mitochondrial processes in the temporal organization of vital activity; Activation of succinate dehydrogenase as the basis of "anaerobic" work and resistance to hypoxia]. Pushchino: NTSBI [Pushchino: NCBI]. 1978; 6–12.
30. Mayevskiy YeI, Rozenfel'd AS, Grishina YeV, Kondrashova MN. Korrektsiya metabolicheskogo atsidoza putem podderzhaniya funktsiy mitokhondriy [Correction of metabolic acidosis by maintaining the functions of mitochondria]. Pushchino: Nauka [Pushchino: Science]. 2001; 155 p.
31. Kondrashova MN, Maevsky EI, Gusar IB, Anisimov VN, Kaminsky YuG, Kosenko EA. Endogenous succinate in mitochondria respiration under different states of organism. Bologna, Italy: First European bioenergetic conference: abstracts. 1980; 371–372.
32. Rumyantseva SA, Kriticheskiye sostoyaniya v klinicheskoy praktike [Critical states in clinical practice]. Moskva: MIG «Meditsinskaya kniga» [Moscow: MIG "Medical book"]. 2010; 640 p.
33. Usenko LV, Kligunenko YeN, Krishtafor AA, Kanyuka GS. Perftoran i zhizn' v obshchestve posle perenesennoy travmaticheskoy i netravmaticheskoy ishemii golovnogo mozga; Perftororganicheskiye soyedineniya v biologii i meditsine [Perftoran and life in society after a traumatic and non-traumatic cerebral ischemia; Perfluoroorganic compounds in biology and medicine]. Pushchino: Nauka [Pushchino: Science]. 2001; 156–163.
34. Usenko LV, Kligunenko YeN, Doronin AG. Dinamika funktsional'nogo sostoyaniya kory golovnogo mozga pri lechenii eksperimental'noy cherepno-mozgovoy travmy yantarno-kislym natriyem [Dynamics of the functional state of the cerebral cortex in the treatment of experimental craniocerebral trauma by amber-acid sodium]. Dnepropetrovsk: Aktual'nyye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny [Dnepropetrovsk: Actual problems of theoretical and clinical medicine]. 1996; 64–67.
35. Isakov VA, Kovalenko AL, Turkin VV, Aspel' YuV. Primeneniye novykh immunotropnykh i antioksidantnykh sredstv v terapii grippa i ORZ: Rukovodstvo dlya vrachey [The use of new immunotropic and antioxidant agents in the treatment of influenza and acute respiratory disease: A guide for physicians]. SPb. 2001; 74 p.
36. Kligunenko YeN, Bondar' VK, Doronin AG. Funktsional'noye sostoyaniye kory golovnogo mozga i obmen biogennykh aminov pod vliyaniyem natriya suktsinata pri eksperimental'noy CHMT [Functional state of the cerebral cortex and exchange of biogenic amines under the influence of sodium succinate in the experimental TBI]. Kustanay: Materialy IV nauchno-prakticheskaya konferentsiya anesteziologov Kazakhstana; Chast' III [Kustanay: Proceedings of the IV scientific-practical conference of anesthesiologists of Kazakhstan. Part III]. 1986; 56–60.
37. Gusev YeI, Skvortsova VI. Ishemiya golovnogo mozga [Ischemia of the brain]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine]. 2001; 328 p.

© Е.Н. Иванцов, Ф.А. Магамедкеримова, М.А. Макаров, Г.А. Фадеев, Н.Р. Хасанов, 2018

УДК 616.1-056.7:616.132.2-007.271 DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).43-47

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ ПО ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СТЕНОЗА СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

ИВАНЦОВ ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ*, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: zhenia.iva91@gmail.com*

МАГАМЕДКЕРИМОВА ФЕРИДА АРИФОВНА*, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: ferida_oradro.92@mail.ru*

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ*, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru*

ФАДЕЕВ ГРИГОРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ*, врач отделения ренгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», Россия, 420103, Казань, ул. Чуйкова, 54, e-mail: vazax@bk.ru*

ХАСАНОВ НИЯЗ РУСТЕМОВИЧ*, докт. мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: ybzp@mail.ru*

Реферат. ***Цель исследования*** – изучение наследственного сердечно-сосудистого анамнеза и атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии у некурящих пациентов с острым коронарным синдромом в ассоциации с полиморфизмом rs699947 гена VEGF-A. ***Материал и методы.*** В исследование были включены 122 некурящих пациента с острым коронарным синдромом в возрасте от 29 до 87 лет [средний возраст составил (66,5±1,01) года], госпитализированных в отделение кардиологии ГАУЗ ГКБ № 7 г. Казани, среди которых 50 мужчин и 72 женщины. В исследуемой группе было 32 пациента с нестабильной стенокардией и 90 пациентов с инфарктом миокарда различной локализации. В том числе 61 пациент с подъемом сегмента *ST* на электрокардиограмме. У всех пациентов оценивался семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, была проведена коронароангиография и определение полиморфизма rs699947 гена VEGF-A методом ПЦР. ***Результаты и их обсуждение.*** Отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца чаще наблюдался среди носителей генотипа AA (51,7%), чем среди носителей генотипа CC (13,5%; *p*=0,001). Различия с носителями генотипа AC rs699947 гена VEGF-A были статистически не значимы (42,9%; *p*=0,5). Наблюдалась достоверно меньшая частота встречаемости отягощенного семейного анамнеза среди носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипа AC (*p*=0,003) и всеми носителями аллеля A (45,9%; *p*=0,0004). Среди носителей аллеля A отягощенный семейный сердечно-сосудистый анамнез встречался чаще, чем среди носителей аллеля C (45,9 и 31,2% соответственно; *p*=0,03). Средний и выраженный стеноз ствола левой коронарной артерии наблюдался у 17 (13,9%) пациентов. Наибольшая частота стеноза ствола левой коронарной артерии наблюдалась среди носителей генотипа AC (23,2%), чем у всех остальных пациентов (4,3%; *p*=0,0036). Анализ также показал, что